



医药卫生类专业“互联网+”精品教材

生物化学

生物化学

SHENGWU HUAXUE

总主编 黄惟清

主 编 罗永富

总主编 黄惟清
主 编 罗永富

北京出版集团公司
北京出版社

北京出版集团公司
北 京 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

生物化学 / 罗永富主编. -- 北京: 北京出版社,
2011.6 (2022 重印)
ISBN 978-7-200-08799-4

I. ①生… II. ①罗… III. ①生物化学—中等专业学校—教材 IV. ①Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 107346 号

生物化学

SHENGWU HUAXUE

主 编: 罗永富
出 版: 北京出版集团公司
北 京 出 版 社
地 址: 北京北三环中路 6 号
邮 编: 100120
网 址: www.bph.com.cn
总发行: 北京出版集团公司
经 销: 新华书店
印 刷: 定州市新华印刷有限公司
版 次: 2011 年 6 月第 1 版 2022 年 1 月修订 2022 年 1 月第 11 次印刷
开 本: 787 毫米 × 1092 毫米 1/16
印 张: 13.5
字 数: 265 千字
书 号: ISBN 978-7-200-08799-4
定 价: 31.00 元

质量监督电话: 010-82685218 010-58572162 010-58572393

目 录

第一章	绪论	1
第一节	生物化学学习内容	2
第二节	学习生物化学的意义	3
	自我检测	5
第二章	核酸化学	6
第一节	核酸分子的化学组成	7
第二节	核酸的一级结构	10
第三节	DNA 的空间结构与功能	11
第四节	RNA 的空间结构	17
第五节	核酸的主要理化性质	19
第六节	DNA 变性理论与应用	19
	自我检测	20
第三章	蛋白质化学	22
第一节	蛋白质的化学组成	23
第二节	蛋白质的分子结构	26
第三节	蛋白质结构与功能的关系	30
第四节	蛋白质的理化性质和分类	32
	自我检测	33
第四章	维生素	35
第一节	维生素的分类与特点	35
第二节	水溶性维生素	36
第三节	脂溶性维生素	42
第四节	维生素与健康	45
	自我检测	46
第五章	酶	48
第一节	概述	48
第二节	酶的分子结构与功能	52
第三节	影响酶促反应的因素	57
第四节	酶与医学的关系	62

自我检测	64
第六章 物质代谢总论	65
第一节 物质代谢的共同特点	65
第二节 物质代谢的调节	67
第三节 生物氧化	76
第四节 三羧酸循环	82
自我检测	84
第七章 糖代谢	85
第一节 糖原代谢	85
第二节 糖的主要分解途径	87
第三节 糖异生作用	95
第四节 血糖	97
第五节 血糖异常	99
自我检测	100
第八章 脂质代谢	101
第一节 脂质的分布及生理功能	101
第二节 脂肪的分解代谢	102
第三节 脂肪的合成代谢	106
第四节 胆固醇的代谢	108
第五节 甘油磷脂的代谢	110
第六节 血脂与血浆脂蛋白	111
自我检测	114
第九章 氨基酸代谢	116
第一节 蛋白质的营养作用	116
第二节 氨基酸的一般代谢	118
第三节 个别氨基酸的代谢	123
第四节 氨基酸、糖和脂肪在代谢上的联系	128
自我检测	129
第十章 核苷酸代谢	130
第一节 核苷酸的合成代谢	131
第二节 核苷酸的分解代谢	134
第三节 核苷酸类抗代谢药物	135
自我检测	136

第十一章	核酸合成代谢	137
第一节	DNA 的生物合成	138
第二节	逆转录	143
第三节	RNA 的生物合成	145
	自我检测	152
第十二章	蛋白质生物合成	153
第一节	三种 RNA 在蛋白质生物合成中的作用	153
第二节	蛋白质生物合成的基本过程	157
第三节	蛋白质生物合成理论的临床应用	161
	自我检测	166
第十三章	肝的生化	168
第一节	肝的解剖结构特点及其生物化学功能	168
第二节	肝的生物转化作用	171
第三节	胆汁酸代谢	175
第四节	胆色素代谢	177
第五节	肝功能实验室检查	181
	自我检测	182
第十四章	水和无机盐代谢	184
第一节	水和无机盐在体内的重要作用	185
第二节	水和主要无机盐的代谢	187
第三节	钙、磷代谢	190
	自我检测	195
附录		197
	附录 1 临床生化检验常用缩写符号	197
	附录 2 临床生化常用单位换算表	198
参考答案		202
参考文献		204



第二章 核酸化学

学习目标

1. 掌握核酸的种类和生物学功能；两种核酸基本组成成分的比较；DNA 双螺旋结构要点、碱基配对规律；基因、基因组学的概念等。
2. 熟悉常见核苷酸的缩写符号；体内重要的环化核苷酸（cAMP 和 cGMP）；DNA 的变性、复性及应用；tRNA 和 mRNA 的结构特点及功能。
3. 了解核酸的紫外吸收性质；DNA 的三级结构。

遗传是生物的基本特征之一，而遗传的物质基础是核酸。自从 1869 年瑞士外科医生 F. Miescher 从脓细胞核中分离出一种富含氮和磷元素的酸性化合物（即核酸）以来，核酸这种生物大分子受到了广泛的关注。全世界的生物化学家和工作者对核酸的性质、组成、结构和功能等方面进行了广泛而深入的研究，取得了丰硕成果，并由这些科学成果而产生了众多的科学理论和科学技术，形成了许多分支学科，成为生命科学中最热门的学科，也为其他生命学科和医学各学科研究提供基础理论和技术。对护理学的深入研究也不例外。

根据化学组成、结构等方面的不同，核酸可分为核糖核酸（RNA）和脱氧核糖核酸（DNA）。DNA 是最主要的遗传物质，具有储存遗传信息、复制、转录和基因调控等重要生理功能。在真核细胞中，98% 以上的 DNA 分布于细胞核的染色体中。真核细胞的 RNA 是 DNA 的转录产物，主要参与蛋白质生物合成。根据结构和功能的不同分为转运核糖核酸（tRNA）、信使核糖核酸（mRNA）和核糖体核糖核酸（rRNA）。90% 以上的 RNA 分布于细胞质中，不到 10% 的 RNA 分布于细胞核内。

核酸理论在护理专业的学习和实践方面有着重要的作用。因为现已发现许多疾病都和 DNA 结构异常有关。例如，蚕豆病患者的根本病因是因为葡萄糖-6-磷酸脱氢酶基因的缺失所致；白化病患者则是 DNA 分子上缺乏酪氨酸酶的基因所致。肿瘤的发生和辐射对机体的损伤等都与核酸有关。因此，护理工作具备相关的生物化学理论和知识，对

这类患者的护理诊断、护理评估以及制订相应护理措施等都具有特别重要的意义。

重点提示

核酸是遗传的物质基础，核酸分为 DNA 和 RNA 两大类，RNA 又分为 mRNA、tRNA 和 rRNA 三种类型。

第一节 核酸分子的化学组成

一、核酸分子的元素组成

核酸分子主要由碳、氢、氧、氮和磷五种元素组成。磷元素在核酸分子中的含量为 9%~10%，其中 DNA 分子磷的平均含量为 9.9%，RNA 分子磷的平均含量为 9.4%。据此，可以通过测定生物标本中磷的含量计算出核酸的大概含量。

二、核酸的水解产物

核酸分子庞大，结构复杂，研究核酸的结构与功能首先要研究核酸的基本组成成分。常用方法是水解法。将核酸不断水解，可得到许多水解产物(图 2-1)。

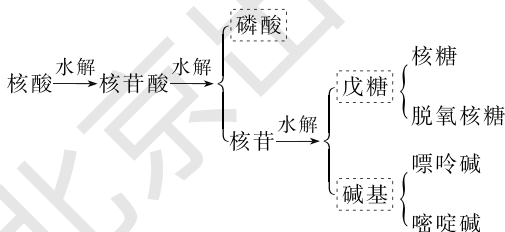


图 2-1 核酸水解及水解产物

从水解图可以看出，核苷酸和核苷是核酸水解的中间产物，其中核苷酸是核酸的基本组成单位或称之为构件分子。而磷酸、戊糖和碱基是核酸彻底水解的产物，又称为核酸的基本组成成分。

1. 戊糖

组成核酸的戊糖有核糖和脱氧核糖两大类，是核酸分类的主要依据。RNA 含 β -D-核糖，DNA 含 β -D-2-脱氧核糖。所有核酸中的戊糖均为 β -呋喃型(图 2-2)。

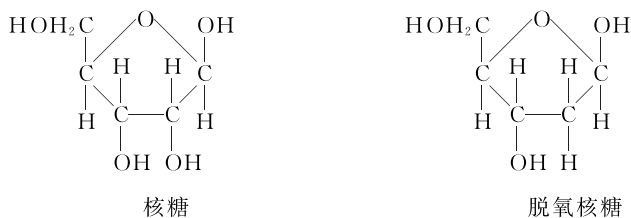


图 2-2 两类戊糖结构示意图

2. 碱基

组成核酸的碱基有两大类：嘌呤碱和嘧啶碱。嘌呤碱有腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)；嘧啶碱有胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)和胸腺嘧啶(T)(图 2-3)。DNA 和 RNA 主要含有四种碱基，两种嘌呤碱基和两种嘧啶碱基，且均含有腺嘌呤、鸟嘌呤和胞嘧啶三种碱基，所不同的是 RNA 分子中有尿嘧啶，一般没有胸腺嘧啶；而 DNA 分子中有胸腺嘧啶，不含尿嘧啶。

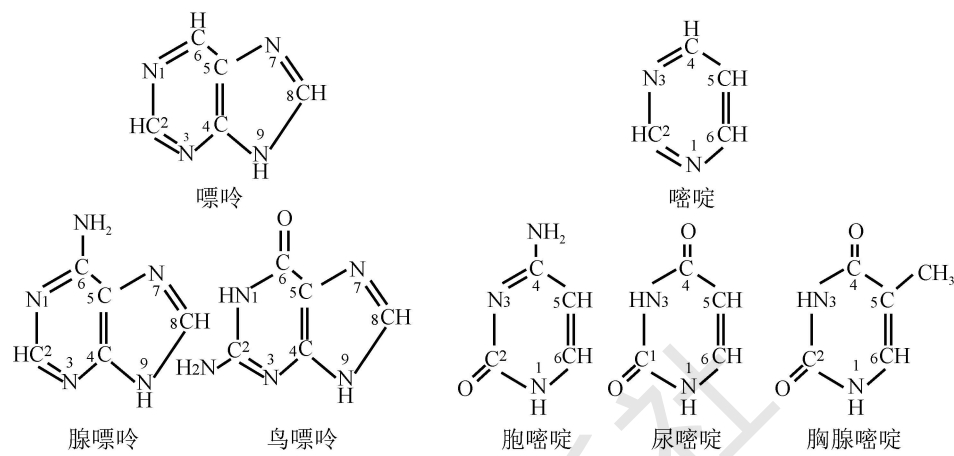


图 2-3 嘌呤碱与嘧啶碱结构示意图

DNA 与 RNA 分子组成成分的异同(表 2-1)。

表 2-1 DNA 与 RNA 基本组成成分比较

组成		RNA	DNA
磷酸		磷酸	磷酸
戊糖		β-D-核糖	β-D-2-脱氧核糖
碱基	嘌呤	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)	腺嘌呤(A) 鸟嘌呤(G)
	嘧啶	胞嘧啶(C) 尿嘧啶(U)	胞嘧啶(C) 胸腺嘧啶(T)

3. 核苷与核苷酸

(1) 核苷是碱基与核糖借糖苷键缩合而成的一类化合物的总称。包括嘌呤核苷和嘧啶核苷。嘌呤核苷中嘌呤环的第 9 位氮原子(N9)与核糖第 1 位碳原子(C1′)相连。嘧啶核苷中嘧啶环的第 1 位氮原子(N1)与核糖第 1 位碳原子(C1′)相连。嘌呤碱和嘧啶碱在同样部位与脱氧核糖相连接，则形成各种脱氧核苷。

(2) 核苷酸是核苷的磷酸酯。最常见的酯化部位是核糖或脱氧核糖的第五位碳原子或第三位碳原子。单核苷酸分子中的磷酸主要连接在第五位碳原子上，称为 5′-核苷酸。生物体内游离核苷酸多是 5′-核苷酸，带有一个磷酸基的核苷酸称为一磷酸核苷或简称核苷酸。

核苷酸分为核糖核苷酸和脱氧核苷酸两大类，分别是 DNA 与 RNA 的构件分子(表 2-2)。

表 2-2 RNA 与 DNA 的构件分子

RNA	DNA
腺苷酸(一磷酸腺苷, AMP)	脱氧腺苷酸(一磷酸脱氧腺苷, dAMP)
鸟苷酸(一磷酸鸟苷, GMP)	脱氧鸟苷酸(一磷酸脱氧鸟苷, dGMP)
胞苷酸(一磷酸胞苷, CMP)	脱氧胞苷酸(一磷酸脱氧胞苷, dCMP)
尿苷酸(一磷酸尿苷, UMP)	脱氧胸苷酸(一磷酸脱氧胸苷, dTMP)

三、核苷酸的其他形式与功能

1. 多磷酸核苷酸

在 5'-核苷酸的磷酸基上还可以与磷酸结合而生成二磷酸核苷和三磷酸核苷。例如，在 5'-磷酸腺苷(AMP)磷酸基上再结合一个磷酸则生成二磷酸腺苷(ADP)，二磷酸腺苷再结合一个磷酸则生成三磷酸腺苷(ATP)(图 2-4)。

ATP 除了作为合成 RNA 的原料外，还是组织细胞的直接供能物质。同样，5'-尿苷酸(UMP)、5'-鸟苷酸、5'-胞苷酸以及脱氧核苷酸等均可形成二磷酸核苷和三磷酸核苷。

2. 环化核苷酸

人体内还存在环化核苷酸(图 2-5)。重要的环化核苷酸有 3', 5'-环腺苷酸和 3', 5'-环鸟苷酸。

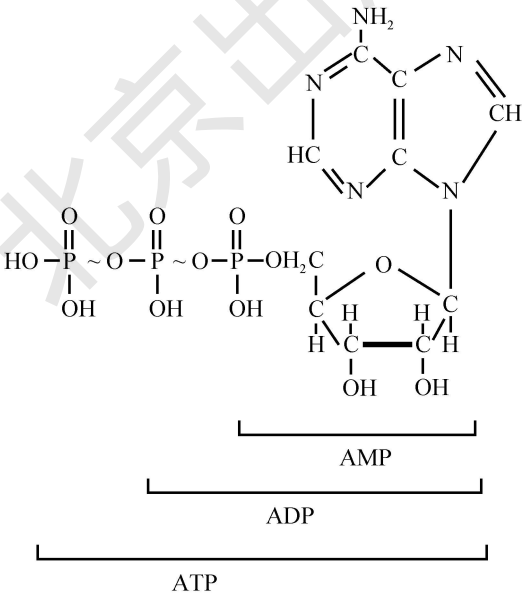


图 2-4 AMP、ADP 和 ATP 结构示意图

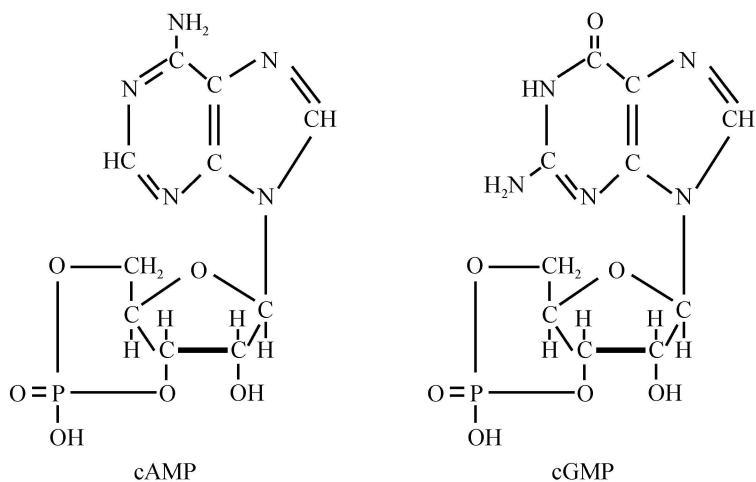


图 2-5 cAMP 和 cGMP 结构示意图

cAMP 和 cGMP 是细胞内重要的信息分子，尤其在激素调节中发挥其重要作用，又称之为激素作用的第二信使。

3. 辅酶类核苷酸

某些核苷酸或其衍生物是体内许多辅酶或辅基的组成成分，在生物氧化和物质代谢中发挥着重要作用。例如，辅酶 NAD^+ (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，辅酶 I)、 NADP^+ (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，辅酶 II)、FAD (黄素腺嘌呤二核苷酸) 等。

4. 核苷酸类的临床应用

临床上，ATP 作为能源药物用于心力衰竭急救；cAMP 用于心肌梗死的治疗；阿拉伯糖苷有抗 DNA 病毒作用，用于抗癌治疗等。

重点提示

DNA 的构件分子是脱氧核糖核苷酸，RNA 的构件分子是核糖核苷酸。DNA 中含有 A、G、C、T 四种碱基，而 RNA 分子中的碱基为 A、G、C、U。碱基与戊糖结合形成核苷，脱氧核苷中的戊糖是 $\beta\text{-D-2-脱氧核糖}$ ，核苷中的戊糖是 $\beta\text{-D-核糖}$ 。核苷与磷酸连接形成核苷酸。重要的环化核苷酸有 cAMP 和 cGMP，是激素作用的第二信使。

第二节 核酸的一级结构

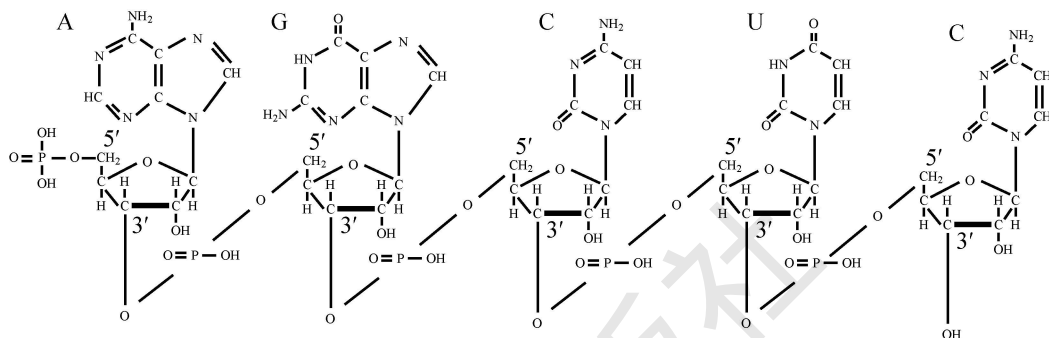
一、核酸的基本化学键

核酸是由成千上万的核苷酸聚合而成的生物大分子，每个核苷酸都有一个 $5'$ -磷酸基团和一个 $3'$ -羟基基团。核苷酸与核苷酸之间就是通过 $3'$ 、 $5'$ -磷酸二酯键彼此连接。所谓 $3'$ 、 $5'$ -磷酸二酯键是指一个核苷酸分子中戊糖的第 3 位碳原子上的羟基与另一核苷酸分子中戊糖的第 5 位碳原子上的磷酸脱水缩合形成的化学键。这种连接具有严格的方向性，

由前一个核苷酸的 3'-OH 与下一个核苷酸的 5'-磷酸基连接, 从而构成一个没有分支的线性多核苷酸链。多核苷酸链的两个末端分别称为 5'-末端和 3'-末端。多核苷酸链的书写方式多种多样, 习惯上是从 5'-末端写到 3'-末端(5'→3')。

二、核酸的一级结构

核酸的一级结构是指多核苷酸链中核苷酸的种类、比例和排列顺序。由于同一核酸分子中各种核苷酸的磷酸和戊糖没有本质区别, 所不同的是碱基, 所以核酸的一级结构中的核苷酸排列顺序往往以碱基序列来代替(图 2-6)。



编写式: 5'-A-G-C-U-C-3'

图 2-6 RNA 多核苷酸链的一个片段与缩写示意图

核酸的一级结构也称为基本结构, 在基本结构的基础上盘曲而形成空间构象。所以核酸的一级结构是高级结构的基础。

重点提示

核酸的基本化学键是 3', 5'-磷酸二酯键, 3', 5'-磷酸二酯键是指一个核苷酸分子中戊糖的第 3 位碳原子上的羟基与另一核苷酸分子中戊糖的第 5 位碳原子上的磷酸脱水缩合形成的化学键。

第三节 DNA 的空间结构与功能

核酸的空间结构是指核酸分子中的原子和基团在空间中的排列, 包括二级结构和三级结构。

一、DNA 的双螺旋结构模型

DNA 空间结构的研究经历了一个艰难的过程, 早在 20 世纪 50 年代 E. Chargaff 研究发现: ①在所有来源的 DNA 中, A 与 T 的摩尔含量相等, G 与 C 的摩尔含量相等。②DNA 的碱基组成具有种属特异性, 但同一生物个体却无组织及器官的特异性。③年龄、营养状况、环境的改变等不影响 DNA 的碱基组成。这项研究具有重要意义, 遗憾的

是 E. Chargaff 并没有阐明 DNA 的空间结构。但该研究引起了 J. Watson 的积极思考,为什么在所有来源的 DNA 中, A 与 T 的摩尔含量相等, G 与 C 的摩尔含量相等? 后来借助于分子模型发现 A 与 T 之间及 G 与 C 之间都可形成氢键,而且两对碱基间的距离相等。随后与 F. Crick 一道通过 X 衍射等手段进行了更为深入的研究,并于 1953 年正式提出了 DNA 的双螺旋结构模型,也称为 Watson-Crick 结构模型(图 2-7)。

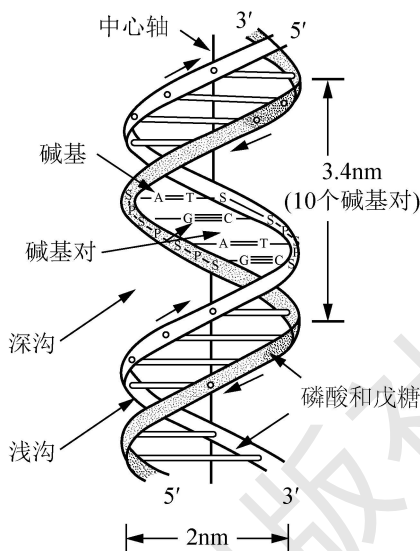


图 2-7 DNA 分子双螺旋结构模型

其要点如下:

1. DNA 是由两条走向相反的多聚脱氧核苷酸链平行围绕同一中心轴以右手螺旋方式盘旋而成的双螺旋结构。双螺旋表面有深沟和浅沟。螺旋的直径为 2 nm, 碱基平面垂直于螺旋中轴。相邻碱基之间的堆砌距离为 0.34 nm, 两个核苷酸之间的夹角是 36° 。故沿中心轴每旋转一周有 10 个碱基对, 每一螺距为 3.4 nm。

2. 两条主链骨架是磷酸和脱氧核糖, 位于螺旋的外侧。嘌呤碱与嘧啶碱位于螺旋的内侧, 碱基平面与糖基平面之间的角度近似直角。

3. 两条多核苷酸链通过碱基之间的氢键联系在一起。每一条链的碱基与另一链处于同一平面的碱基通过氢键形成碱基对(bp), 且有严格的配对规律。即腺嘌呤与胸腺嘧啶配对, 形成两个氢键(A=T); 鸟嘌呤与胞嘧啶配对, 形成三个氢键(G=C)。这种配对规律称为碱基互补规律。每一碱基对中的两个碱基称为互补碱基, 每个 DNA 分子的两条链称为互补链。根据碱基互补原则, 当一条多核苷酸链的序列被确定以后, 即可推知另一条互补链的序列。因此, 碱基互补原则具有极重要的生物学意义, 是 DNA 复制、转录、反转录等过程的生物学基础。

4. 碱基对之间的氢键和碱基平面之间的碱基堆积力是维持 DNA 双螺旋结构稳定的重要因素。

DNA 双螺旋结构模式的提出是生命科学中划时代的事件, 为现代生物化学的发展和后来的分子生物学、基因工程、基因克隆、基因组学以及各种生物工程学技术的产生和

发展奠定了理论基础。J. Watson 和 F. Crick 也因此贡献而获得诺贝尔奖。

知识链接

DNA 双螺旋结构模型的发现

DNA 双螺旋结构模型的发现过程体现了人类知识的积累与升华过程。1951 年, 英国的 M. Wilkins 和 R. Franklin 获得高质量的 DNA 分子 X 线衍射照片。分析结果表明 DNA 是螺旋性分子, 并且是以双链的形式存在的。1952 年, 美国生物化学家 E. Chargaff 利用层析和紫外吸收光谱技术研究了 DNA 的化学成分, 提出了有关 DNA 分子中四种碱基组成的 Chargaff 规则: ①腺嘌呤和胸腺嘧啶的摩尔数相等, 即 $A=T$; ②鸟嘌呤和胞嘧啶的摩尔数也相等, 即 $G=C$; ③含氨基的碱基 (腺嘌呤和胞嘧啶) 总数等于含酮基的碱基 (鸟嘌呤和胸腺嘧啶) 总数, 即 $A+C=T+G$; ④嘌呤的总数等于嘧啶的总数, 即 $A+G=C+T$ 。J. Watson 和 F. Crick 在综合以上研究成果的基础上提出了 DNA 双螺旋结构模型, 并于 1953 年将其理论发表在《Nature》杂志上。

重点提示

DNA 的二级结构是双螺旋结构, 双链中碱基配对规律是: A 与 T 配对, G 与 C 配对。

二、DNA 的三级结构

DNA 的三级结构是在双螺旋结构基础上进一步盘曲所形成的空间构象。双螺旋多数为线形, 少数为环形, 例如, 细菌质粒和某些小病毒等。环形双螺旋结构在蛋白质等其他分子的协同作用下发生扭曲而形成三级结构。对于线性双螺旋状的 DNA 分子来说, 当两端因蛋白质的结合而被固定时, 也可形成超螺旋结构。超螺旋结构是 DNA 分子三级结构中常见形式。真核细胞染色体 DNA 分子是线性双螺旋结构, 缠绕在组蛋白的八聚体上, 形成核小体, 是染色质的基本组成单位。

重点提示

核小体是染色质的基本组成单位。

三、DNA 的功能

DNA 的主要功能是生物遗传信息的载体, 并作为基因复制和转录的模板。遗传信息的基本单位是基因。

(一) 基因

1. 基因的概念

基因是具有遗传效应的 DNA 片段, 是遗传信息的结构和功能单位。研究表明, 每条染色体只含有一个 DNA 分子, 每个 DNA 分子上有多个基因, 每个基因含有成百上千个脱氧核苷酸。DNA 利用四种核苷酸的不同排列顺序编码生物所有遗传信息, 经过复

制传递给子代, 由于不同基因的脱氧核苷酸的碱基序列不同, 因此, 不同的基因就含有不同的遗传信息。DNA 是细胞内 RNA 合成的模板, RNA 又将所携带遗传信息用以指导蛋白质的合成。DNA 的核苷酸序列以遗传密码的方式决定不同蛋白质的氨基酸顺序, 在体内通过转录和翻译, 有序合成各种 RNA 和蛋白质。

2. 基因的分类

根据基因的产物不同, 基因可分为: ①编码蛋白质的基因。包括编码酶和结构蛋白的结构基因以及编码作用于结构基因的阻遏蛋白或激活蛋白的调节基因。②没有翻译产物的基因。转录成为 RNA 以后不再翻译成为蛋白质的转运核糖核酸(tRNA)基因和核糖体核酸(rRNA)基因。③不转录的 DNA 区段。例如, 真核细胞的各种顺式作用元件(启动子、增强子、沉默子)和原核细胞的操纵基因等。启动子是转录时 RNA 聚合酶开始与 DNA 结合的部位; 增强子可加速转录过程; 沉默子可抑制转录过程; 操纵基因是阻遏蛋白或激活蛋白与 DNA 结合的部位。

3. 真核细胞基因组的结构特点

在原核生物的 DNA 分子中, 每个基因通常只出现一次, 而且除少部分调节信号片段外, DNA 的大部分都是蛋白质编码的结构基因。真核细胞基因结构与原核生物相比较, 其特点为: ①真核细胞 DNA 分子量(bp)比原核生物的分子量大得多。真核细胞有 $3 \times 10^7 \sim 3 \times 10^9$ 个碱基对, 人类约有 3.2×10^9 个碱基对; 而原核生物约有 4×10^6 个碱基对。因此, 真核细胞 DNA 分子中负载的基因数量大得多。②真核细胞 DNA 的基因中含有大量重复顺序, 在人的 DNA 分子中重复顺序至少占 30%。③真核生物基因转录产物为单顺反子 mRNA, 即一个结构基因转录生成一个 mRNA 分子, 经翻译生成一条多肽链。④真核生物的基因是不连续的, 即基因内部的编码序列(外显子)被非编码序列(内含子)所分隔。例如, 卵清蛋白基因有 7 个内含子。根据真核生物的这种基因结构特点而取名为断裂基因。所谓外显子是指断裂基因中具有表达活性的编码序列。内含子则是指断裂基因中无表达活性, 不能编码相应氨基酸的序列。

(二) 基因诊断与基因治疗

人类大多数疾病与基因相关。致病的主要因素主要有两大类: ①内源基因的变异。例如, 先天遗传背景的差异或后天内、外环境因素的影响, 导致基因结构或表达的某个或几个环节发生异常而引起疾病。②外源基因的入侵。例如, 各种病毒感染人体后, 其特异的病毒基因被带入人体并在体内增殖而引起疾病。因此, 从基因水平探测、分析病因和发病机制, 并采用有效措施矫正异常基因以达到治疗目的的研究已受到基础医学和临床医学的普遍关注, 从而催生出了基因诊断和基因治疗。

1. 基因诊断

基因诊断是利用现代分子生物学和分子遗传学的技术和方法, 直接检测基因结构或表达水平是否正常, 从而对疾病做出诊断的方法。

基因诊断的特点: ①针对性强。它是以基因作为检测材料和探索目标, 属于病因诊断。②特异性高。根据 DNA 碱基互补原则, 选用特定基因序列作为探针, 进行分子杂交, 故具有很高的特异性。③灵敏度高。由于分子杂交和聚合酶链反应(PCR)技术都具有放大效应, 因而检测的灵敏度得到了很大的提高。④适用性强。科学技术的发展与新的分析仪器和手

段的产生使得基因分析方法分外简单,目前许多中小医院都已经开设了基因诊断项目。⑤诊断范围广。目前基因诊断已由从前的遗传性疾病的诊断发展到了病原体的检测等。

常用的基因诊断技术和方法:①核酸分子杂交技术,例如,限制性内切酶酶谱分析法、DNA 限制性片段长度多态性分析和等位基因特异寡核苷酸探针杂交法等。②聚合酶链反应。③基因测序。④基因芯片。

基因诊断的应用:基因诊断已经广泛应用于遗传病的诊断、产前诊断;肿瘤的诊断、分类分型和预后检测;感染性疾病的诊断;传染性流行病病原体突变株或外来毒株的监测;某些重大疾病的个体易感性判断;器官移植组织配型中的应用;法医中的应用等。

2. 基因治疗

基因治疗是指将人的正常基因或有治疗作用的基因通过一定方式导入人体靶细胞以纠正基因的缺陷并发挥治疗作用,从而达到治疗疾病目的的生物医学新技术。

基本方法:①基因矫正:纠正致病基因中的异常碱基,而正常部分予以保留。②基因置换:用正常基因通过同源重组技术,原位替换致病基因,使细胞内的 DNA 完全恢复正常状态。③基因增补:把正常基因导入体细胞,通过基因的非定点整合使其表达,以补偿缺陷基因的功能,或使原有基因的功能得到增强,但致病基因本身并未除去。④基因失活:将特定的反义核酸(反义 RNA、反义 DNA)和核酶导入细胞,在转录和翻译水平阻断某些基因的异常表达,从而实现治疗的目的。

重点提示

基因是具有遗传效应的 DNA 片段,是遗传物质的结构和功能单位。基因可分为:编码蛋白质的基因、没有翻译产物的基因和不转录的 DNA 区段。真核生物的基因是不连续的,即基因内部的编码序列(外显子)被非编码序列(内含子)所分隔。

四、基因组学

1. 基因组的概念

基因组是指一个细胞或生物体所含的全套基因。细菌和噬菌体的基因组是指单个染色体上所含的全部 DNA 分子及其遗传信息。真核生物的基因组则是指维持配子或配子体正常功能的最基本的一套染色体 DNA 及其所携带的全部遗传信息。之所以说“遗传信息”,是因为在一个生物体或细胞中除了含有基因的编码序列外,还存在着大量的非编码序列,这些非编码序列同样包含着遗传信息。另外,在细胞核之外还存在有另一类基因组,称为染色体外基因组,例如,原核生物的质粒、真核生物的线粒体基因组等。人类线粒体基因组总长 16 659 个碱基对,含有 37 个编码基因。1990 年“人类基因组计划”(HGP)正式启动,使人类整个基因结构的秘密初步揭晓。研究表明,人类单倍体基因序列含 3.2×10^9 个碱基对,包含 3.8 万个基因。由此而诞生了基因组学这一新型学科。

2. 基因组学的概念

基因组学就是发展和应用 DNA 制图、测序新技术以及计算机程序,分析生命体(包括人类)全部基因结构和功能的一门学科。基因组学又分为三个部分,即结构基因组学、功能基因组学和比较基因组学。结构基因组学是以全基因组测序为目标,研究基因和基因组的结构、基因组作图和基因定位等;功能基因组学是以基因功能鉴定为目标,研究不同序列结构的功能、基因的相互作用、基因的表达及调控等;比较基因组学是比较不同物种的整个基因组,以便深入了解每个基因组的功能和进化关系。

3. 基因组学与医学

基因组学有效地推动了遗传医学的发展,促使医学家对疾病有了新的认识。具体表现为:①人类疾病大多直接或间接地与基因有关,故有“基因病”概念的产生。②“基因病”的提出和基因组学的发展将改变病理学的格局和发展方向。③环境基因组学开展的环境因素与基因多态性之间的交互作用研究将使得病因学研究进入一个全新的领域。④基因组学催生药理基因组学的产生,而药理基因组学将推动新一代药物的开发与应用。总之,基因组学的诞生和发展,有力地推动了病理学、诊断学、病因学和治疗学的进步。

知识链接

人类基因组计划

1985年5月在美国加州的一次会议上,美国能源部提出了测定人类基因组全序列的动议。1986年3月美国政府开始组织和讨论人类基因组计划(HGP)。1988年美国成立“国家人类基因组研究中心”,并由DNA分子双螺旋模型提出者J·Waston出任第一任主任。1990年10月1日美国国会批准美国的“人类基因组计划”正式启动。1992年起,英国、法国、德国和日本等国相继加入HGP。1999年9月中国获准加入HGP,负责测定人类基因组全部序列的1%,即第3号染色体上的3 000万个碱基对,并于2000年4月完成了1%人类基因组的工作框架图。2000年6月26日,科学家公布人类基因组工作草图。2001年2月,人类基因组序列草图在《Science》和《Nature》杂志上发表。耗资近30亿美元的HGP旨在阐明人类基因组30亿个碱基对的序列,发现所有人类基因和基因在染色体上的位置,破译人类全部遗传信息,从分子水平上全面认识自我。此项工程是20世纪三大科学工程之一,对生物界、医学、生物技术产业等方面都将产生巨大影响。中国作为参与这一计划的唯一发展中国家,虽然参加时间较晚,但是我国科学家提前两年完成了预定的任务,赢得了国际科学界的高度评价。

重点提示

基因组指细胞或生物体的全部遗传物质。基因组学是发展和应用DNA制图、测序新技术以及计算机程序,分析生命体(包括人类)全部基因结构和功能的一门学科。

第四节 RNA 的空间结构

核糖核酸(RNA)是基因表达过程中的重要物质,其本身也是基因表达的最初产物。根据 RNA 在基因表达的过程中所发挥作用的不同,将其分为三类,分别为信使核糖核酸(mRNA)、转运核糖核酸(tRNA)和核糖体核糖核酸(rRNA)。核糖体 RNA 又称为核蛋白体 RNA。RNA 通常为单链形式,比 DNA 分子小得多,小的只含数十个核苷酸,大的可含数千个核苷酸。其结构层次有一、二、三级结构。一级结构为基本结构,二级、三级结构为高级结构或称为空间结构。不同的 RNA 其空间结构也不同。

一、 mRNA 的结构与功能

(一) mRNA 的结构

mRNA 为单链结构,含量最少,占总 RNA 的 3%~5%,种类最多。代谢活跃,合成率与转化率都较高。原核细胞的 mRNA 的寿命只有 1~3 分钟,真核细胞的 mRNA 也只有数小时或几天。成熟 mRNA 不含内含子,但在两末端有非编码区。真核生物 mRNA 含有特殊的 5'-末端的帽和 3'-末端的多聚腺苷酸(poly A, 多聚 A)尾结构。原核生物的 mRNA 未发现类似结构。

1. 5'-末端的帽结构

大部分真核细胞 mRNA 的 5'-末端以 7-甲基鸟嘌呤-三磷酸核苷(m^7GpppN)为起始结构,这种结构被称为帽结构。5'-末端的帽结构是由鸟苷酸转移酶催化,在转录后加工而成。mRNA 的帽结构可以与帽结合蛋白分子结合,其复合物对于 mRNA 从细胞核向细胞质的转运、结合核糖体、结合翻译起始因子以及维持 mRNA 的稳定性等方面有重要作用。

2. 3'-末端的多聚腺苷酸尾结构

在真核生物 mRNA 的 3'-末端,有一段由数十个至百余个腺苷酸连接而成的多聚腺苷酸结构,称为多聚 A(poly A)尾。poly A 尾结构同样是在 mRNA 转录完成后,由 poly A 转移酶催化加入。在细胞内, poly A 尾结构与 poly A 结合蛋白相结合形成复合物。这种 3'-末端的 poly A 尾结构和 5'-末端的帽结构共同负责 mRNA 从细胞核内向细胞质转移,并维持 mRNA 的稳定性以及调控翻译的起始。

(二) mRNA 的功能

mRNA 转录核内 DNA 遗传信息的碱基排列顺序,并携带至细胞质指导蛋白质合成,决定蛋白质分子中氨基酸残基的排列顺序。mRNA 分子从 5'-末端的碱基序列起始密码子 AUG 开始,每 3 个核苷酸为一组,称为三联体密码或密码子,编码肽链上的一个氨基酸。所以说 mRNA 是蛋白质生物合成的直接模板,决定蛋白质的氨基酸顺序。

二、 tRNA 的结构与功能

(一) tRNA 的结构

tRNA 是分子量最小的 RNA,由 74 到 95 个核苷酸组成。所有 tRNA 的二级结构都有 3 个发夹结构、4 个螺旋区、3 个环和 1 个附加叉,形似三叶草(图 2-8(a))。其中环 1 因含有稀有碱基二氢尿嘧啶而命名为二氢尿嘧啶环(DHU 环);环 2 因有反密码结构而

命名为反密码环，由 7 个核苷酸组成，中部的 3 个核苷酸组成反密码子；环 3 因含有胸苷和稀有碱基假尿苷而命名为胸苷假尿苷环(T ψ 环)；5'-末端和 3'-末端的部分碱基组成氨基酸臂，一般含有 5~7 个碱基对和部分未配对的核苷酸。3'-末端都是 CCA-OH 结构，是氨基酸的结合部位。tRNA 的三级结构呈倒 L 形(图 2-8 (b))。

(二) tRNA 的功能

tRNA 的功能主要有两个方面，其一是识别 mRNA 携带的遗传密码。不同 tRNA 有不同的反密码子，tRNA 反密码环上反密码子通过与 mRNA 的密码子反向互补配对而识别相应的密码子。其二是特异地转运氨基酸。在蛋白质合成时，氨基酸的羧基与 3'-OH 以酯键相连，从而将其所携带的氨基酸正确带入到肽链合成的位置。故 tRNA 的功能是在蛋白质生物合成过程中作为携带和转运氨基酸的载体。

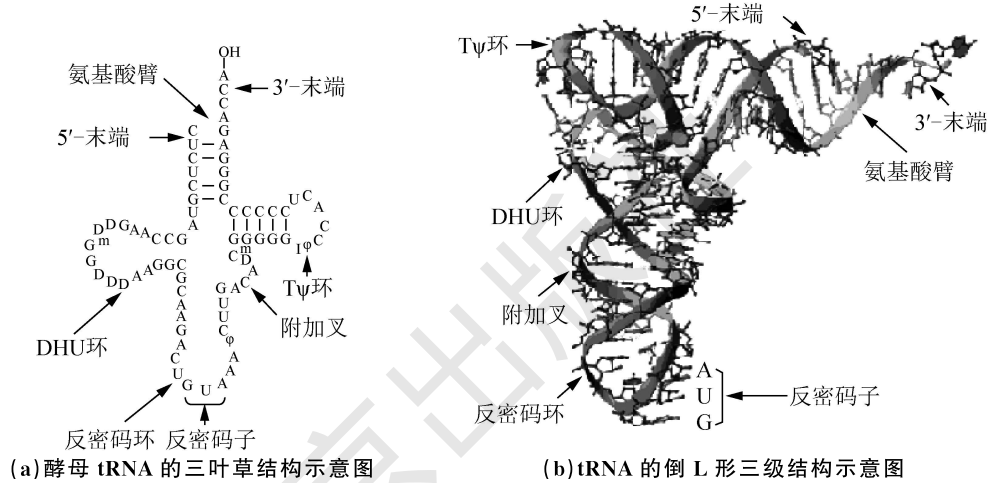


图 2-8 tRNA 结构示意图

三、 rRNA 的结构与功能

rRNA 是细胞中含量最多的 RNA，约占 RNA 总量的 80% 以上。rRNA 与蛋白质结合构成核糖体，在蛋白质生物合成中起“装配机”的作用。无论 tRNA 还是 mRNA，都必须与核糖体中的 rRNA 结合，各种氨基酸才能按 mRNA 的指令合成多肽链。原核生物和真核生物的核糖体均由大、小两个亚基组成(表 2-3)。

表 2-3 原核生物与真核生物核糖体的组成

核糖体	亚基	rRNA	蛋白质
原核生物核糖体 (70S)	小亚基(30S)	16S rRNA	21 种
	大亚基(50S)	5S rRNA	31 种
		23S rRNA	
真核生物核糖体 (80S)	小亚基(40S)	18S rRNA	33 种
	大亚基(60S)	5.8S rRNA	49 种
		5S rRNA	
		28S rRNA	

重点提示

成熟 mRNA 含有 5'-末端帽和 3'-末端多聚 A 尾结构。mRNA 是蛋白质合成的模板，分子上的三联体密码决定肽链中氨基酸的信息。tRNA 与特定氨基酸结合，通过其反密码子识别 mRNA 的密码子将氨基酸带入肽链合成的位点。rRNA 与蛋白质结合构成核糖体，是合成蛋白质的场所。

第五节 核酸的主要理化性质

一、一般性质

DNA 多数为线性，分子量大。例如，人的二倍体细胞 DNA 若展开成一直线，总长度约 1.7 m，分子量达到 3×10^{12} 。核酸具有较强的酸性，具有生物大分子的一般特性。表示核酸分子大小有多种方式，例如，相对分子质量、沉降系数(S)、链长、碱基或碱基对数等。碱基数(b 或 kb)适用于单股核苷酸链，碱基对数(bp)适用于双股核苷酸链。

核酸是线性高分子化合物，其溶液的黏度大。DNA 分子的黏度大于 RNA 分子。核酸溶液黏度降低或消失，意味着核酸变性或降解。

溶液中的核酸分子在引力场的作用下可以沉降。分子构象不同的核酸在超速离心机的引力场作用下沉降速率不同，可以用来纯化核酸，分离不同构象的核酸，或者测定核酸的沉降系数和相对分子质量。

二、核酸的紫外吸收

嘌呤和嘧啶碱基都具有共轭双键，故核酸、核苷酸、核苷分子都有紫外吸收特性。最大紫外吸收值位于波长 260 nm 处，这一特性常被用来对核酸进行定性和定量分析。核酸的紫外吸收值还可作为核酸变性和复性的指标。

重点提示

核酸具有生物大分子的一般性质。核酸在波长 260 nm 处有较强吸收峰。

第六节 DNA 变性理论与应用

一、DNA 的变性

天然 DNA 在某些理化因素作用下，双链的互补碱基之间的氢键断裂，双螺旋结构松散成为单链的现象即为 DNA 的变性。变性时只改变其空间结构，一级结构不受影响。DNA 双链解开以后，由于更多的共轭双键暴露出来，DNA 在紫外区 260 nm 处的吸光值

增加(增色效应)、正旋光性降低、黏滞度降低等。能引起核酸变性的因素有加热及化学处理(如酸、碱、尿素及有机溶剂等)。实验室最常用的 DNA 变性的方法是加热。DNA 的热变性是爆发式的,像晶体的熔点一样。只在一个相当窄的温度范围内完成。通常将 A_{260} 达到最大吸收值的 50% 的变性温度称为熔点或解链温度,又称为变性温度(T_m)。在达到 T_m 时, DNA 分子的 50% 双链结构被打开。DNA 分子的 T_m 值,其高低与分子大小及碱基组成有关。G-C 碱基对含量越多, T_m 值就越高; A-T 碱基对含量越多, T_m 值就越低。原因是 G-C 之间有 3 个氢键,而 A-T 之间只有 2 个氢键。

重点提示

DNA 变性的本质是双链解链。DNA 的变性过程有高色效应, A_{260} 达到最大吸收值的 50% 时的变性温度称为 DNA 的解链温度(T_m)。

二、DNA 的复性

核酸的变性是可逆的。在适当条件下,变性 DNA 的两条互补链可重新配对,恢复天然双螺旋构象,这一现象称为复性。热变性的 DNA 经缓慢冷却后可复性,这一过程称为退火。随着 DNA 复性,核酸紫外吸收值降低,称为低色效应。一般来说,最适宜的复性温度是比 T_m 值约低 25°C ,这个温度称为退火温度。

三、分子杂交

将不同的变性核酸溶液混合在一起进行复性,发现不同种类的 DNA 单链分子或 RNA 分子只要两种单链分子之间存在着一定程度的碱基配对关系,就可以在不同的分子间形成杂化双链,这种杂化双链可以在不同的 DNA 与 DNA 之间,也可以在 DNA 和 RNA,或 RNA 与 RNA 分子之间形成,这种现象称为分子杂交。这一原理可以用来研究 DNA 分子中某一基因的位置、鉴定两种核酸分子间的序列相似性、检测某些专一序列在待测样品中的存在与否等。分子杂交是核酸研究的重要方法和手段,利用核酸探针、基因芯片等手段建立起来的现代检测方法最基本原理就是核酸分子杂交。

自我检测

1. DNA 的二级结构是

A. α -螺旋结构

B. 双螺旋结构

C. β -片层结构

D. 三叶草形结构

2. 核酸的基本成分包括

A. 磷酸、戊糖、嘌呤碱

B. 磷酸、戊糖、嘧啶碱

C. 磷酸、嘌呤碱、嘧啶碱

D. 磷酸、戊糖、嘌呤碱和嘧啶碱

3. 组成 RNA 的 4 种核苷酸是

- A. dAMP、dGMP、dCMP、dUMP B. dAMP、dGMP、CMP、UMP
C. AMP、dGMP、dCMP、dTTP D. AMP、GMP、CMP、UMP

4. 核酸的基本化学键是

- A. 糖苷键 B. 氢键
C. 盐键 D. 3', 5'-磷酸二酯键

5. 核酸的基本组成单位是

- A. 碱基 B. 核糖 C. 核苷酸 D. 核糖核苷

6. 含有多种稀有碱基的核酸是

- A. DNA B. rRNA C. mRNA D. tRNA

7. 被称为激素的第二信使的化合物是

- A. cAMP B. GMP C. CMP D. UMP

8. 只存在于 RNA 分子中而不存在于 DNA 分子中的碱基是

- A. C B. A C. U D. G

9. 核酸对紫外线的最大吸收峰是

- A. 200nm B. 260nm C. 280nm D. 340nm

10. 大部分真核细胞 mRNA 3'-末端都有

- A. 多聚 A B. 多聚 G C. 多聚 U D. 多聚 C

11. T_m 是指

- A. 全部 DNA 双链解开的温度
B. 50% DNA 双链解开的温度
C. 全部 DNA 分子中磷酸二酯键断裂的温度
D. DNA 复性的温度

12. 遗传物质的结构和功能单位是

- A. 基因 B. 核小体 C. DNA D. 染色体