

从 DNA 到 蛋白质

—遗传信息的传递—

〔英〕M·翟凯利 著

吕宝璋
苏学良 译

人 民 卫 生 出 版 社

FROM DNA TO PROTEIN

The Transfer of Genetic Information

Maria Szekely

MACMILLAN PRESS LTD

First published 1980

从DNA到蛋白质

——遗传信息的传递——

吕宝璋 苏学良 译

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 10印张 261千字

1982年5月第1版第1次印刷

印数：1—6,500

统一书号：14048·4151 定价：1.55元

译 序

五十年代初，Watson 和 Crick 提出并确立了 DNA 分子的双螺旋结构模型，极大地推动了分子生物学的发展。在短短的二十余年中，分子生物学的基本理论已渗透到生物科学的各个领域，促进了诸如分子药理学、分子免疫学、分子遗传学及遗传工程等一大批新学科和新技术的兴起与发展。分子生物学发展至今日，已成为当前生物科学发展的主流，它涉及面之广泛，文献量之浩瀚，吸引力之强烈，都是空前的。唯其如此，读者常苦于缺乏一本内容精炼而又全面的基础性参考书。M. Szekely 编写的《从 DNA 到蛋白质——遗传信息的传递——》一书，搜集了大量权威性的实验资料，对遗传信息的本质及其贮存、传递、表达和调控的分子机理，作了系统的阐述。全书层次分明，系统性强，简炼而无挂一漏万之弊，深入而无艰涩难解之感，不失为一本较好的基础读物，故在学习的同时予以译出，以飨读者。本书第三章以前和第四章以后分别由吕宝璋、苏学良翻译。限于我们的专业水平和外语程度，错误和不当之处在所难免，敬希读者指正。

译者

1981. 4

目 录

绪论	1
第一部分 遗传物质	11
第一章 DNA 的结构以及基因的结构与组合	11
大小和编码潜力	11
基因的分离。物理作图法	16
基因工程	22
DNA 的一级结构	24
DNA 的二级结构	28
互补链的解离和缔合	30
杂交技术的应用	33
基因组组合的某些方面	39
转录单位	39
“非寻常”基因的结构	42
染色质的结构	43
第二章 DNA 的复制	50
复制的全过程	50
起始	52
复制叉的增长	53
复制的终止	59
复制的酶促机理	61
核苷酸的聚合	61
参与 DNA 复制的酶类	62
大肠杆菌中 DNA 复制的各个步骤	66
具有非双链 DNA 遗传物质的病毒的复制	75
特异双链 DNA 的体外合成	78
第二部分 转录	85
第三章 转录的过程	85

转录过程的一些普遍特征	85
原核生物中的转录	87
转录的精度	87
转录的起始	89
多核苷酸链的延伸	96
转录的终止	99
转录单位	101
原核生物中 RNA 的转录后修整	107
mRNA	107
tRNA 的修整	108
rRNA 的修整	111
真核生物中的转录作用	112
真核生物的 RNA 聚合酶	112
启动子部位和 RNA 聚合酶对它们的识别 (作用)	
的控制	113
转录后修整的作用	114
真核生物中断接的 mRNA 和基因的镶嵌结构	114
真核生物中 RNA 的转录后修整	117
mRNA 的修整	117
tRNA 的修整	122
rRNA 的修整	123
第四章 核酸顺序的测定	130
核酸的结构与功能的关系	130
RNA 和 DNA 中核苷酸顺序的测定方法	130
指纹技术	132
复制技术	137
最近邻分析法	138
动力学分析法	141
复制技术的其他改良法	141
顺序直读技术	145
第五章 信使 RNA 的结构	163

信使 RNA 的一级结构	163
原核生物 mRNA.....	164
真核生物 mRNA.....	177
真核生物 mRNA 中的非翻译 顺序.....	178
信使 RNA 的二级结构	184
二级结构的测定.....	186
二级结构在 mRNA 功能中的作用	189
第三部分 蛋白质合成	200
第六章 蛋白质合成部位：核蛋白体	200
核蛋白体的功能.....	200
核蛋白体的体型和亚基的结构.....	203
核蛋白体的 RNA.....	205
细菌 rRNA.....	206
真核生物 rRNA.....	213
核蛋白体的蛋白质.....	215
核蛋白体颗粒的重组.....	218
核蛋白体蛋白质的功能.....	218
核蛋白体的拓扑结构.....	223
核蛋白体亚基.....	223
70S 核蛋白体的模型.....	229
核蛋白体的生物合成.....	232
核蛋白体颗粒的聚集.....	233
第七章 转移 RNA 及其在解译信息中的作用	239
转移 RNA 的接合体功能	239
转移 RNA 的结构	241
转移 RNA 的荷载作用	249
密码子与反密码子的相互作用.....	252
氨基酰-tRNA 与核蛋白体的结合.....	253
起始 tRNA.....	256
蛋白质合成控制中的 tRNA.....	260

不同细胞中tRNA的类型·····	260
校正基因tRNA·····	261
第八章 翻译的机制·····	265
蛋白质合成的起始作用·····	266
大肠杆菌中起始作用的机制·····	268
真核生物中翻译的起始·····	275
起始作用的特异性·····	281
延伸作用·····	295
原核生物中多肽链的延伸·····	296
真核生物的延伸因子·····	303
翻译的终止及多肽链的释放·····	304
新生蛋白质的修饰作用·····	305

绪 论

分子生物学是过去 25 年间诞生并迅速发展起来的一门新学科，它集生物化学、生物物理学和遗传学之现代进展为一体。我们可将 DNA 双螺旋结构的发现作为它的起点，因为这种分子结构使我们首次认识到遗传信息的确切性质。随后，在遗传信息的守恒和传递的研究方面取得了进展。目前，我们对这一领域的知识，是通过以引入双螺旋、信使、中心法则和遗传密码等新概念为标志的各个阶段，以及随之而来的看问题的新观点，而逐渐发展起来的。此外，关于重叠基因和分隔基因结构研究的新成果，在解释遗传信息如何组合到 DNA 分子中方面，也展现了新的可能性。这些能充分地导致关于基因结构新概念的成果，将在第一和第三章讨论。

DNA 双螺旋结构

在 Watson 和 Crick 发现 DNA 双螺旋结构的时候¹，DNA 就已被确认为遗传物质。后者被编码在 DNA 的结构中，包含着所有在遗传上决定任何生物体特征的信息。这还意味着，通过产生这些分子的精确复制品，能将这些信息从此一代传到下一代。Watson-Crick 的 DNA 模型，揭示了遗传信息组合到 DNA 分子的方式，并提出了能够忠实地复制这种结构，以保证这种信息经过几个世代仍可保留的生物学机理。所有必需的信息，都可编码到 DNA 双链的核苷酸顺序中。我们能算出，在一段已知长度的 DNA 中，四种碱基以多少种不同的方式排列；理论上，能够形成一段 1000 个核苷酸长（这是一个基因合理的大小）的不同核苷酸顺序数是 $4^{1000} = 10^{600}$ 。两条多核苷酸链中，核苷酸顺序如此巨大的变量，用以说明不同染色体中不同的基因数，是绰绰有余的。可见，核苷酸顺序的准确复制，乃是遗传信息守恒的关

键。

双螺旋结构是基于对碱基配对规律的认识：氢键结合只发生于互补的碱基 A 与 T、G 与 C 之间。双螺旋分子两条链的严格互补性，是指一条链的核苷酸顺序，无例外地取决于另一条链。每一条 DNA 链都能作为模板，以合成一条准确地限定核苷酸顺序的新链，也是根据碱基配对规则。下图所显示的 DNA 复制机理，乃是根据互补规则，解释 DNA 的两条链如何指导互补链的合成，从而产生两个与亲本 DNA 相同的分子的(图 0-1)。

互补碱基间配对，是信息从一种分子传递到另一种分子的基础。就核苷酸顺序的复制而言，在一 DNA 模板上合成 DNA，也遵从上述机理。在蛋白质合成时，核苷酸顺序翻译为氨基酸顺序，也是通过互补的三核苷酸的相互作用而实现的。碱基配对尚具有更为广泛的意义：它可能是不同控制信号识别的基础，并在每一个核酸-核酸相互作用中起一定作用。

信使概念

在原核生物中，可塑性的蛋白质能迅速适应环境的改变和细胞对不同蛋白质需求的变化。信使的概念，就是从需要寻找一种在生物化学上稳定不变的 DNA 与可塑性的细胞蛋白谱之间的媒介，而发展起来的。在真核生物中，细胞的区域化把蛋白质合成部位同遗传物质定位的部位分隔开来，也强调需要一种更为可塑性的媒介，能与携带信息的 DNA 和表达信息的蛋白质两者建立直接的联系。Jacob 和 Monod² 在其经典著作中描述了执行这种功能的分子：它是一种具有高度转换速率的多核苷酸，能暂时与核蛋白体结合；它是在结构基因 DNA 上合成的，并反映了该 DNA 的碱基组成。

RNA 是具有信使功能的首选对象，它是一种生物化学上欠稳定的较小分子，存在于核以及胞浆中，在它的核苷酸顺序中，携带着与遗传物质中相同的信息。在提出信使学说后不久，就获得了 RNA 作为信使的实验证据，但实际上从动物细胞中分离到第

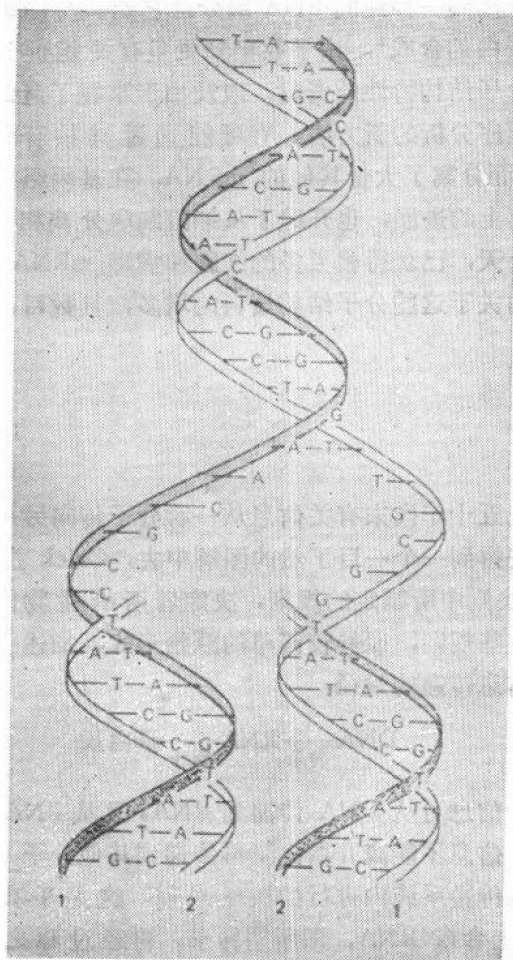


图 0-1 复制过程中的 DNA 双螺旋

1. 亲本链；2. 新合成的链。深色链与白色链互补。注意深色链 1 和 2 的碱基顺序是相同的，白色链 1 和 2 的碱基顺序也是相同的

一个 mRNA，却是数年之后的事。这种延搁，部分是由于固有的难题：细胞中有为数众多的 mRNA 品种，任何一种的量都很低，以及细菌 mRNA 的不稳定性；部分是由于技术不足：缺乏分离和检定 mRNA 的现代技术。由于采用凝胶电泳，改进了分级分离方法，并发展了有效的无细胞蛋白质合成系统，终于从网

织红细胞分离到一种纯的 RNA 级分，它能指导网织红细胞溶胞产物中珠蛋白的合成³。由于收集到更多有关能促进 mRNA 分离的一些分子结构特性的资料，以及由于掌握了遗传密码的知识和核苷酸顺序分析的新方法，有可能通过其核苷酸顺序来检定 mRNA，从而分离了大量其他的 mRNA。在基因组物理作图和单个基因分离上的进展，也开辟了从细菌细胞分离相应 mRNA 的新途径。今天，已获得相当多的细胞和病毒 mRNA 的纯品；随着所积累的关于这些分子结构资料的增多，其数目正迅速地增加着。

中心法则

为了把五十年代末有关信息从一种分子传向另一种分子的各种资料，安排到一个一目了然的图解中去，Crick 提出了中心法则⁴。中心法则中所制定的规则，决定着所有生物体中遗传信息的传递。这些规则，以其较简单的原始形式，描述了通常用于细胞过程中信息传递的途径：



这就是说，信息可从 DNA 传递到 RNA，又从 RNA 传递到蛋白质，但是，信息不能离开蛋白质再传递到其他分子。对于在细胞本身的信息传递系统内进行的机理来说，这是千真万确的：在 DNA 模板上合成 RNA，即所谓转录；再经过称之为翻译的过程，在 mRNA 模板上制造出蛋白质。转录能产生编码在遗传物质中一个或几个信息的 RNA 复本：mRNA 分子。翻译则导致蛋白质的合成，其氨基酸顺序与编码在 mRNA 核苷酸顺序中的同一信息内容相对应。图中 RNA 的位置，相当于前述信使的功能：沟通遗传物质和蛋白质之间的联系。本书的目的，就在于叙述这些分子间信息准确传递的机制，并探讨保证在这些过程中达到高度准确性的核酸和蛋白质之间的相互作用。

上图只适用于细胞中所进行的一般机理。它不能解释在某些

病毒中所观察到的特殊过程，因为它们还以其他方式贮存、传递和表达遗传信息。对 RNA 病毒来说，遗传信息本来就是编码在 RNA 而不是 DNA 中。某些这类的病毒，能通过复制其 RNA 分子，复制并产生信使 RNA，因而产生了新的 RNA 链。另一些，如 RNA 肿瘤病毒，则采取不同的机理。它们含有一种逆转录酶，能将病毒 RNA 复制成 DNA 分子。该酶的发现⁵引起了相当大的轰动，因为看起来它产生一种与中心法则规定的方向相反的信息流动。结合这些特殊的病毒过程，Crick⁶ 于 1971 年描述了信息传递允许路线的完整方向(图 0-2)

向(图 0-2)

图 0-2 中包括了通常的(实线)和特殊的(虚线)路线。它还表明(环形箭头)，DNA 可作为自身复制的模板，而在某些病毒中，RNA 也有类似的自身复制过程。

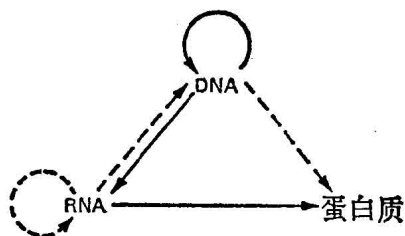


图 0-2 中心法则允许的信息传递路线

遗传密码

假若我们仅仅就遗传信息从一分子传递到另一分子的途径去考虑转录和翻译过程，而不考虑存在着这些分子借以合成的真实酶促机理，我们会发现，第一步涉及核苷酸顺序的简单抄录，而第二步则需要一种特异的密码系统，以便将 RNA 中的核苷酸顺序与蛋白质中的氨基酸顺序联系起来。确定这种密码的确切本质，发现真正的密码字母，可能是六十年代初期分子生物学中最引人入胜的问题。

在密码字母确定之前，能在理论上推测遗传密码的某些特征。核苷酸数(4)和氨基酸数(20)之间的差异，提示需要一种三联密码：只有 3 个核苷酸的组合才能得到 20 个以上的不同密码。然而，三核苷酸的总数(64)多于为每一氨基酸提供一个密码所需者。这就表明，或者是简并密码，即几个密码子供一个氨基酸

用；或者存在着若干“无意义密码子”，即并不对应于任何氨基酸而在信息中不被利用的密码。密码的本质，是 mRNA 可能结构的一种决定性因素：大量无意义密码子会明显限制任何 mRNA 的一级结构，而简并密码子则将允许有一定程度的可塑性，即不同的一级结构可包含着同样的信息。随着密码字母的确定，及其后各种信使核苷酸顺序的分析，密码是简并的这一点得以确认，mRNA 结构中相应的可塑性也得以明确。只测到了三个无意义密码子，三者皆可作为蛋白质合成的终止信号。在研究密码字母译码的过程中，揭示了更多的特性，诸如在密码中没有标点（即没有额外的信号将一个氨基酸的密码子同下一个分隔开来），以及密码表中包括起始密码子在内的一种双关性，这些都在确定了天然 mRNA 的核苷酸顺序后得到了证实。没有标点会发生这样的后果，即任何核苷酸顺序都可用三种不同的“解读码（reading frame）”加以翻译（图 0-3）。

	A U G C G C G C U U C G A U A A A A U G A														
(a)		蛋		精		丙		丝		异亮		赖		蛋	
(b)			丙		精		苯丙		天		赖		天酰		
(c)			半胱		丙		亮		精						

图 0-3 一种信使以三种不同的解读码译码

氨基酸顺序 (a) 和 (b)，确实存在于 ϕ X174 噬菌体蛋白质中。对解读码 (c) 来说，在第四个氨基酸之后应当终止，因为下一个位置出现了无意义密码子 UAA

这已不仅仅是一种理论上的可能性，因为新近发现，同一核苷酸顺序可包含两种信息：它能指导以同一顺序但以不同解读码编码的两种不同蛋白质的合成⁷。在两种病毒蛋白质中，确实存在着图 0-3 所显示的氨基酸顺序。因此，任何信使的准确译码，都取决于对特定解读码的辨认，这就需要识别译码开始的特殊部位。有两个能确定起始部位的密码子：AUG 是常用的起始密码子，GUG 则偶尔出现于 mRNA 的起始部位。考虑到起始密码子在保证翻译准确性中的作用，关于 AUG 和 GUG 三联体在其

翻译中具有双重作用的发现，是颇为出乎意料的：除作为起始密码子外，它们还可在内部位置上作为氨基酸的密码，AUG 是蛋氨酸的密码，GUG 则可作缬氨酸的密码。这些是仅有的双关遗传密码。

图 0-4 所示密码字母表，是好几个研究组，采用不同的方法，联合努力，在长达四年之久的时间内做出的。第一密码子，即对苯丙氨酸特异的 UUU，是 Nirenberg 和 Matthaei⁸ 确定的，他们发现，人工合成的多核苷酸多聚 (U)，能指导无细胞系统中多聚苯丙氨酸的合成。利用类似的实验，揭示了更多的密码子，但是方法仍限于可作为人工信使的合成的多核苷酸中的核苷酸三联体。它的明显缺点在于，它所提供的只是三联体的组成，而不是真正的三个核苷酸的顺序。Khorana 小组采用一种更为直接的方法：合成已知结构的寡核苷酸，并将其翻译为寡肽⁹。这些实验得到了许多密码子的确切结构，并用直接的方法证实了密码的三

		第二个字母				
第一个字母		U	C	A	G	
	U	UUU } 苯丙 UUC } UUA } 亮 UUG }	UCU } UCC } 丝 UCA } UCG }	UAU } UAC } UAA } 终止* UAG }	UGU } 半胱* UGC } UGA } 终止 UGG } 色	U C A G
	C	CUU } CUC } 亮 CUA } CUG }	CCU } CCC } 脯 CCA } CCG }	CAU } CAC } 组 CAA } 谷氨 CAG }	CGU } CGC } CGA } 精 CGG }	U C A G
	A	AUU } AUC } 异亮 AUA } AUG } 蛋	ACU } ACC } 苏 ACA } ACG }	AAU } 天氨 AAC } AAA } 赖 AAG }	AGU } 丝 AGC } AGA } 精 AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } 缬 GUA } GUG }	GCU } GCC } 丙 GCA } GCG }	GAU } 天冬 GAC } GAA } 谷 GAG }	GGU } GGC } GGA } 甘 GGG }	U C A G

图 0-4 遗传密码

三个三联体 UAA、UAG、UGA，无氨基酸与之相对应，为能使多肽链终止的密码子

联体本质。Nirenberg 和 Leder¹⁰ 终于发展了一种新检定法，阐明了为 20 种氨基酸编码的全部三核苷酸。这种方法是根据氨基酸-tRNA（见下面）在其关连密码子存在下，能与核蛋白体结合的性质。例如，苯丙氨酰-tRNA 在有核苷酸 UUU 存在时，能与核蛋白体结合。通过检验所有可供利用的氨基酸-tRNA 与所有可能的三核苷酸的结合作用，Nirenberg 及其同事，能够将每一个密码子对应于一种氨基酸，只有三个无意义密码子除外。

在研究遗传密码本质的同时，还做了一些研究，以揭示蛋白质合成系统“解读”编码信息的机理。鉴于三核苷酸与氨基酸的化学结构颇为不同，故可除外它们之间有直接和特异的相互作用。在译码过程中，有一种接合体分子参加。它是一种 RNA 分子，而且凑巧是一种能分离出纯品的 RNA，因此对它进行了功能研究，而那时还不可能用其他 RNA 做这种研究。人们发现，这种特异的接合体就是转移 RNA (tRNA)，一种小分子 RNA。由于它们具有能通过互补碱基对识别密码子的特异部位，和另一个能结合相应氨基酸的特异部位，故能执行此种功能。也就是说，这些分子沟通了密码子及其所特定的氨基酸之间的联系。tRNA 的另一功能是将氨基酸携至蛋白质合成部位。在其关连密码子存在下，氨基酸-tRNA 可与核蛋白体结合（此种性质曾被用于遗传密码的译解）。显然，在译解信息的过程中，转移 RNA 起着中心作用。

这些过程，以及翻译时其他步骤的机理，将在本书以后各章中讨论。然而，就我们现在所了解到的，在这里先对翻译时的重大事项予以概述，以使读者对该系统的各种组分及其功能有一完整的印象，可能是有益的。

翻译时的主要事项

核蛋白体颗粒是多肽链合成的主要机器，因为翻译系统的所有组分都与之结合：携带遗传信息的 mRNA，译解信息并将相应氨基酸送往核蛋白体的氨基酸-tRNA，以及增长中的肽链也以

肽酰-tRNA 分子的形式与 tRNA 分子结合。

翻译的第一步，是形成起始复合体，它由 mRNA、与此 mRNA 中特异始动部位相结合的核蛋白体、能与起始密码子（AUG 或 GUG）相互作用并带有一游离或甲酰化的蛋氨酸残基的起始体 tRNA 等所组成。这种蛋氨酸是起始所必需的，但在合成终止前后不久，即可被从大多数蛋白质上除掉。一些蛋白质因子——起始因子，也参与形成起始复合体，而在第一阶段完成后被释放下来。在下一阶段，即延伸作用，核蛋白体沿着 mRNA 以从 5' 到 3' 的方向移动。一特异的氨基酰-tRNA，又同随后与核蛋白体接触的每一个密码子结合，然后也同核蛋白体中的一个位置结合，在这里它把氨基酸放到能形成肽键的功能中心处。一些蛋白因子——延伸因子，也参与这些过程。导致肽键生成的实际化学反应，是由核蛋白体颗粒本身的组份完成的。它包括将原有的肽基从 tRNA 转移到新来的氨基酰-tRNA 的 α -氨基上。

这样，肽键就从 N-末端向 C-端增长。在多肽链延伸的每一步，都有两个 tRNA 分子与核蛋白体上的两个特异部位结合：一个 tRNA 携带着原有的肽链，而另一个则带着一个新氨基酸。当一个没有关连 tRNA 的终止（无意义）密码子到达时，核蛋白体上只有肽酰-tRNA，它即进行水解以代替转肽，从而产生一条游离的完整多肽链。借助于一些蛋白因子（释放因子），将所有组分从核蛋白体上释放出来，整个过程又可重新开始。

以下各章，将讨论遗传信息借以从此一分子传递到另一分子的各种机理：在复制时从亲本 DNA 到子代分子，在转录时从 DNA 到 RNA，在翻译时从 RNA 到蛋白质。将联系遗传信息借以编码到 DNA 和 RNA 中的方式，讨论这些分子的结构。将着重讨论有控制信号功能，以确保这些过程的准确度和可塑性的结构特征。因为本书的主要课题是信息传递的机理，对于核酸和蛋白质合成的纯酶学问题，将不作为重点。还将叙述今天仍用来研究这些过程的颇为精湛的技术，但除核苷酸顺序测定外，只涉及这些方法的原理。由于 DNA 或 RNA 分子的核苷酸顺序组成了遗传信息，那末，描述那些能使我们确定这些顺序的现代技术，

并研究这些信息以何种形式组合到基因组或信使分子中去,是有特殊意义的。

参 考 文 献

- 1 Watson, J. D. and Crick, F. H. C. *Nature*, 171, 737, 964 (1953).
- 2 Jacob, F. and Monod, J. *J. Mol. Biol.*, 3, 381 (1961).
- 3 Laycock, D. G. and Hunt, J. A. *Nature*, 221, 1118 (1969).
Lockard, R. E. and Lingrel, J. B. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 37, 204 (1969).
- 4 Crick, F. H. C. *Symposium. Exptl. Biol.*, 12, 138 (1958).
- 5 Temin, H. M. and Mizutani, S. *Nature*, 226, 1211 (1970).
Baltimore, D. *Nature*, 226, 1209 (1970).
- 6 Crick, F. *Nature*, 227, 561 (1970).
- 7 Barrell, B. G., Air, G. M. and Hutchison, C. A. III *Nature*, 264, 34 (1976).
Smith, M., Brown, N. L., Air, G. M., Barrell, B. G., Coulson, A. R., Hutchison, C. A. III and Sanger, F. *Nature*, 265, 702 (1977).
Shaw, D. C., Walker, J. E., Northrop, F. D., Barrell, B. G., Godson, G. N. and Fiddes, J. C. *Nature*, 272, 510 (1978).
- 8 Nirenberg, M. W. and Matthaei, J. H. *PNAS*, 47, 1588 (1961).
- 9 Khorana, H. G. *et al. Cold Spring Harbor Symp.*, 31, 39 (1966).
- 10 Nirenberg, M. and Leder, P. *Science*, 145, 1399 (1964).
Nirenberg, M. *et al. Cold Spring Harbor Symp.*, 31, 39 (1966).