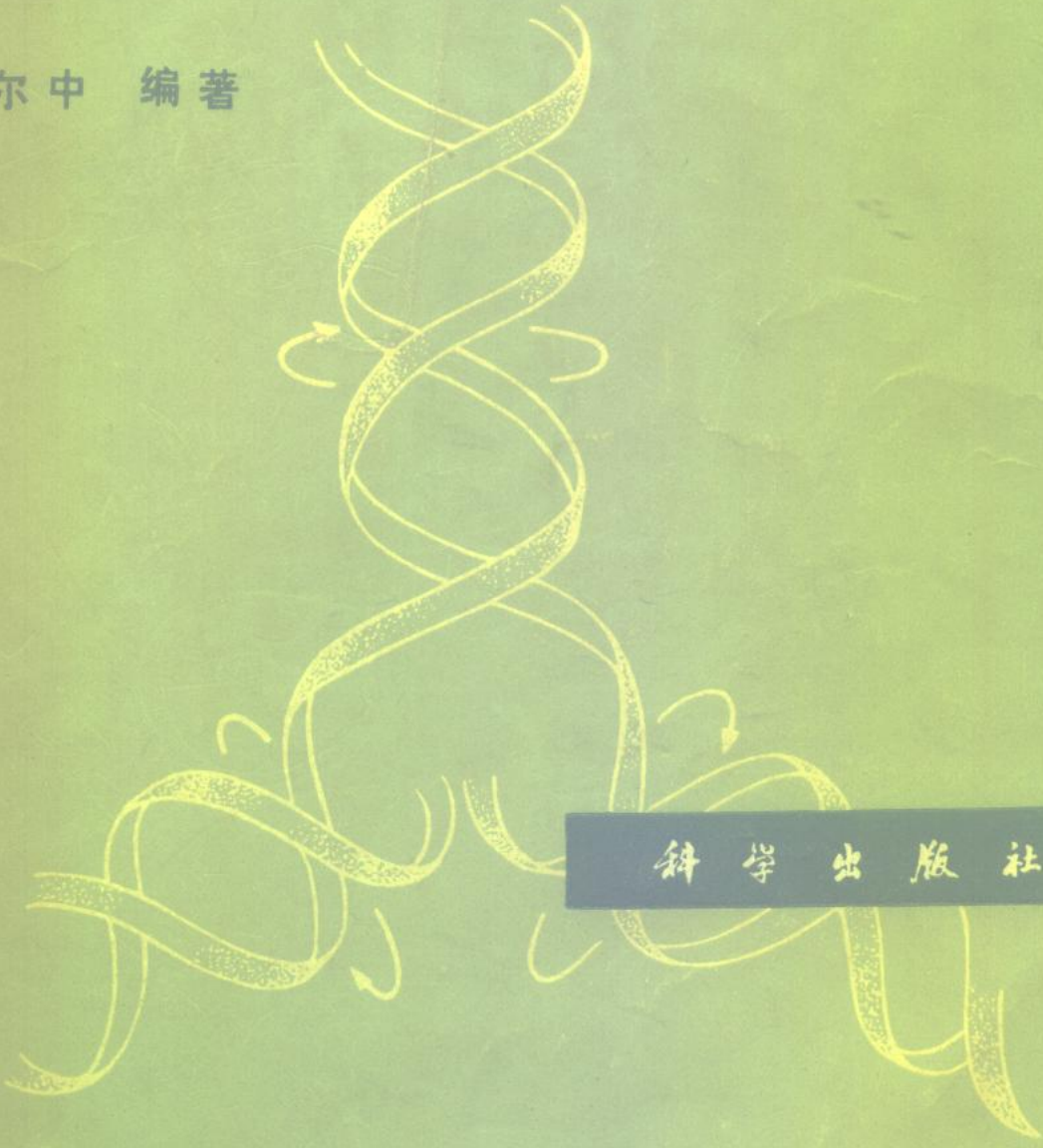


分子遗传学

王尔中 编著

科学出版社



分子遗传学

王尔中 编著

科学出版社

1982

内 容 简 介

分子遗传学是现代遗传学的中心内容，是一门新兴的学科。本书作者以大量的科学实验为基础，较系统、全面地阐述了分子遗传学的基础知识及其在生物科学中的运用和最新研究成果。内容丰富、材料新颖，并附图195张。

本书可供生物学、遗传学、医学等专业教师、科研人员、学生参考用。

分 子 遗 传 学

王尔中 编著

责任编辑 王伟济

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982年11月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1982年11月第一次印刷 印张: 15 1/2

印数: 0001—9,600 字数: 353,000

统一书号: 13031·025

本社书号: 2784·13—10

定价: 2.40元

前 言

生命的进化从盘古开天辟地起就是从分子开始的，但是由于科学的发展，真正从分子水平来解释生物的遗传、变异、进化等生命现象，还是近几十年发展起来的。对这一学科称为分子遗传学。它是一门新兴的学科，不仅使遗传学的研究进入一个新的阶段，而且对现代生物学理论的发展起了很大的推动作用。

1978年秋由童第周教授推荐，我应邀到北京大学生物系讲授分子遗传学。为了适应生物学界学习和研究分子遗传学的需要，科学出版社的同志要求我将这一讲稿整理成书出版，我欣然地答应了。

为了编写好这本书，我一边着手整理讲稿；一边又乘去美国探亲之便，在谢少娴、何青同志的协助下搜集了一些近期资料。

在编写过程中，为了使读者易于学习和了解这一学科，删掉了许多比较复杂的实验和说明，同时又补充了一些新的资料。全书共分十四部份，以生物化学为基础编写的。前八部份以分子生物学的“中心法则”为中心编写的，包括：DNA复制、DNA转录、RNA转译和基因表达的调控等，基本上概括性地介绍了分子遗传学的基础；后六部份介绍在一些生命现象中，有关分子水平的变化和作用机理等。对于后六章的一些内容，由于我未曾涉及这方面的研究工作，因此内容尚嫌不足。在编写中，对于有关记忆和学习方面分子水平的研究情况，本想写入，但由于这方面资料较少，写不成章，只好作罢。书内有一些名词译成的中文，意思不一定贴切，但每一名词后都附上了英文原词，并在书后附有中、英文索引，这些可能有助于读者查对。

本书编写过程中得到陈彩云、王壮、丁家炳、张亨、李小兵、孙世章、陈关君、甘雅玲、张建中、刘杰龙、万玉玲、王敬泽、李清焕等同志帮助整理、抄写，以及得到中国科学院动物研究所曹守珍、于延芬同志帮助摄影图片。在此对以上同志表示衷心的感谢。整理编写本书之资料全部取材于千百位科学工作者的研究成果报告，谨在此向他们致以崇高敬意。

限于本人业务水平，本书内容上一定存在许多缺点，敬请读者批评、指正！

编著者

1980年4月

目 录

一 绪论.....	1
生命的起源.....	1
关于原核细胞和真核细胞.....	1
分子生物学的中心法则.....	2
二 脱氧核糖核酸和染色质.....	4
脱氧核糖核酸 (DNA).....	4
发现DNA的历史 DNA的一级结构 DNA的双螺旋结构 变性作用和复性作用 DNA的大小 DNA的形状 碱基组成	
真核细胞中DNA的序列.....	10
C值矛盾 单一序列 重复序列 重复序列的功能 卫星DNA 回文结构	
丰富基因族.....	15
核糖体RNA基因 5s RNA基因 tRNA基因 组蛋白基因 抗体基因 其它丰富基因	
染色体蛋白质.....	17
概述 组蛋白 组蛋白间的交互作用 组蛋白的组织 and 发育 专一性 低等真核细胞和动物病毒的组蛋白 非组蛋白 非组蛋白的组织 专一性 非组蛋白在细胞中的作用	
染色体蛋白质的代谢作用.....	20
组蛋白的合成 非组蛋白的合成 染色质的复制 染色体蛋白质的修饰作用 H1组蛋白的磷酸化作用和细胞周期	
染色质的结构.....	21
概述 核小体 核小体的结构 组蛋白与核小体结构的关系	
三 脱氧核糖核酸聚合酶.....	26
概述.....	26
引物和模板 DNA聚合酶作用的通性	
大肠杆菌DNA聚合酶 I.....	27
DNA聚合酶 I 的物理化学性质 DNA聚合酶 I 的底物结合位点	
大肠杆菌DNA聚合酶 I 的功能.....	28
概述 聚合作用 焦磷酸解作用和焦磷酸交换反应 校对作用: 3'→5'外切酶 变异子和反变异子 切除修复作用: 5'→3'外切酶	
大肠杆菌DNA聚合酶 I 的性质和作用.....	33
DNA聚合酶 I 的肽链结构 自发合成作用 核苷酸底物和模板 DNA聚合酶 I 的合成产物 DNA聚合酶 I 的生理作用	
大肠杆菌DNA聚合酶 II.....	36
DNA聚合酶 II 的性质 温度对DNA聚合酶 II 活性的影响	

大肠杆菌DNA聚合酶Ⅲ	38
DNA聚合酶Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ的性质比较 DNA聚合酶Ⅲ的结构	
噬菌体DNA聚合酶	39
T4DNA聚合酶	
病毒DNA聚合酶	40
疱疹病毒DNA聚合酶	
真核细胞DNA聚合酶	40
概述 DNA聚合酶 α DNA聚合酶 β DNA聚合酶 γ 三种DNA聚合酶之间的关系 DNA聚合酶活性和DNA合成的关系	
四 脱氧核糖核酸合成——复制作用	44
复制作用	44
复制的基本规律 复制叉的起始和方向 DNA合成中的起始作用 膜在DNA合成中的作用 引酶——dnaG基因产物 DNA合成的延伸作用——不连续合成 DNA连接酶 环状DNA的复制模型	
DNA复制中影响DNA结构的蛋白质	54
概述 双螺旋反稳定蛋白(DNA结合蛋白) 解链蛋白 转环酶 螺旋酶	
DNA复制的细微结构	58
概述 起始作用 延伸作用 终止作用 双链环状DNA的复制	
真核细胞染色体的复制	63
复制子 DNA合成的不连续性 复制所需的酶和蛋白质	
真核细胞染色体的复制规律	65
S期的起始作用 S期DNA的时空结构 DNA合成和蛋白质合成之间的相互关系	
非染色体DNA的复制作用	67
线粒体DNA的复制作用 核糖体DNA的放大作用	
试管内的DNA合成体系	68
脱氧核苷酸可渗透体系 噬菌体单链DNA体系 T4噬菌体体系 游离的细胞核体系	
DNA的修复作用	69
概述 控制修复作用的基因 修复作用中的重组基因 切入作用机理——改正内切酶 切除作用机理——外切酶 嵌入作用机理	
DNA合成抑制剂的作用机理	74
芳香基胍嘧啶 阿拉伯糖胞嘧啶和阿拉伯糖腺嘌呤 萘啶酮酸 伊短菌素 新制癌菌素 新生霉素 磷乙酸	
五 核糖核酸聚合酶	77
原核细胞RNA聚合酶	77
RNA聚合酶和DNA聚合酶的比较 大肠杆菌RNA聚合酶的结构 大肠杆菌RNA聚合酶的功能 RNA聚合酶亚基的功能 RNA聚合酶在DNA上的识别位点 体外RNA的合成	
噬菌体RNA聚合酶	83
T7RNA聚合酶 T4RNA聚合酶 λ RNA聚合酶	

真核细胞RNA聚合酶	84
------------------	----

RNA聚合酶的多样性 RNA聚合酶的结构 RNA聚合酶在细胞中的位置
和功能

六 核糖核酸的合成——转录作用	87
-----------------------	----

转录作用	87
------------	----

概述 σ 因子的功能 RNA聚合酶和DNA的结合作用 RNA合成的起始
作用 RNA合成的终止作用 Rho因子诱导的终止作用 终止信号
终止因子——Rho因子 Rho因子的作用机理 反终止作用

RNA转录后的加工处理	95
-------------------	----

原核细胞tRNA 真核细胞tRNA 原核细胞rRNA 真核细胞rRNA 原
核细胞mRNA 真核细胞mRNA 真核细胞mRNA的衔接作用

真核细胞mRNA转录后的加工处理对其功能的影响	102
-------------------------------	-----

3'末端多腺苷酸化对转译的影响 5'末端“帽子”对转译的影响 甲基化对
转译的影响

七 蛋白质的合成——转译作用	104
----------------------	-----

蛋白质合成的装备	104
----------------	-----

tRNA rRNA 核糖体 核糖体蛋白质的结构 rRNA和核糖体蛋白
质的交互作用

遗传密码	110
------------	-----

三联密码子 密码的简并性 变偶假说

转译作用	115
------------	-----

蛋白质合成的方向 识读mRNA的方向 氨基酰tRNA 多聚核糖体

蛋白质合成的起始作用	116
------------------	-----

甲酰蛋氨酰tRNA 起始信号 核糖体亚基在起始作用中的功能 蛋白质
合成的起始因子 起始复合体形成的机理

蛋白质合成的延伸作用	121
------------------	-----

氨基酰tRNA在核糖体中的结合位点 延伸因子的作用 肽链的形成作用
转位作用

蛋白质合成的终止作用	124
------------------	-----

蛋白质合成的终止信号 蛋白质合成的终止因子 核糖体的循环

蛋白质合成的动力学	125
-----------------	-----

蛋白质合成的速度和精确性

原核细胞中蛋白质和RNA功能性的交互作用	125
----------------------------	-----

原核细胞中mRNA和蛋白质的交互作用 16srRNA和mRNA之间的交互作
用

真核细胞蛋白质合成的mRNA识别信号	126
--------------------------	-----

概述 5'端m⁷G“帽子”的识别 mRNA的核糖体结合位点 真核细胞的单一
顺反子

蛋白质合成在基因水平的调控作用	128
-----------------------	-----

概述 无义和误义突变株 校正基因 无义突变的校正 误义突变的校
正 移码校正

蛋白质合成在转录水平的调控作用	130
蛋白质合成在转译水平的调控作用	130
mRNA二级结构对转译的影响 转译起始步骤的调控作用 细菌 mRNA在 转译作用中的专一性 真核细胞起始因子对mRNA的识别作用 真核细胞 蛋白质合成起始速率的调控 转译控制RNA	
蛋白质的降解作用	133
概述 哺乳类动物细胞蛋白质降解作用的选择性 大肠杆菌蛋白质降解作用 的选择性	
八 基因表达的调控	136
基因的结构与功能	136
基因和蛋白质之间的关系 相关功能的基因常是相邻的 基因控制蛋白质中 氨基酸的序列	
DNA的诱变作用	139
概述 碱基的取代作用 碱基的缺失与嵌入作用	
识读DNA的不同方式	144
基因的重叠性 基因的不连续性——多个基因一个多肽	
原核细胞中基因表达的调控机理	145
概述 操纵子的结构和功能 控制基因调节转录的频率 操纵子系统的正 负调控作用 可诱导和可阻遏调控系统的作用	
操纵子调控系统举例	149
乳糖操纵子 色氨酸操纵子 阿拉伯糖操纵子 其它的调控系统 自调 控作用	
环化AMP和分解代谢阻遏作用	155
葡萄糖效应 环化AMP	
严谨反应	156
概述 “魔斑”的合成 “魔斑”的生理作用 稳定RNA和核糖体蛋白质合成的协 调性	
真核细胞中基因表达的调控机理	158
概述 模板能量 组蛋白在转录中的作用 非组蛋白在转录中的作用 染色体蛋白在转录过程中的作用机理 激素受体与染色质的交互作用 转录 作用中类脂醇激素和受体的作用机理	
发育调控的不可逆基因表达模型	162
转录的机理作用 不可逆阻遏作用机理模型	
九 细胞周期	165
原核细胞的分裂周期	165
复制的控制 蛋白质起始子的合成 起始过程 细胞周期中的DNA合成	
组织培养	166
细胞系 接触抑制作用 环化AMP的作用 组织培养的方法 DNA合 成的同步化	
环化腺苷酸对细胞的作用和影响	169
环化腺苷酸对成纤维细胞的影响 环化腺苷酸对以激素为媒介的细胞调控的影响	

环化腺苷酸对淋巴细胞的影响	细胞生长控制和密度依赖抑制	
作用	细胞增殖作用和腺苷环酶的活性	环化鸟苷酸对细胞的影响
化胞苷酸	环化核苷酸对细胞的作用意义	
真核细胞的细胞周期		172
概述	G ₀ 期和G ₁ 期	细胞周期的限制点
	生长因素对细胞周期的影响	
	转运对细胞周期的影响	蛋白质的合成
	RNA的合成	S期
	核的变化	DNA的合成
	G ₂ 期、M期和细胞分裂	细胞周期的模型
十 分子胚胎学和核质关系		178
哺乳类动物的授精作用		178
授精作用中的获能过程	授精后精子细胞核的转化作用	
细胞发育过程中分子水平上的变化		180
蛋白质合成样式的改变	卵裂期胚胎和卵母细胞的转译能力	胚胎蛋白质的
合成和来源	母系mRNA	胚胎早期的转录作用
扩大作用	核糖体RNA基因的	
极限分化过程中基因表达的调控		183
概述	红细胞的极限分化	卵黄囊极限分化的分子变化
蛋白质合成	分化中红细胞的	
细胞核的移植作用		186
核质交互作用	分化细胞核的发育潜能	核移植的分子水平变化
细胞融合		188
DNA合成的同步化作用	细胞分裂的同步化作用	未成熟染色体的浓缩作用
融合细胞的细胞器官		
极限分化细胞核的再活化作用		191
概述	再活化细胞核中蛋白质组成的改变	核酸代谢的变化
再活化作用		
的过程表		
十一 病毒的复制		194
概述		194
病毒的结构	病毒的遗传物质——核酸	病毒的复制品
RNA噬菌体		195
RNA噬菌体基因组的结构	RNA噬菌体基因组的表达	RNA噬菌体基因
组的复制	复制酶	
RNA肿瘤病毒		198
RNA肿瘤病毒的结构	RNA肿瘤病毒的生命周期	前病毒假说
DNA的转录作用	前病毒	
逆转录酶		200
内源DNA合成反应	外源模板——引物	逆转录酶的一般性质
DNA噬菌体		201
T4噬菌体DNA	T4噬菌体的组装	T4DNA的转录作用
DNA病毒		203
猿猴病毒的结构	猿猴病毒的基因表达	

十二 基因重组	205
概述	205
“种”的意义 附加体 遗传物质的交换机理 基因“工程” 人工杂种	
基因重组的方法	206
概述 基本工具酶和操作 转化频率 重组基因的获得 载体DNA	
基因的连接 转化基因的筛选	
基因重组研究的进展	212
大脑生长激素释放抑制因子基因 老鼠胰岛素原前体基因 人类胰岛素A和	
B肽链基因 真核细胞中的原核细胞基因 mRNA序列的测定 基因的	
衔接性	
基因重组的展望	215
染色体结构和功能的测定 基因重组与遗传工程 基因重组与作物改良	
基因重组与生物固氮	
基因重组的安全问题	216
限制性内切酶	217
概述 I类限制内切酶 II类限制内切酶 限制性内切酶的应用	
质粒	218
质粒的分类 质粒的性质	
十三 干扰素	220
概述	220
干扰素的物理化学性质	220
干扰素的类型	221
干扰素有两种类型 I型干扰素诱导作用: A类诱导子 I型干扰素诱导作	
用: B类诱导子 II型干扰素诱导作用	
干扰素的合成	222
干扰素诱导子 干扰素合成的细胞因素 干扰素合成的机制 干扰素合成	
的调控	
干扰素的作用机理	224
概述 干扰素抑制病毒的去壳作用 干扰素抑制病毒基因的转录作用 干扰素	
抑制病毒的蛋白质合成 干扰素抑制RNA肿瘤病毒的装配作用 干扰素的生物作用	
十四 抗体的合成	226
抗体的生物学	226
免疫反应 抗原 免疫系统 抗体形成的选择性 抗体多样性的作用机	
理	
抗体的结构	228
免疫球蛋白 IgG的结构 同源单位和区域 抗体群的多样性	
抗体的合成机理	231
产生抗体的细胞 抗体的分化作用 抗体合成的基因调控 抗体基因的进化	
中文索引	234
英文索引	237

一 绪 论

生 命 的 起 源

生命的起源是遗传上的一个根本问题。生命最基本的要求就是能够复制自己。从分子生物学的角度来说,蛋白质和核酸都是生命起源的基础,它们的起源和它们之间的交互作用的过程,也就是生命起源的过程。

早在1954年就发现了前寒武纪(大约三十亿年以前)的微生物化石,并且知道真核细胞大约在十亿六千万年前就已经存在了。从生物化学的角度来看,生命是从一个单聚体(monomer)进化的。氨基酸、嘌呤、嘧啶和醣可以从大气中合成,已在1953年得到证明。合成这些单个有机物的能量主要是靠紫外线供给。很早很早以前,太阳光的波长大多介于200—300nm(毫微米)之间。在这样的波长下假如没有光敏感剂的催化作用,甲烷、一氧化碳、氮气、氨、水和氢气等都无法利用这样的太阳能来合成有机物。不过,汞气可以作为光敏感剂。后来有人发现硫化氢在200—300nm波长下也具有光敏感性,并且通过它,再利用甲烷、乙烷、氨、水和254nm波长的汞光源可以合成甘氨酸、丙氨酸、丝氨酸、谷氨酸、蛋氨酸、天门冬氨酸和胱氨酸等氨基酸。除太阳能外,声能也能促使气体合成有机物,由超声波造成的气涡现象在短时间内可以产生很高的压力和很高的温度,依靠这些能量可以合成有机物。例如,在饱和了氮气、一氧化碳、甲烷和氢气的水里,在超声波的振动下可以合成甲醛和氢氰酸。如果以海洋的波浪声或瀑布的水流声模仿气涡现象,在水中含有饱和的氨气、甲烷等也可以合成氨基酸。有人估计在10亿年以前,由于受到大量陨石、闪电和雷击的震动波,地球上每一平方米可能有30公斤的有机物产生。

进一步将单聚体有机物聚合成多聚体,通常都包括一个脱水作用。如氨基酸连接成多肽;或嘌呤、嘧啶、醣和磷酸合成核苷酸再进一步连接成核酸大分子,都得通过脱水作用的过程。当这些单聚体有机物脱水形成多聚体——蛋白质和核酸以后,从分子的角度看,核酸通过和蛋白质的交互作用,可以说已经具有生命,能够遗传了。

关于原核细胞和真核细胞

早在1937年的时候,就有了原核细胞(procaryote)和真核细胞(eucaryote)的说法,但是一直到分子生物学发展起来以后,才真正注意到这两种细胞之间的区别。

DNA和染色体 细菌的染色体是一个双链环状的DNA结构,整个DNA环折叠多次,压缩在一个很小的范围内。这个折叠的程度和形式是不是有规律,还不太清楚。在这个染色体DNA上还有一些蛋白质,例如RNA聚合酶、阻遏蛋白和激活蛋白等。这些蛋白质都以非共价键的形式与DNA结合在一起,在一定的时间内,或在DNA的特定点上,它

们也会从DNA上分开。细菌染色体DNA的某一固定点与细胞膜接触在一起，它的DNA复制可能就是从这个接触点上开始。

真核细胞的染色体DNA并不是由一个简单的环组成的，它实际上是分布在一些叫做染色体(chromosome)的成分里。每一个染色体的DNA含量，可能近似，也可能不同。同一个“种”(species)的细胞染色体数目都是相同的，但每一个染色体的大小、形状、和它们所含的遗传信息却不同。

生命体必须要有一整套染色体才能成活。那些具有一套染色体的细胞就称为单倍体(haploid)。但是所有哺乳类动物和其它大部分高等生物都有两套完整的染色体，称为双倍体(diploid)。双倍体染色体通常是成对存在的，每一对染色体的大小与它所携带的遗传信息基本上完全一样。

真核细胞的染色体中有一定的蛋白质和DNA结合在一起，这种结合的复合体称为染色质(chromatin)。染色质是由DNA和两种蛋白质组成的，一种蛋白质称为组蛋白(histone)，它的特性是含有大量碱性氨基酸；另一种蛋白质叫作非组蛋白(nonhistone)，它的大小和组成都很复杂。种与种之间，同一个生物体内的组织与组织之间，或者甚至在同一细胞的不同细胞周期内，非组蛋白的含量或组成都有很大的差异。

不但真核细胞的DNA、染色体结构要比原核细胞的复杂得多，而且真核细胞染色体是与细胞质分开的，它在细胞核内，由核膜把它与细胞质隔开。此外，真核细胞和原核细胞的DNA还有一点很重要的区别，那就是真核细胞DNA具有原核细胞DNA所没有的重复序列。

RNA 从许多方面来看，真核细胞与原核细胞的RNA非常相似。它们都是从DNA转录过来的。由于功能上的不同，它们分成三种形式存在：信息RNA(mRNA)，它携带合成蛋白质的密码。核糖体RNA(rRNA)，它是核糖体的主要成分，是合成蛋白质的场所。还有转移RNA(tRNA)，它是三个RNA中分子最小的，主要是携带氨基酸来合成蛋白质。这些都是真核细胞和原核细胞RNA所共有的特点。但是，它们之间也有一些不同之处。真核细胞的rRNA比较大，而且它们组成的核糖体的大小也不同。另外，还有一个更重要的区别是有关基因表达的问题，在原核细胞里，DNA是直接与细胞的其它组成成分“混”在一起的，因此，新合成的mRNA，当它的后半部分尚未完全合成时，已合成的前半部分就已经可以和核糖体以及其它的转译因子结合，开始转译这一段信息了。而真核细胞的转录作用是在细胞核进行。mRNA必须从细胞核转移到细胞质以后才能和核糖体以及其它转译因子结合而进行转译。

线粒体 真核细胞与原核细胞的另一个不同之处，是在真核细胞的细胞质里，还有另外两种原核生物所没有的细胞器，即质体(plastid)和线粒体(mitochondria)。质体只存在于植物细胞中，而线粒体存在于所有的真核细胞中。这两种细胞器都携带遗传信息，它们都有自己的DNA和核糖体，不过在这两种细胞器里，大部分的蛋白质或酶，甚至可以说90%以上的蛋白质都是由细胞核的基因控制的。

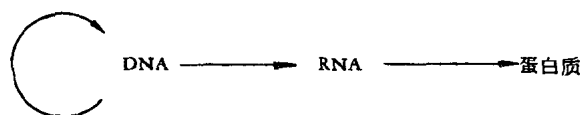
分子生物学的中心法则

细胞内的主要分子是DNA、RNA和蛋白质。这些分子在体内的合成基本上都是从

一个最根本的途径来的： $\text{DNA} \rightarrow \text{RNA} \rightarrow \text{蛋白质}$ 。所以要考虑细胞内信息交换机理，首先要想到的就应该是核酸和蛋白质。

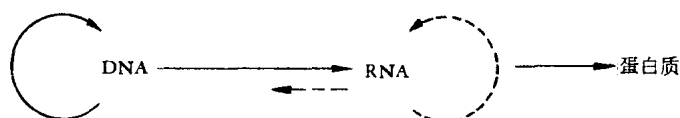
自从1953年华生和克里格(Watson and Crick)发现了DNA双螺旋结构以来，就给人一个印象，认为DNA的复制就是两条亲代链分开，各为模板，复制出另一条互补的子代DNA链。1958年，克里格又提出一个想法，认为DNA可以将它的遗传信息传到细胞中去。到了1964年这个想法基本上已被大量的实验证实了。

因此在核酸和蛋白质之间的相互关系上提出了一个所谓的分子生物学的“中心法则”(central dogma)。这个法则就是DNA复制DNA，DNA转录RNA，RNA转译蛋白质：



从这个法则出发，几十年来，奠定了所有在遗传、免疫、发育和进化上分子水平的理论基础。

早在1964年，坦明(Temin)为了解决RNA病毒复制的问题，提出了“逆向转录”的看法。到了1970年，逆向转录机理被正式证实。又过了数年，到了1976年，由于在病毒复制的分子研究上的进展，“中心法则”扩大了它的范围：包括了逆向转录和RNA复制：



当然，这时候大家还是认为1958年提出的中心法则是正确的。近期发现的逆向转录和RNA复制只是在生物圈中一些少数“特殊”的RNA病毒或RNA噬菌体中所独有的现象。

固然在七十年代初期，有人认为正常细胞中也有逆向转录，但到今天，实际上还没有充分的证据证实正常的真核细胞中有逆转录酶——完成逆向转录所必须的酶。

虽然正常细胞中是否有逆向转录的问题还没有真正解决，但是在提出逆向转录的三年后(1967年)又有人提出了逆向转译的想法。真是一波未平，一波再起。这个想法到今天仍有人想要加以证实，不过由于目前还没有什么比较“牢靠”的证据，这里就不去多谈了。总之，从分子遗传学的角度看，中心法则在今后的研究发展上还是一个依靠的“对象”。当然世界之大无奇不有，生命是奥妙的。中心法则会扩充到什么程度，当然得看今后分子生物学的发展而定。

二 脱氧核糖核酸和染色质

脱氧核糖核酸 (DNA)

发现DNA的历史

早在1869年到1943年期间,就已经发现在细胞核内含有一些有机磷酸根的物质,当时将之命名为核里 (nuclein)。不过当时相当大部分人还都认为蛋白质是遗传物质。到了1943年发现纯化的肺炎双球菌 DNA 可以转化到另外一个菌株里去, 并且这个纯化的DNA所携带的遗传信息还可以在转化到的那个菌株里表达。这个转化作用可以受到DNA酶的干扰, 但不受RNA酶或蛋白酶的影响, 从此人们开始考虑DNA可能是遗传物质。

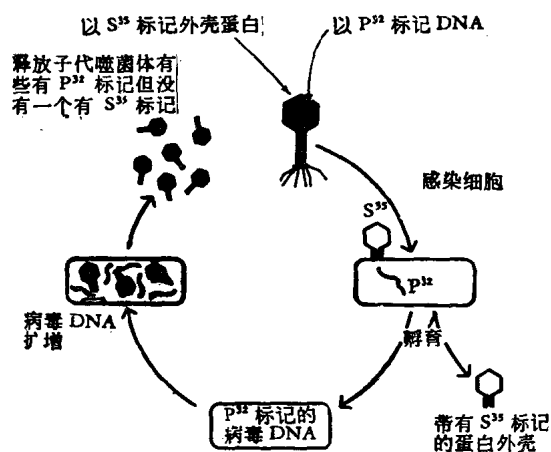


图 2-1 DNA是遗传物质的证明

1952年一个重大的成就是发现了T2噬菌体感染大肠杆菌时不是整个噬菌体进入大肠杆菌, 而是在噬菌体的蛋白质外壳帮助下仅仅将其DNA射入细菌内, T2噬菌体的蛋白质外壳仍然留在大肠杆菌的细胞外面。射入细胞内的T2噬菌体DNA在寄主细胞内合成其子代噬菌体(图2-1)。由此才确切知道 DNA是遗传物质。

1953年另一个重大成就是华生和克里格提出的 DNA 双螺旋结构模型。由于这个发现, 人们理解了 DNA 含有两个最主要的功能: 第一个功能是DNA携带遗传信息, 能转录成 RNA, RNA 再转译成蛋白质; 第二个功能是自复制, DNA以本身做模板, 复制出另一个相同的DNA。

1960年以后, 在分子基础上进一步研究发现 DNA 可以在试管里被合成, 可以被非常专一性地修饰或降解, 还可以被扭转、放松或从RNA逆转产生出 DNA。另外还发现DNA不但存在细胞核里, 而且在线粒体和叶绿体里也都有DNA。

DNA的一级结构

DNA的基本结构单位是脱氧核苷酸。脱氧核苷酸含有碱基、磷酸和脱氧核糖。碱基有四种：腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胞嘧啶(C)和胸腺嘧啶(T)。RNA的组成与DNA有许多类似的地方，但也有区别(图2-2)，RNA的核苷酸中含的是核糖，而不是脱氧核糖，碱基中没有胸腺嘧啶，而代之以尿嘧啶(U)。

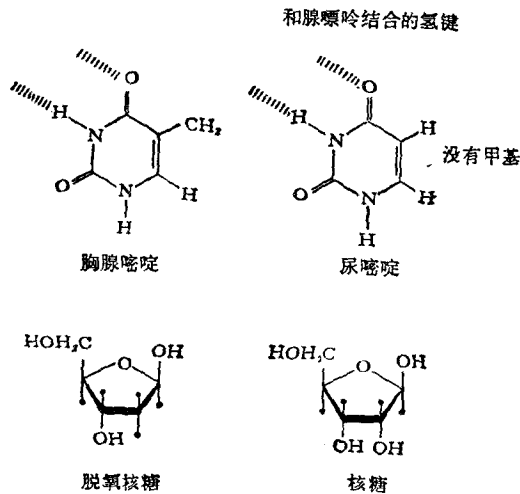


图 2-2 DNA和RNA的碱基与核糖的差别

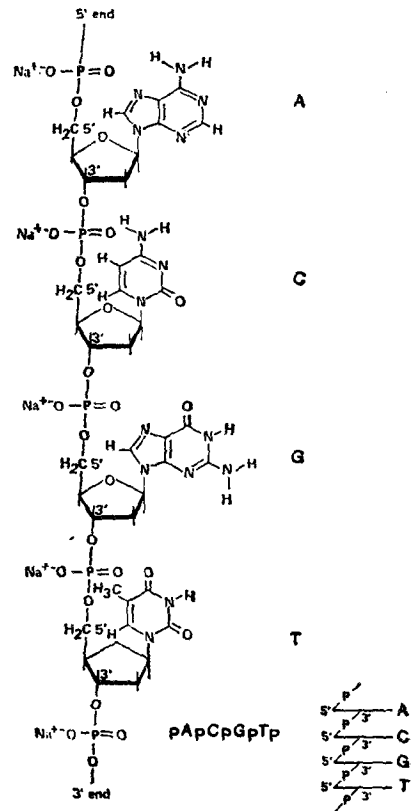


图 2-3 多聚脱氧核苷酸(DNA)的一级结构

多聚脱氧核苷酸(DNA片段)是一个没有分枝的长链(图2-3)。DNA链的形成主要由一个脱氧核苷酸上的5'-磷酸基和另一个脱氧核苷酸核糖上的3'-羟基共价连结。3'、5'-磷酸二酯键在DNA中是比较重要的，DNA的水解和酶解都发生在这个键上。早期以为3'、5'-磷酸二酯键的变化很大，因而认为DNA的结构也会比较乱，以后发现磷酸二酯键的转动都受一定的限制，所以DNA的多聚脱氧核苷酸链是相当稳定的。

DNA的双螺旋结构

DNA双螺旋结构主要是由两条互补的多聚脱氧核苷酸链由氢键的作用配对在一起。碱基的配对是固定的：A-T相配，G-C相配。A和T配对之间有两个氢键，G和C配对之间有三个氢键。虽然A和G的分子比T和C的大，但是由于碱基配对是A与T配，G与C配，所以碱基对的大小基本上还是一样的(图2-4)。这样能使两条多聚脱氧核苷酸链吻合

地配在一起。同时这两条反向平行的多聚脱氧核苷酸链围绕同一中心轴，形成相当稳定的双螺旋结构（图2-5）。双螺旋体直径为20 Å，两条链间由氢键连在一起；碱基在螺旋的里面，碱基环与轴垂直，磷酸基和糖基在螺旋的外面；顺轴方向每隔 3.4 Å 有一个脱氧核苷酸，两个脱氧核苷酸之间的夹角为 36°，因此沿螺旋每转一圈有 10 个脱氧核苷酸，并且每隔 34 Å 重复出现这一结构。DNA 两条链呈右手螺旋。但是最近也发现了左手螺旋DNA，不过后者的生物学意义尚不清楚。

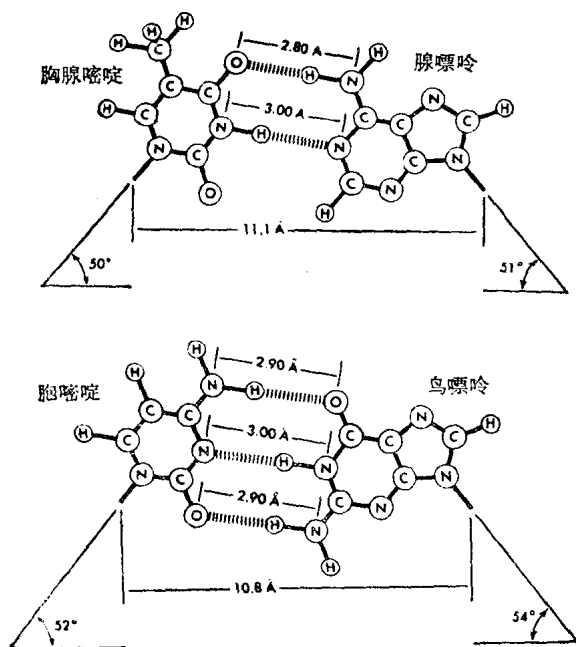


图 2-4 碱基配对

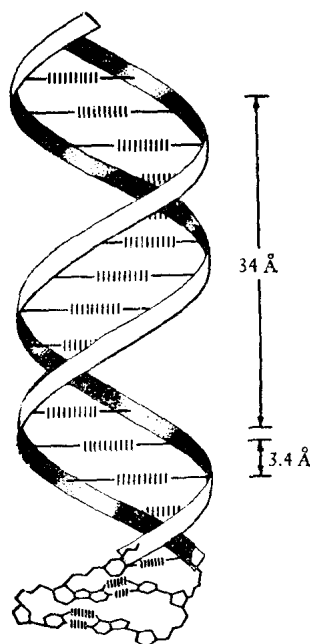


图 2-5 DNA 的双螺旋结构

DNA 双螺旋结构的主要特点之一是两条链互补。这样可以使我们理解到这么长的 DNA 链是如何进行正常复制的（图2-6）。除了它们能正确复制外，这个结构还能够提供转录传送信息的能力，同时从互补的概念上就能够了解转录、转译和基因表达的问题。但是在自然界中，并不是所有的染色体或 DNA 都是双螺旋结构。一些简单的噬菌体，例如 ϕ X174 和 M13 的 DNA 就是单链环状的，不过在它们进入寄主细胞后，只有在变成双链环状后，才能开始生物功能。

变性作用和复性作用

DNA 双螺旋结构的生物功能主要是在于复制和转录。在复制或转录时，DNA 的互补链会分开（变性），然后再重新结合（复性）。这个变性和复性的动力学和热力学问题，会影响 DNA 分子在细胞内的功能。

欲使 DNA 的双链解开（变性），可以用升高温度，或碱滴定来完成。DNA 双螺旋结构的稳定性，是和 G-C 配对百分比数有关的。G-C 配对数越多，双螺旋结构越稳定，需要解链的温度或 pH 值就越高。Poly(dA-dT) [多聚(脱氧腺核苷-脱氧胸腺核苷)] 在 70°C 时就可解链变性，比有 G-C 配对的 DNA 的解链温度要低得多（图2-7A）。DNA 的解链很

容易从对光密度吸收的增加上显示出来——增色效应(hyperchromic effect) (图2-7B)。单链 DNA 有较高的光密度吸收。DNA 的解链温度 T_m 是使50%的DNA变成单链时所需的温度。

变性作用是可逆的，在低于DNA的溶解温度 (T_m) 大约25°C时，DNA 的两条互补链可以重新结合。此时，光密度吸收会降低——减色效应(hypochromic effect)，因此DNA的复性作用一般可用光密度吸收的降低来计量，或者用对单链 DNA 酶的敏感度的不同来计量。复性作用的动力学主要由两个步骤来完成：先是一部分互相配对的短的DNA序列结合，然后再与邻近的序列很快地形成互补配对。DNA 的复性是和时间、DNA浓度成函数关系 (图2-8)。序列相似的越多，复性也就越快。例如小鼠卫星DNA的复性就很快，若DNA在没有或很少相似序列时，它的复性会很慢。

DNA 的复性作用在离子浓度低于0.4M NaCl 时，跟离子浓度有很大关系。但在离子浓度高于0.4M时，DNA 的复性就跟离子浓度毫无关系了。

复性时，单链 DNA 片段的长度是很重要的，复性速率与 DNA 长度的平方根成正比。

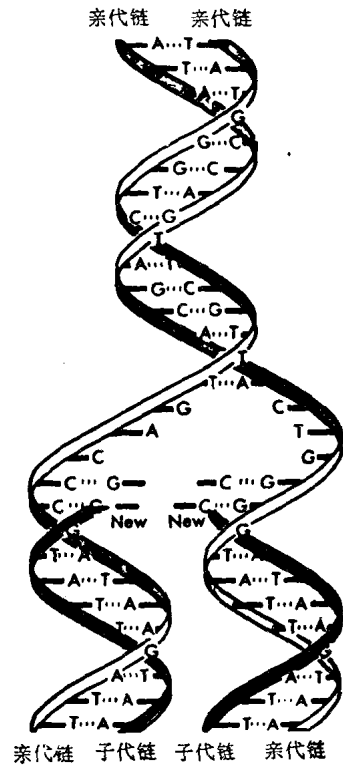


图 2-6 DNA的复制模型

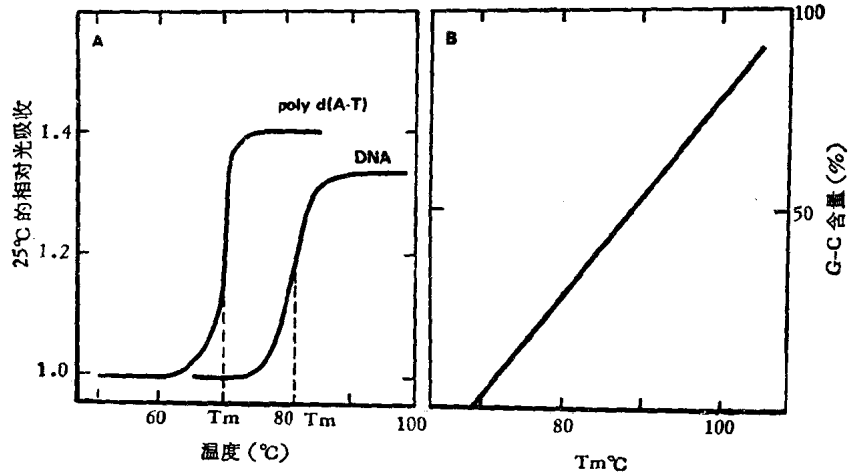


图 2-7

A. DNA的溶解曲线 B. 溶解温度和G-C含量的关系