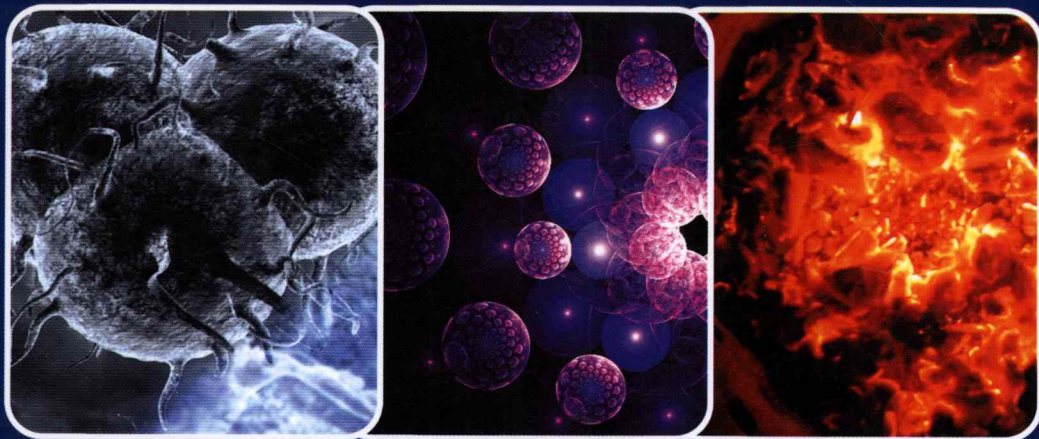


The molecular mechanism of the interaction
between nucleic acid and small molecules
with anti-tumor or anti-viral activities



主编 杨 铭

抗肿瘤抗病毒药物与核酸 相互作用的分子机制



北京大学医学出版社

The molecular mechanisms of the interactions between nucleic acids and small molecules with emphasis on antiviral compounds.



第三卷

抗肿瘤抗病毒的核苷酸 相互作用的分子机制



清华大学出版社

抗肿瘤抗病毒药物与核酸 相互作用的分子机制

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗肿瘤抗病毒药物与核酸相互作用的分子机制/杨铭
主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2009. 4
ISBN 978-7-81116-595-1

I. 抗… II. 杨… III. ①抗癌药—分子生物学—研究
②抗病毒药—分子生物学—研究 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 096444 号

抗肿瘤抗病毒药物与核酸相互作用的分子机制

主 编: 杨 铭

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

邮 箱: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 然 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 32 字数: 746 千字

版 次: 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 次印刷 印数: 1—2000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-595-1

定 价: 99.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

核酸合成代谢的研究以及 DNA 双螺旋结构的揭示为药物研究提供了基础，因此以氮芥类为代表的碱基烷基化试剂和以 5-氟尿嘧啶为代表的干扰核酸代谢的抗肿瘤药，就成了以 DNA 为靶点进行药物设计的最早成果。针对 DNA 双螺旋结构，利用有机小分子的嵌插 (intercalation)、沟区结合 (groove binding) 等作用模式，通过氢键、电性和疏水相互作用形成了一类与 DNA 非共价结合的药物。在认识到 DNA 复制过程中的 DNA 聚合酶和 DNA 拓扑异构酶的作用后，一类终止 DNA 链延长的抗病毒药物以及 DNA 拓扑异构酶抑制剂也随即问世。但是对这些抗病毒和抗肿瘤药物的研究，都存在进一步提高选择性和降低毒副作用的问题。随着功能基因组学及结构基因组学的进展，人们了解了更多生命过程中基因的功能与调控过程以及与疾病相关的基因，从而有可能从更深入的角度以核酸为靶进行药物研究。近年来，发现 DNA 和 mRNA 形成的稳定的 G-四链结构对端粒酶的活性及很多基因如 *c-Myc*, *c-Kit* 的表达以及易碎 X 综合征的研究都很有意义。

RNA 也正在发展成为药物设计的新靶点。RNA 通常是以单链的形式存在，由单链分子自身折叠造成内部碱基配对而形成双链区。RNA 分子同蛋白质一样具有极其复杂、多样的三维结构，这些三维结构对 RNA 的分子识别与生物功能具有重要的决定作用。因此，以 RNA-蛋白质复合物为对象，设计小分子抑制 RNA-蛋白质相互作用，从而特异地调控 RNA 或蛋白质的功能；以 mRNA 的序列结构为基础，设计反义寡核苷酸药物抑制基因的表达以及通过小分子 RNA 与 mRNA 的结合和调控 RNA 的功能，成为核酸类药物设计的新途径。

生物大分子 (蛋白质、核酸、多糖及磷脂等) 是药物设计的重要靶点，但与蛋白质 (酶和受体) 为靶点的药物研究相比，以核酸为靶点的药物研究要滞后许多。理论上通过关闭或调整这些相关基因的表达，就能在早期阶段阻断疾病的发生，因此核酸应是药物设计更理想的靶点。但实际上这种想法过于简单，目前还做不到以有功能的 RNA 的三维结构为靶的计算机辅助的药物设计，这中间的许多控制环节要复杂得多。在核酸药物研究中，除了药物的选择性和有效性以外，核酸类药物如何在体内能有效地输送到靶部位又是一个重要的有待解决的问题。以核酸为靶点的药物研究正处在发展阶段，基因表达和调控的复杂过程以及核酸与蛋白的相互作用亦尚处于研究阶段，许多方法需要不断发展与完善。

本书较全面地介绍了这一领域的研究动向和研究方法，适合于研究工作者和研究生对该领域的了解。我国的核酸药物研究也刚起步，队伍也不大。因此，应有更多的有志于在这一领域进行深入探讨研究的科研工作者来共同推进我国的核酸药物研究。

谢谢杨铭教授组织编写了这本书并给我留了地方说说我的看法。

张礼和

2007 年 9 月 20 日

前 言

五十多年前，两位年轻的科学家——美国的生物学家詹姆斯·沃森（James Watson）和英国的物理学家弗朗西斯·克里克（Francis Crick），构建了 DNA 的三维模型，并于 1957 年 3 月 7 日在剑桥 Eagle 酒吧宣布，他们发现了生命的奥秘。接着，总是能最先报道科学界突破性发现事件的《自然》杂志于当年 4 月 25 日刊登了简单、漂亮的 DNA 双螺旋结构立体图，揭开了研究 DNA 遗传功能的新一页。这两位 1962 年诺贝尔生理与医学奖的获得者，决不会奢望在四十多年后就能看到一张人类的基因图，也不会想到在有生之年会阅读到构建成人类的一套完整的基因指令。2001 年 2 月，生物学界最令人震撼的事件发生了，人类基因组计划（HGP）的科学家们公布了人类基因组工作草图的序列、拼接和分析。这是人类历史上的一座里程碑！它使我们第一次看到了人类基因组的全貌，可以去体会人类基因组的生物构建艺术，也可以更深刻地观察和分析组成人类细胞核心的染色体的 DNA 分子。但获得基因组序列仅仅是开始，人们更想知道基因在疾病的预防、诊断和治疗中所起的作用，这就推动了结构基因组学（structural genomics）和功能基因组学（functional genomics）的诞生和发展，也标志着生命科学进入了一个崭新的时代。这个时代的发展无疑将给疾病基因的发展和药物的合理设计带来新的契机。特别是对扩展药物靶点的范围，发现与确认新的药物靶点方面更是开拓了巨大的空间。人类基因组计划提供了两万多个人类基因，靶的确证成为后基因组时代重要的研究领域。最近的权威统计表明人类利用药物对疾病治疗所涉及的药物靶标不到 500 个，90% 的靶标为蛋白质，主要是受体、酶、各种离子通道和核受体等。虽然目前核酸仅占有已发现的药物靶点总数的 2%，但由于与人类疾病相关基因的识别、鉴定及结构与功能研究的日趋重要，以核酸为靶的药物研究也越来越受到人们的重视，特别是近十年来，分子生物学领域最突出的进展之一——小分子 RNA 的发现更是拓宽了核酸作为药物靶标的范围，使得核酸药靶的发现及核酸药靶的评价与确证成为研究热点。而生物大分子靶与小分子药物的识别、结合及其特异性的研究是评价靶和确证靶的核心重要分子基础。其中，核酸靶分子的结构及其与抗肿瘤抗病毒药物小分子的相互作用研究，作为以核酸为靶的药物设计基础及深入阐明核酸与药物作用分子机制的依据尤为受到重视，并取得了可喜的进展。

本书将以核酸（DNA 和 RNA）与抗肿瘤抗病毒药物小分子的相互作用为主线，分专题介绍该领域中最最新的研究进展。并对研究核酸与小分子的相互作用时所采用的新的理论和技术包括生物芯片技术、生物传感技术、生物微量热技术、细胞高内涵分析技术及计算机分子对接技术，结合常规的、传统的分子生物学技术、波谱学技术如多维核磁共振和激光拉曼谱学技术进行系统的介绍。总之，本书无论从研究内容上还是方法学上都力求反映当代这一领域最新研究进展，其中很多是编者的最新研究成果。由于时间有限，书中肯定有错误及不足之处，但我们仍希望本书能够为这一领域的科学工作者提供必要的知识。希望本书的出版不仅能加深国内生命科学工作者对核酸与药物小分子的相

互作用这一新兴领域的系统化认识，而且能为从分子水平上阐明生命现象、揭示药物作用的分子机制，特别是为以核酸为靶的药物设计提供一定的理论依据。

值此书出版之际，我由衷地感谢张礼和院士和王夔院士对我们科研工作的指导、支持和帮助！感谢美国佐治亚州立大学（GSU）的 Boykin 教授和 Wilson 教授在选题和研究思路给予我的重要启示！感谢我历届的研究生为此所付出的辛勤劳动。同时对国家自然科学基金（No. 20332010；No. 30670415）、北京大学 985 新学科建设基金给予有关课题的支持表示感谢。最后特别衷心感谢北京大学医学部科学出版基金的资助。

杨 铭

2008 年 9 月于北京

目 录

专 论 篇

第 1 章 核酸作为药物靶标的分子基础	(3)
第一节 药物分子与 DNA 的相互作用	(4)
一、DNA 分子的高级结构特征	(5)
二、小分子药物与 DNA 的作用方式	(8)
第二节 药物分子与 RNA 的相互作用	(14)
一、RNA 分子的高级结构特征.....	(14)
二、RNA 的分子结构与功能研究的黄金时代.....	(16)
第三节 药物分子与核酸的相互作用力分析	(18)
一、静电作用	(19)
二、氢键	(20)
三、范德华力	(21)
四、疏水作用	(23)
第 2 章 共价结合的烷基化试剂与 DNA 作用的分子机制	(26)
第一节 DNA 的基本反应	(26)
一、水解反应	(26)
二、氧化还原反应	(27)
三、DNA 与亲电试剂的作用.....	(28)
四、DNA 与亲核试剂的作用.....	(29)
五、DNA 的光化学反应.....	(31)
六、离子化辐射对核酸的影响	(33)
第二节 烷基化药物与 DNA 的作用机制和选择性	(35)
一、烷基化试剂的化学反应机制	(35)
二、烷基化试剂的作用位点	(42)
三、烷基化药物与 DNA 作用的选择性	(43)
四、高选择性的烷基化试剂	(51)
第三节 烷基化作用的 DNA 损伤	(64)
一、DNA 损伤的类型.....	(64)
二、抗肿瘤药物的 DNA 损伤	(69)
三、代谢激活致癌物与 DNA 的作用	(76)
第 3 章 DNA 与抗癌铂络合物相互作用的分子机制	(85)
第一节 顺式铂抗肿瘤药物的研究	(85)

一、第一代铂类抗癌药物——顺铂的研究	(86)
二、卡铂与其他第二代铂类抗癌药物的研究	(89)
三、含有手性胺配体的第三代顺铂类抗癌药物的研究	(90)
第二节 反式铂抗肿瘤药物的研究	(92)
第三节 多核铂配合物的研究	(94)
第四节 含 Pt-S 键的铂配合物	(95)
第 4 章 天然核酸断裂剂的作用机制	(98)
第一节 博莱霉素	(99)
一、BLM 的结构	(99)
二、BLM 的功能区	(100)
三、BLM 的作用机制	(101)
四、BLM 衍生物的合成	(104)
五、展望	(104)
第二节 烯二炔	(106)
一、新致癌菌素	(106)
二、生硝霉素和针棘霉素	(108)
三、葱环类抗生素	(112)
四、其他烯二炔抗生素	(112)
五、合成的烯二炔	(116)
六、展望	(117)
第三节 其他天然核酸断裂剂	(117)
一、链黑霉素	(117)
二、RNase A	(119)
第 5 章 合成核酸断裂剂的作用机制	(122)
第一节 1, 10-邻二氮杂菲-铜 (I) 络合物	(122)
一、 $(OP)_2Cu^+$ 的结构	(123)
二、 $(OP)_2Cu^+$ 对 DNA 的断裂作用	(124)
三、 $(OP)_2Cu^+$ 对 RNA 的断裂作用	(125)
第二节 其他 1, 10-邻二氮杂菲络合物	(126)
一、对映异构体对 DNA 结合的影响	(127)
二、对 DNA 的断裂作用	(127)
三、对 RNA 的断裂作用	(128)
第三节 EDTA- Fe^{2+} 络合物	(129)
一、断裂机制	(129)
二、EDTA- Fe^{2+} 衍生物	(130)
第四节 氨基酸与三肽	(132)
一、磷酸化组氨酸	(132)
二、甘氨酸-甘氨酸-L-组氨酸 (GGH)	(133)

三、甘氨酸-L-组氨酸-L-赖氨酸 (GHK)	(134)
四、L-赖氨酸-L-色氨酸-L-赖氨酸 (KWK)	(135)
第五节 其他合成的核酸断裂剂	(136)
一、铀酰阳离子	(136)
二、卟啉	(136)
三、其他金属络合物	(138)
第 6 章 稀土元素与核酸的相互作用	(139)
第一节 稀土荧光探针在检测核酸中的应用	(139)
一、稀土荧光探针简介	(139)
二、稀土荧光探针在检测核酸中的应用	(140)
第二节 稀土及其配合物对核酸的断裂作用	(146)
一、稀土元素对单核苷酸的断裂作用	(146)
二、稀土离子对环核苷酸的断裂作用	(147)
三、稀土离子对二聚体核苷酸的断裂作用	(148)
四、稀土离子及其配合物对寡核苷酸及核酸的断裂作用	(149)
第三节 小结	(150)
第 7 章 反义寡核苷酸作为基因表达抑制剂的分子机制	(154)
第一节 反义寡核苷酸的作用机制	(154)
一、反义寡核苷酸概述	(154)
二、反义寡核苷酸的作用机制	(155)
第二节 反义寡核苷酸的化学修饰与应用	(157)
一、反义寡核苷酸的设计及结构改造	(158)
二、反义寡核苷酸在抗肿瘤方面的应用	(161)
第 8 章 三链核酸的分子结构及其反基因策略的分子机制	(165)
第一节 三链核酸的分子结构	(165)
一、三链核酸的形成和分类	(165)
二、三螺旋 DNA 的稳定性及影响因素	(170)
第二节 三链核酸的生理功能及反基因技术	(172)
一、调控基因转录	(172)
二、反基因技术的应用	(173)
三、问题与展望	(175)
第 9 章 小分子干扰 RNA 的作用途径与机制	(178)
第一节 RNA 干扰的机制	(178)
一、RNAi 的机制研究	(178)
二、miRNA 的发生及其生理功能	(180)
第二节 RNAi 在抗肿瘤和抗病毒研究中的应用	(182)
一、RNAi 用于病毒感染的预防及治疗	(184)
二、RNAi 用于抗肿瘤治疗	(185)

三、问题与展望·····	(186)
第 10 章 G-四链体核酸的结构及其生物学功能的分子机制·····	(189)
第一节 DNA 结构的多态性及 G-四链体的结构·····	(189)
一、DNA 结构的多态性·····	(189)
二、G-四链体 DNA (G-quadruplex) 的结构·····	(192)
第二节 G-四链体可能的生物学功能·····	(200)
一、G-四链体与端粒·····	(201)
二、G-四链体的其他生物学功能·····	(204)
三、G-四链体结合蛋白·····	(204)
第三节 G-四链体在药学中的应用·····	(205)
一、以 G-四链体为靶点的端粒酶抑制剂·····	(205)
二、作为 HIV 整合酶抑制剂·····	(215)
第 11 章 病毒转录调控 RNA 为靶的 HIV-1 抑制剂研究中的分子识别·····	(220)
第一节 HIV 的基本结构·····	(220)
第二节 HIV 的生命周期·····	(222)
第三节 Tat 蛋白和 TAR RNA 作为抗 HIV 药物靶点的结构基础·····	(223)
第四节 以 Tat-TAR RNA 相互作用为基础的 HIV-1 抑制剂·····	(226)
一、以 TAR RNA 的三核苷酸突起区为靶·····	(226)
二、同时以三核苷酸突起区和环区为靶·····	(229)
三、仅以 TAR RNA 的环区为靶·····	(231)
四、以 Tat 蛋白为靶·····	(231)
五、反义核酸类似肽类抑制剂·····	(232)
第 12 章 小分子药物与 DNA 作用的特异性研究·····	(237)
第一节 小分子药物与 DNA 作用的碱基特异性·····	(237)
第二节 小分子药物与 DNA 作用的序列特异性·····	(238)
一、研究药物与 DNA 共价结合序列特异性的方法·····	(238)
二、研究药物与 DNA 非共价结合序列特异性的方法·····	(239)
三、研究有 DNA 断裂活性的药物与 DNA 作用序列特异性的方法·····	(239)
四、利用序列胶获得药物与 DNA 相互作用的动力学数据·····	(240)
五、提高药物与 DNA 作用序列特异性的方法——药物-寡核苷酸偶合物设计·····	(240)

方法与技术篇

第 13 章 计算机技术在小分子与生物靶相互作用中的应用·····	(247)
第一节 药物设计方法概论·····	(248)
第二节 基于配体的药物设计方法·····	(250)
一、定量构效关系·····	(250)
二、药效团模型·····	(251)

第三节	基于结构的合理药物设计	(252)
一、	生物信息与分子结构数据库	(252)
二、	全新药物设计	(257)
三、	分子对接方法	(257)
四、	数据库搜寻与虚拟筛选	(261)
第四节	生物大分子的结构模拟与功能研究	(262)
一、	蛋白质结构预测	(263)
二、	蛋白质分子对接	(266)
三、	蛋白质的分子动力学模拟	(266)
四、	核酸结构的分子动力学模拟与功能研究	(269)
第五节	基于生物网络的药物设计	(275)
一、	系统生物学与药物设计	(276)
二、	基于网络的药物设计	(278)
第六节	小结	(280)
第 14 章	小分子化合物作为探针研究 DNA 的结构	(286)
第一节	双氧铀离子 (UO_2^{2+}) 探针研究 DNA 的结构	(286)
一、	概述	(286)
二、	研究实例	(287)
第二节	焦碳酸二乙酯 (DEPC) 探针研究 DNA 的结构	(289)
一、	概述	(289)
二、	研究实例	(290)
第三节	四氧化钨 (OsO_4) 探针研究 DNA 的结构	(291)
一、	概述	(291)
二、	研究实例	(293)
第四节	手性金属配合物作为探针研究 DNA 的结构	(293)
一、	概述	(293)
二、	钌多吡啶配合物	(294)
第 15 章	凝胶阻滞实验研究小分子与 DNA 的结合对 DNA 与蛋白质结合的影响	(299)
第一节	概述	(299)
第二节	凝胶电泳的基本原理	(300)
第三节	凝胶阻滞实验的基本原理及操作	(301)
一、	概述	(301)
二、	凝胶阻滞实验的物理化学基础	(301)
三、	凝胶阻滞主要实验过程及应注意的问题	(307)
第四节	应用实例	(309)
一、	实验原料	(309)
二、	实验方法	(310)

第 16 章 表面等离子共振技术	(316)
第一节 表面等离子共振技术的原理	(316)
一、基本物理光学原理	(316)
二、表面等离子共振仪的光学原理	(317)
第二节 表面等离子共振仪的组成及工作原理	(319)
一、Biacore 3000 的工作单元	(319)
二、温度控制	(322)
三、LED 状态指示器	(322)
四、表面等离子共振仪的传感芯片	(322)
第三节 表面等离子共振技术在研究药物与核酸相互作用中的应用	(326)
一、实验方法	(328)
二、实时测量药物与核酸分子之间相互作用动力学参数的原理	(330)
附录 Biacore 仪数据处理软件使用说明	(332)
一、预设的相互作用模型	(332)
二、应用	(334)
第 17 章 荧光染色与荧光探针技术	(342)
第一节 荧光与荧光染色	(342)
第二节 荧光信号检测	(343)
一、荧光信号	(343)
二、荧光检测	(343)
第三节 荧光染色在核酸检测与基因组学研究中的应用	(343)
一、核酸染料	(343)
二、寡核苷酸与核酸的荧光标记	(350)
三、检测技术与方法	(351)
四、应用举例	(355)
第四节 免疫荧光染色	(359)
一、概念与基本原理	(359)
二、免疫荧光测定分析	(360)
三、应用举例	(361)
第 18 章 高内涵筛选分析技术	(368)
第一节 高内涵筛选的概念	(368)
第二节 高内涵筛选的优势	(368)
第三节 高内涵筛选系统的组成	(369)
一、荧光显微系统	(369)
二、自动化荧光图像获取系统	(369)
三、检测仪器	(369)
四、图像处理分析软件	(370)
五、结果分析和数据管理系统	(370)

第四节	用于 HCS 筛选与分析中的荧光染料与探针	(372)
第五节	HCS 的应用	(373)
一、	药物对细胞毒性作用的检测	(373)
二、	药物对细胞增殖的影响	(375)
三、	信号传导通路的研究	(376)
四、	HCS 对药物神经生长活性的评价	(378)
五、	G 蛋白偶联受体与钙离子通道检测	(378)
六、	肿瘤细胞多药耐药逆转剂的检测	(379)
七、	HCS 与 RNA 干扰	(379)
第六节	小结	(380)
第 19 章	新型核苷酸的合成与核酸标记在基因芯片技术中的应用	(382)
第一节	基因芯片的制备	(383)
第二节	基因芯片探针的设计	(385)
第三节	靶核酸样品的制备——扩增和标记	(386)
一、	酶促反应标记脱氧核糖核酸 (DNA)	(387)
二、	酶促反应标记 RNA	(389)
三、	化学或光化学法标记 DNA 或 RNA	(391)
第四节	检测方法	(391)
第五节	标记核苷酸的设计与合成	(392)
第六节	基因芯片技术在新药筛选和药物代谢动力学上的应用	(398)
第 20 章	毛细管电泳在药物与核酸相互作用研究中的应用	(402)
第一节	毛细管电泳的概述	(402)
一、	毛细管电泳的基本原理	(402)
二、	毛细管电泳的常用分离模式	(405)
三、	毛细管电泳技术的新发展	(406)
第二节	毛细管电泳研究抗肿瘤抗病毒药物与核酸的相互作用	(406)
一、	毛细管电泳在金属类抗肿瘤药物研究中的应用	(407)
二、	通过毛细管电泳研究药物与核酸之间的非共价结合	(411)
三、	毛细管电泳在抗 HIV 研究中的应用	(414)
第 21 章	拉曼光谱技术在核酸与小分子相互作用研究中的应用	(419)
第一节	拉曼光谱简介	(419)
一、	傅立叶变换拉曼光谱	(420)
二、	激光共振拉曼光谱	(420)
三、	表面增强拉曼光谱	(420)
四、	其他拉曼光谱技术	(421)
第二节	拉曼光谱技术在核酸与小分子相互作用研究中的应用	(421)
一、	拉曼光谱的构型标记	(422)
二、	拉曼强度	(423)

三、应用实例·····	(424)
第 22 章 NMR 技术在小分子药物与核酸相互作用中的应用 ·····	(441)
第一节 二维核磁共振谱的原理·····	(442)
一、二维核磁共振的定义·····	(442)
二、二维核磁共振实验脉冲序列的区域划分·····	(442)
三、二维核磁共振图谱的表现形式·····	(443)
四、二维核磁共振的分类·····	(443)
五、二维核磁实验的特点·····	(444)
第二节 小分子与核酸结合方式的 NMR 证据·····	(445)
一、NMR 研究与 DNA 共价结合的顺铂类抗肿瘤药物·····	(445)
二、NMR 研究与 DNA 沟区结合的抗癌抗生素——偏端霉素·····	(446)
三、NMR 研究与 DNA 嵌插结合的药物·····	(453)
四、NMR 研究药物小分子与 RNA 的结合·····	(455)
五、NMR 研究核酸与药物作用中的构象变化·····	(459)
第三节 展望·····	(462)
第 23 章 小分子与生物靶分子相互作用的化学热力学研究技术 ·····	(465)
第一节 微量热计和热分析仪·····	(465)
一、等温滴定量热计·····	(466)
二、差示扫描量热仪·····	(468)
第二节 小分子化合物与生物靶分子相互作用的热力学研究·····	(472)
一、小分子化合物与 DNA 的相互作用·····	(472)
二、小分子化合物与微丝及微管蛋白的相互作用·····	(475)
三、小分子化合物与尿酶的相互作用·····	(476)
第 24 章 其他研究 DNA 与小分子作用的实验方法 ·····	(480)
第一节 DNA 的特性表征·····	(480)
一、DNA 浓度、碱基对组成和蛋白质含量·····	(480)
二、DNA 热变性、增色作用和 T_m 值·····	(480)
第二节 DNA 的热变性研究·····	(481)
一、DNA T_m 值的测定·····	(481)
二、检测结合小分子对 DNA 热变性影响的实验方法·····	(482)
第三节 DNA 溶液的黏度测定·····	(482)
一、DNA 溶液的黏度测量·····	(483)
二、小分子和 DNA 相互作用的黏度测量·····	(484)
第四节 光谱法测定药物与 DNA 的结合常数·····	(485)
一、结合常数测定基础——Scatchard 分析·····	(485)
二、用分光光度法确定 r 和 $[D]_f$ ·····	(487)
三、消光系数的确定·····	(487)
索引 ·····	(490)

專
論
篇

