

Part III-B: Chemical Biology

Lecture by 李亦舟

Note by THF

2025 年 3 月 4 日

目录

1 第一课	1
1.1 概论	2
1.2 多样性的体现	2
1.3 化学和生物学交合	2
1.4 研究方向	3
1.5 模块组装	3
1.6 分子探针工具箱	3
1.7 基因操作工具箱	3
1.8 活性分子工具箱	3
1.9 活性分子与靶标研究	3
1.10 非键合相互作用的主要类型	3
2 现代生物基因技术	4
2.1 电泳分离 DNA	4
3 RNA 的种类和功能	4

Lecture 1

02.18

1 第一课

课程安排：2 学分，32 学时，周二 6-9 节，教学内容共 7 章

内容安排：

- 导论
- DNA
- RNA
- 多肽和蛋白质
- 非模板依赖的分子
- 概念性技术
- 药物研发

成绩组成：

- 课堂参与：30%
- 课堂展示：30%，4 月 8 日，5 人一组，13 分钟，分享一篇近期的化学生物学领域研究性论文
- 课程报告：30%，4 月 22 日前提交电子版报告，包括：研究内容，科学问题，创新点，启发；1500-2000 字

- 学习心得: 10%, 发至 jinlulu@cqu.edu.cn

Notation. 文献选择

1.1 概论

Question. 什么是中心法则?

Notation. 中心法则: 生命科学的基础, 遗传信息从 DNA 传递到 RNA, 再从 RNA 传递到蛋白质



Question. 不同个体中序列相同的基因, 功能是否一样?

Solve. 不一定

Question. 所有 DNA 序列都是基因吗?

Solve. 不是

Question. 生命体是如何调控基因表达水平的?

Notation. 目前已知具有最少基因的生物为支原体

Notation. 基因组具有多样性

1.2 多样性的体现

1. 从 DNA 到 RNA: 转录, DNA 到 RNA 的转录并非绝对线性, 不同基因对 RNA 的转录时间、空间、数量都有不同
2. RNA: 并非所有转录出来的序列都会翻译为蛋白质 (高等生物), 还要先进行 RNA 加工 (切除、拼接等)
3. RNA 翻译为蛋白质: 较稳定, 没有功能的蛋白质会被降解; 蛋白质完成翻译后还会进行化学修饰 (组氨酸转为白喉酰胺, 乙酰化等)
4. 非模板合成 (糖类)

Notation. 多样性来源: **转录、RNA 加工、翻译、非模板**

现代生命科学在过去二十年的基础: 人类基因组计划

Notation. 点击化学 (Click Chemistry) 的诞生: 一般化学反应的效率较低, 点击化学不仅效率较高, 还可以在生命体系/活细胞中进行

1.3 化学和生物学交合

Notation. 第一次交叉: 尿素的人工合成

Using biology to advance chemistry: 生物用于发现氧气

Using chemistry to advance chemistry: 笑气 (N_2O) 的应用, 现在笑气可以用于牙医麻醉

Definition. 化学生物学是**化学、医学、生物学**的高度交叉, 是利用**外源**的化学物质, 通过介入式化学方法和途径, 在分子层面上对生命体系进行精准修饰或调控的一门学科

Notation. 化学生物学是**外源化学**, 使用**化学探针** (有别于药物化学)

对比: 生物化学使用**内源**的化学物质 (生物体内有的物质, 如糖的合成, 三羧酸循环)

1.4 研究方向

利用外源物质调控解析生命体系

Stuart L. Schreiber, 雷帕霉素

Example. 分子胶水: 某些小分子的化学结构可以将两个蛋白质粘在一起

提供全新方法和手段

Peter G. Schultz, 蛋白质密码子扩展技术 (可以创建非天然的氨基酸, 引入含叠氮基团的氨基酸可以在体内进行 click 反应)

Example. 在斑马鱼的胚胎中使用非天然氨基酸标记, 使某些部位发光

天然产物化学生物学

Example. 青霉素的杀菌作用机理

1.5 模块组装

线性生物大分子可极大地丰富多样性

Example. 组合合成可用于 DNA 和多肽的文库合成

1.6 分子探针工具箱

Example. 发色团: 使分子级别的现象可见

1.7 基因操作工具箱

1.8 活性分子工具箱

1.9 活性分子与靶标研究

Example. 青蒿素结构确定, 结构改变 (双氢青蒿素等)

Example. Karl Paul Link 发现某种植物中的活性物质可以抑制动物血液凝固

Question. 生物体系中分子相互作用 (如蛋白-蛋白相互作用) 的本质? *

1.10 非键合相互作用的主要类型

- 色散
- 芳香
- 偶极
- 氢键
- 盐桥

Notation. 用于判断一定物质量中所包含的能量或破坏这些物质所需的能量的单位: $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$

其中盐桥的作用最强, 色散作用最弱

Notation. 疏水相互作用

Question. 为什么生物大分子的结构单元是嘌呤、嘧啶、核糖、氨基酸?

Notation. $\text{pK}_a(\text{HCN}) = 9.2$

最开始的生命分子由氢氰酸等小分子组合而成

Question. DNA、RNA、蛋白质、酯类的稳定性排序如何, 是否与其功能匹配?

作业:

- 简要解释中心法则
- 如何理解模块组装带来多样性

Lecture 2

03.04

2 现代生物基因技术

Notation. DNA 在碱性环境下稳定性更好: RNA 在五元环的 2 位上多一个羟基, 因此 DNA 约比 RNA 稳定 100 倍; 但是 DNA 在酸性条件下更容易离去质子, 因此在酸性条件下 RNA 比 DNA 稳定约 1000 倍

Notation. 把人类的 DNA 拉长后约为 2m 长, 约有 $10^8 \sim 10^9$ 个碱基

2.1 电泳分离 DNA

一般使用: 琼脂糖凝胶, 从石花菜中提取的胶状物

Notation. DNA 带负电荷, 弱碱性

电泳的显色剂可以插入到 DNA 的碱基序列中, 如 EB (溴化乙锭), SYBR Green

3 RNA 的种类和功能

- rRNA: 核糖体
- tRNA: 转录
- mRNA: 转录基因, 有三个基本区域: 编码区、5' 端和 3' 端
- microRNA

$$\left(\frac{\partial U}{\partial T}\right)_X = \left(\frac{\left(\frac{\partial U}{\partial X}\right)_T}{\partial T}\right)_X.$$