

肿瘤化学治疗的核酸生物化学基础

第一节 核酸的组成及其结构

一、核酸的分类及其基本功能

(一) 脱氧核糖核酸 (Desoxyribonucleic acid, DNA)

是根据其中所含的成糖是D-2-脱氧核糖而定名。最初曾因从胸腺中提出而称为胸腺中提出而称为胸腺型核酸，误认为仅存于动物体，现知在动、植物，甚至细菌、病毒中都含有。

DNA主要存在于细胞核中；约占核物质干重的30%。在各种细胞中，此值变动较大；但在同一种属不同组织中，DNA含量比较相近。DNA主要与组蛋白¹¹⁶，核内DNA集中于染色体中，染色体约90%由核酸与组蛋白组成；DNA约占其中的45%；组蛋白占55%。DNA在某些细胞质中也有微量存在。

现已明确DNA是负责传递遗传信息的物质。DNA分子的结构中包含着遗传信息的“密码”，遗传学中不同的“基因”就是由不同结构的DNA组成。基因也控制着细胞的分裂增殖等一系列细胞内生物化学过程。DNA传递遗传信息的特性，可以肺炎球菌的转化因子（从无毒荚膜株变为有荚膜株）、氨基甙类抗菌素的抗药R因子、噬菌体繁殖过程等方面得到证明。DNA受破坏或不能复制时，细胞分裂行止，可出现不平衡生长，甚至死亡，这是多数抗肿瘤药物的作用所在。

(二) 核糖核酸 (Ribonucleic acid, RNA)

根据所含成糖为D(-)核糖而定名。初从酵母、小麦芽中提出，误认为仅存于植物细胞中，现知其存在于各种细胞的核及胞浆中。RNA在细胞核中合成，在核内主要存在于核仁中，核仁的中心部分主要由核糖核蛋白组成（可能外围有一个DNA的壳）。它约占核内核酸的10%。胞内RNA大量存在于胞浆中，主要存在于核糖体(Ribosome, 又称核糖蛋白体，即胞浆中的嗜碱质)。另一部分也存在细胞汁中。

现认为RNA是在核内根据DNA的信息来合成的，从胞核出到胞浆中，主要负担指导蛋白质(包括各种酶)合成的功能。

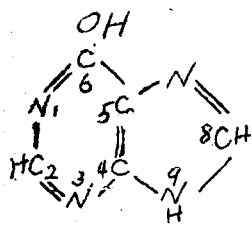
二、核酸的组成

将核酸完全水解可得到：核碱、戊糖及磷酸、这些成分的关系如下：

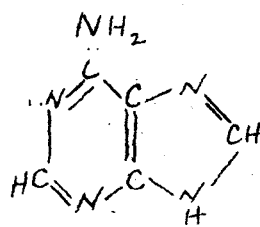
核酸——多个单核苷酸 $\left[\begin{array}{l} \text{磷酸} \\ \text{核糖} \end{array} \right] \left[\begin{array}{l} \text{戊糖 (核糖或脱氧核糖)} \\ \text{核碱 (嘌呤碱或嘧啶碱)} \end{array} \right]$

(一) 核碱

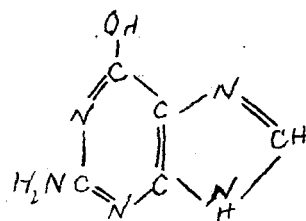
1. 嘌呤碱：无论在DNA或RNA中主要都含有腺嘌呤(A)及鸟嘌呤(G)。



次黄嘌呤



腺嘌呤



鸟嘌呤

(Hypoxanthine, H) (Adenine, A) (Guanine, G)

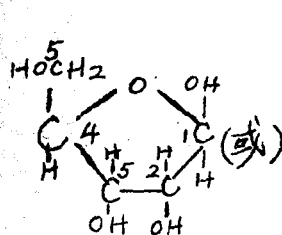
核酸中较少见的核碱还有次黄嘌呤(6-羟基嘌呤)等。

2. 嘧啶碱：在RNA中含有胞嘧啶(C)及尿嘧啶(U)；在DNA中含有胞嘧啶(C)及胸腺嘧啶(T)。其结构参改各种嘧啶核碱的结构。由于胸腺嘧啶是DNA所特有的，影响它的合成时，对DNA合成有较特异性的抑制作用。此外还发现了一些少见的核碱如5-羟甲基胞嘧啶等。

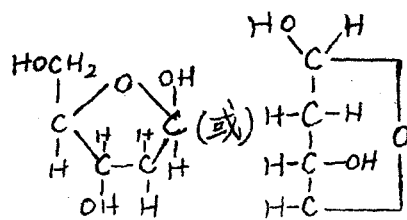
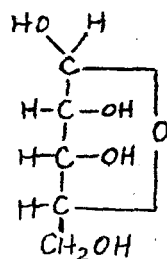
(二) 戊糖：

1. RNA中所含的糖是D(-)核糖，它由葡萄糖经6-磷酸葡萄糖酸阶段，即经“戊糖支路”生成。

2. DNA中所含的是D-2-脱氧核糖，它是由核糖还原来的，因此影响核糖还原过程的药物也可抑制DNA的合成。



核糖



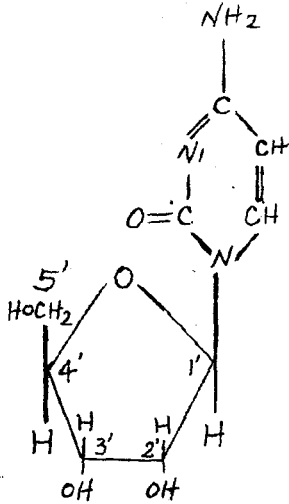
脱氧核糖

(三) 磷酸 (H_3PO_4)

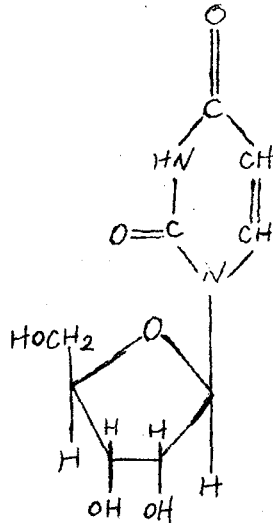
结合在戊糖的第5位及第3位,把两分子核武互相联结起来,由此组成很長的核武酸链。

(四) 核武(或核昔, Riboside)及脱氧核武(Deoxyriboside)

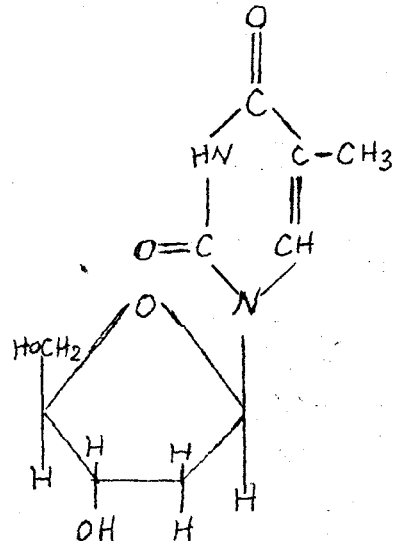
由一分子核糖与一分子核武或脱氧核武组成,主要由嘌呤碱第9位的N原子,或嘧啶碱第3位的N原子与戊糖的1'位碳原子连结而成,核武键是 β 构型。



胞嘧啶核武
(Cytidine)



尿嘧啶核武
(Uridine)



胸腺嘧啶核武
(Thymidine)

(五) 核武酸 (Nucleotide)

核武酸是核武的磷酸酯,亦有核武核武酸与脱氧核武核武酸二类。有在戊糖的3'或5'位连结磷酸基的核武酸,通常多指5'核武酸。在其磷酸基上进一步磷酸化,可产生相应的二或三(甚至四)磷酸核武。三磷酸腺武(ATP)是重要的代表。其连接两个磷酸基的键为高能磷酸键,键的能量来源于生物氧化、氧化磷酸化过程。ATP在代谢过程许多酶促反应中供应能量,促使反应进行,对心肌及肌肉收缩直接供应能量。但要指出,药用剂量(20毫克)的外注ATP所供应的能量很有限,且其极性很高能否透入细胞内起作用尚属疑问,此外,辅酶I(NAD),辅酶II(NADP),辅酶A及

黄酶等都是腺武酸与各种维生素所形成的复合物。干扰核武酸合成的药物、也可能干扰这些辅酶的生成及其功能。

表2-1 核酸各组分及有关物质的名称*

分类	核 硷	核 武	核 武 酸	△ 三(或二)磷酸核武
嘌 呤 类	腺 嘌 呤 (Adenine, A)	腺 嘌 呤 核 武 (腺武 Adenosine)	腺 嘌 呤 武 酸 (腺 一 磷 腺 武 酸 Adenylic acid, AMP)	三 磷 酸 腺 武 (腺三 磷, Adenosine Triphosphate, ATP)
	鸟 便 嘌 呤 (Guanine, G)	鸟 便 嘌 呤 核 武 (鸟武 Guanosine)	鸟 便 嘌 呤 核 武 酸 (鸟一磷、鸟武 酸 Guanylic acid, GMP)	三 磷 酸 鸟 便 嘌 呤 核 武 (鸟三磷 Guanosine tri- phosphate, GTP)
	△ 次 黄 嘌 呤 (Hypoxanthine, HX)	△ 次 黄 嘌 呤 核 武 (肌武, Inosine)	△ 次 黄 嘌 呤 核 武 酸 (肌武酸 Inosinic acid, IMP)	△ 三 磷 酸 次 黄 嘌 呤 核 武 (三 磷 酸 肌 武 Inosine triphosphate, ITP)
嘧 啶 类	尿 嘧 啶 (Uracil, U)	尿 嘧 啶 核 武 (尿武, Uridine)	尿 嘧 啶 核 武 酸 (尿武酸 Uridylic acid UMP)	三 磷 酸 尿 嘧 啶 核 武 (尿三磷 Uridine tri- phosphate, UTP)
	胞 嘧 啶 (Cytosine, C)	胞 嘧 啶 核 武 (胞武, Cytidine)	胞 嘧 啶 核 武 酸 (胞武酸, Cytidylic acid, CMP)	三 磷 酸 胞 嘧 啶 核 武 (胞三磷 Cytidine tri- phosphate, CTP)
	胸 腺 嘧 啶 (Thymine, T)	胸 腺 嘧 啶 脱 氧 核 武 (胸武 Thymidine)	胸 腺 嘧 啶 脱 氧 核 武 酸 (胸武酸 Thymidylic acid, TMP)	三 磷 酸 胸 腺 嘧 啶 核 武 (胸三磷 Thymidine tri- phosphate, TTP)

* 如与脱氧核糖结合者为相应的脱氧核武

△ 本身不是核酸的组成,但属有关成分;

三、核酸的结构

核酸的功能决定于其结构，DNA所携带的遗传信息是由它的不同的核武酸排列顺序决定；RNA指导合成各种具有不同的氨基酸组成的蛋白质，也决定于其核武酸顺序。

核酸的结构可划分为几级水平：

(一) 一级结构

核酸是很多个核武酸连结而成。核武酸的组成是：核糖——核武——磷酸。具体地说：

1. 嘌呤的N₉或嘧啶的N₃与戊糖的C₁连结。嘌呤或嘧啶与核糖的平面互相垂直。

2. 戊糖的C₃及C₅与磷酸连结。但核酸中每一个核武酸分子只含有一个磷酸基，所以实际上C₃及C₅上的两个磷酸基是相连两个核苷酸所共有的。也就是说，连结每个核武酸形成一条长链的是磷酸。DNA分子具有一个长而没有支链的磷酸戊糖链。

3. DNA主要含有A, T, G, C四种核糖，RNA主要含有A, U, G, C四种核糖。在不同种属的生物组织中提取的核酸，所含四种核糖的组成各不相同；在同种生物的不同组织中，其组成的差别不显著。从DNA的核糖的测定中发现下列规律：

(1) 嘌呤核武酸克分子数的总和等于嘧啶核武酸的总和 ($A+G=T+C$)。

(2) 腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)的克分子比等于1。

(3) 鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)加上甲基胞嘧啶的克分子比等于1 ($G=C$)。

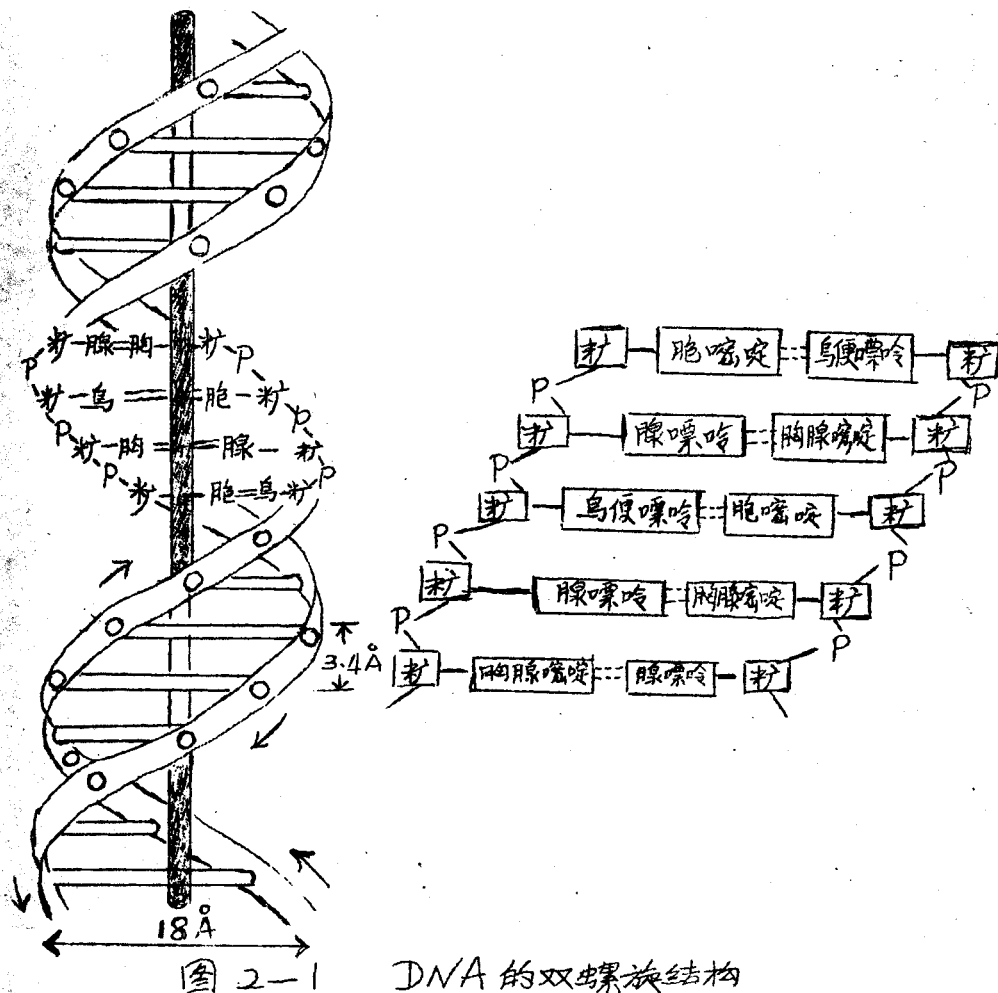
但是DNA有一类是 $A+T>G+C$ 的，即所谓“AT型”DNA；另一类(较少见) $G+C>A+T$ ，为“GC型”。同一种属的DNA，很可能是一群碱基比例和排列顺序各不同的DNA分子的混合物。

RNA的分子中4种核武酸组成的比例不同，无上述DNA的规律性，但仍认为腺嘌呤，胞嘧啶核武酸(均在6位有氨基)的数目与鸟嘌呤及尿嘧啶核武酸(均在6位有酮基)的数目相等即： $A+C=G+U$ 。

(二) 二级结构

1. DNA从30年代开始,对DNA的二级结构作了很多的研究,发现其X射线衍射图谱顺着DNA纤维的长轴有一定的重复间隔,而且其结构型式也是定期重复。由于已发现核碱基与戊糖的平面互相垂直,因此认为嘌呤及嘧啶环和分子的长轴相垂直,而糖环及磷酸 P -键则与长轴平行。两个相邻核碱基的相应基团间距离约为 $3.4\text{\AA}$ 。电位滴定数据表明,磷酸基是在分子的外部。而嘌呤及嘧啶的 $-NH_2$ 或 $NH-CO$ 基在分子内部,由氢键所维系。

根据上述资料,在1953年提出了较合理的DNA结构模型(即Watson-Crick模型)见图2-1



这一模型认为DNA的结构包含两条多核糖酸链，围绕同一轴盘旋成一双螺旋体，是右手螺旋。核碱平面与长轴垂直、籽环与长轴平行、嘌呤和嘧啶在螺旋内部、磷酸基在外部。顺长轴方向、每 $3.4\text{\AA}$ 有一个核糖酸。核糖酸间成 36° 角、因此每周有10个核糖酸，而且 $34\text{\AA}$ 重复出现同一结构。双螺旋的两条链依靠其嘌呤及嘧啶的氢键连系在一起，每链提供一个碱基，碱基的配对有一定的规律性。由于籽-磷酸链所形成的螺旋的直径是固定的(约 $18-20\text{\AA}$)，在一条链上的核碱是嘌呤则另一条链上相对的核碱是嘧啶。因为两个嘌呤相对则直径会过大；而两个嘧啶相对则直径会过小。现在知道DNA两条链上的配对关系如图2-2相互间用氢键连接。G:C间有3条氢键；A:T间有两条氢键。

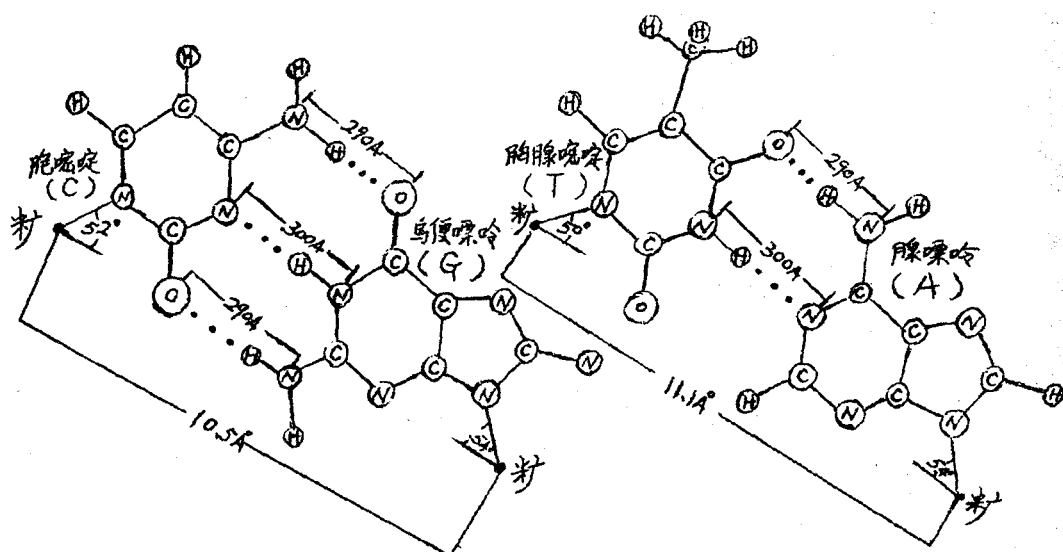


图2-2 核碱基配对的氢键关系

这一点符合上述DNA分子中各种核糖酸组成比例关系的规律。但是不同来源的DNA中，腺嘌呤与鸟嘌呤的比例可有很大差别。这种核碱配对关系对于DNA的功能有极重要的意义，特别是对于控制DNA复制，并保证信息传递的准确性，修复DNA分子上偶然的损害也有重要作用。

这种结构对核碱的顺序没有限制，这就使得DNA分子的核碱排列种类有极大的范围，例如按每条DNA链有一万

个核苷酸计，则理论上可达到 4^{10000} 种不同DNA。现知人即细胞含有5.亿(5×10^8)核苷酸组成的DNA，组成10万个基因。这些核苷酸排列的理论值达到4.5亿次方。

在电子显微镜下，用喷镀技术所得照片，可见DNA为棒状，直径约20Å，整分子是稍具柔韧性的棒。将DNA溶液加热时，其粘度下降，表示核碱间氢键破坏，部分分解，有些DNA加热变性后两链甚至可完全分开。温度下降，可有一部分氢键重新形成而结合。表明了DNA的双螺旋结构由氢键联系。受到药物交叉联结时，则加热后不能完全分开。

2, RNA: 目前所知RNA最少有3类，即：(1)核糖体RNA (rRNA)，(2)信息RNA (mRNA) 及(3)小分子的，可溶性的，携带或转运氨基酸的RNA (tRNA)。在细胞中，三种RNA依次约佔86%，5%及15%。

在RNA中的核碱与DNA不同之处是由尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶(T)。根据多种来源的RNA的核碱组成比例来看A:U及G:C都不等于1，说明它与DNA不同，没有完全严格的两条螺旋链的配对关系，至少在分子中有一部分是非螺旋，根据溶液中RNA分子的半径与至伸展时长度的比较，说明其分子不是棒状，而是有高度盘绕的构型，因此认为RNA比DNA有比较柔韧的结构，具有螺旋区，但螺旋的规律性也较DNA为低。现认为RNA实际是单链子，其螺旋区是一单链中两段核碱符合配对关系的部分反折组成，部分区域因为核碱不符合配对关系(A:U, G:C)，就被排斥于螺旋之外另成“环”。有环的地方会影响附近螺旋的稳定性，而核碱配对中G:C对又比A:U对的稳定性较强。在螺旋区之间也可由短的单链连接。

第二节 核酸的生物合成

一、嘌呤环从新合成

根据同位素示踪方法研究证明了嘌呤中各原子的来源

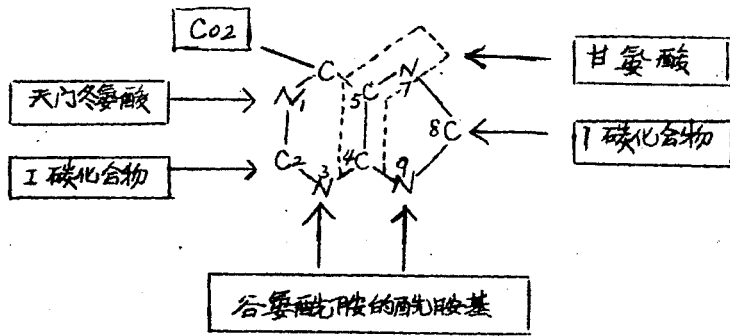


图2-3 嘌呤环上各原子的来源

已证明嘌呤核武酸从新合成 (见图2-4)

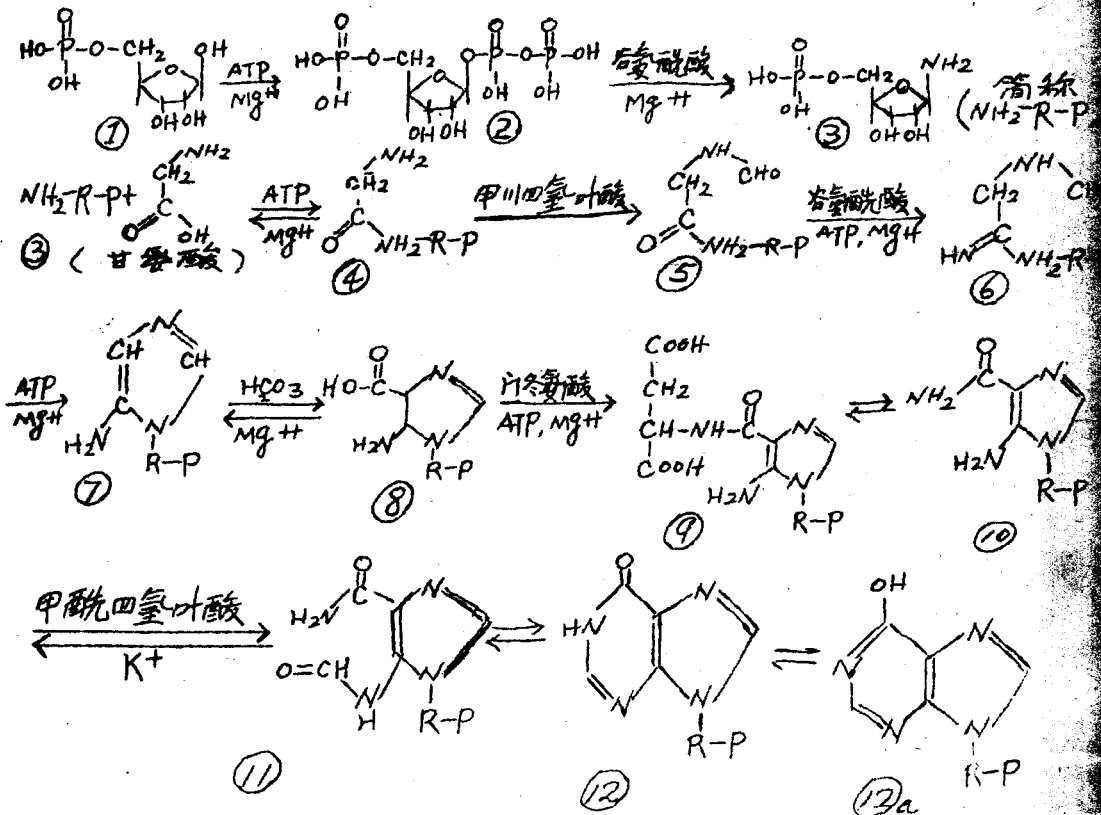


图2-4 嘌呤核武酸的从新合成过程

首先由5-磷酸核糖①经过ATP的活化后,②5-谷氨酰胺的氨基合成5-磷酸核糖胺③,这是正式的起点,③与甘氨酸结合成为甘氨酸胺核武酸④,它接受了一碳单位及谷氨酰胺的氨基成为甲酰甘氨酸核武酸⑥随后即成环变为5-氨基咪唑核武酸⑦。因此嘌呤的两个环中,首先形成的是咪唑的五元环,随后在⑦的4位加上羧基,并与门冬氨酸结合,加上氨基;5位上的氨基又接受了一碳单位,形成5-甲酰氨基-4-氨基甲酰咪唑核武酸⑪,这一化合物合环以后即成为次黄嘌呤核武酸(肌武酸IMP)。

(二) 嘌呤核武酸的相互转变

肌武酸还要转变为鸟嘌呤及腺嘌呤,核武酸能参与核酸的组成。部分的嘌呤类可由外沅摄取,转变成核酸的组分。见图2-5

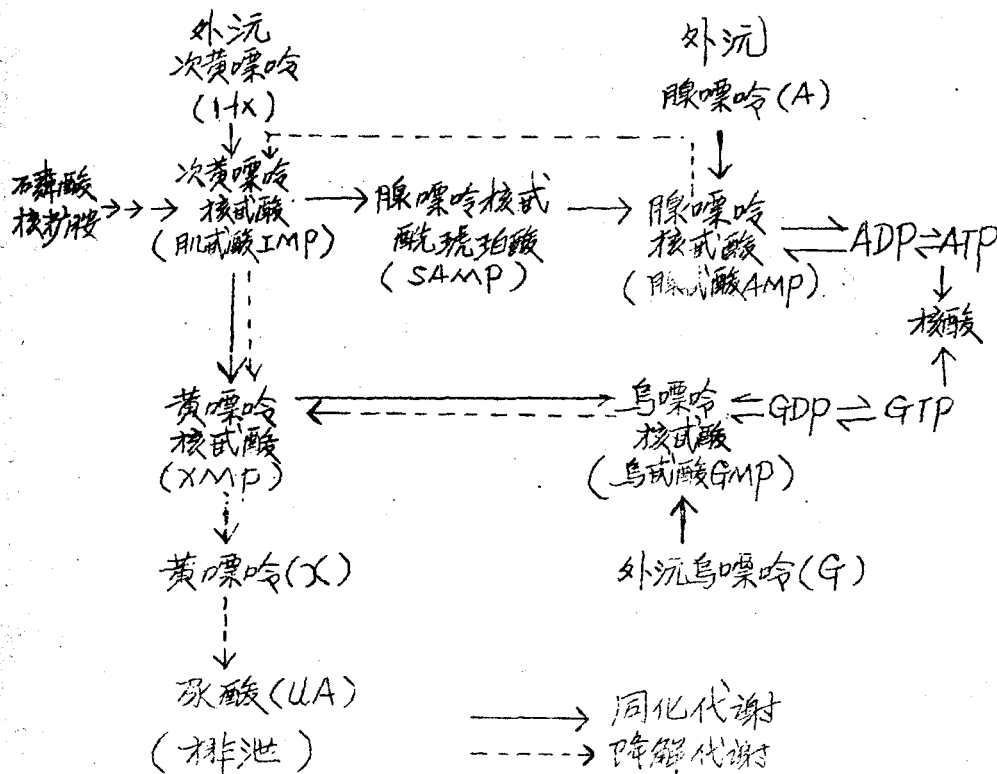


图2-5 嘌呤类的相互转变

二、嘧啶核武酸的生物合成

(一) 嘧啶环的从头合成

用同位素示踪方法证明, $N_3-C_4-C_5-C_6$ 链由门冬氨酸提供。合成的起点是门冬氨酸5-氨基甲酰磷酸。先合成尿基琥珀酸, 随即合环成为二氢乳清酸。它脱成为乳清酸(即嘧啶二酮甲酸)后, 5-5-磷酸核糖焦磷酸结合成为乳清酸核武酸, 再经脱羧作用变成尿嘧啶核武酸。

(二) 嘧啶核武酸的相互转变

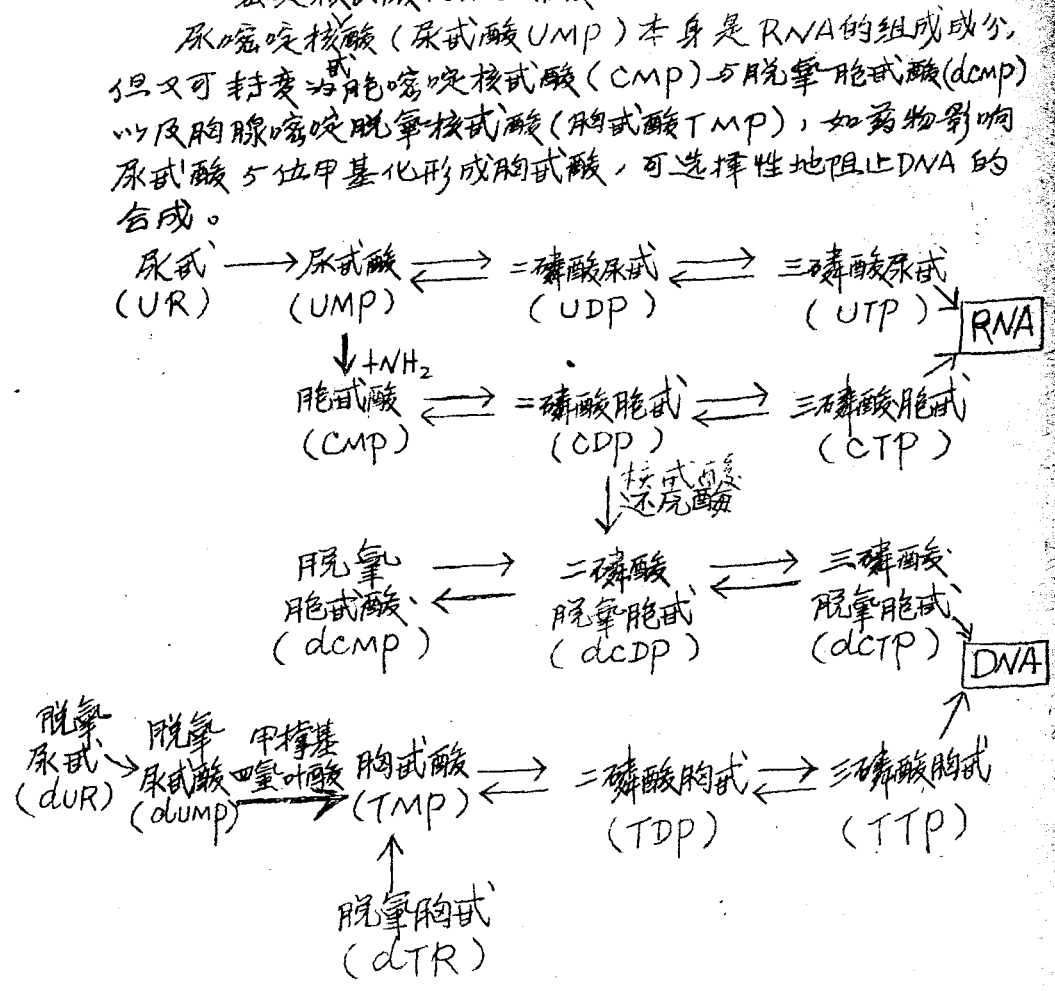


图2-6 嘧啶核武酸的相互转变

三、DNA大分子的复制

DNA大分子是由四种不同的脱氧核糖核苷酸受DNA多聚酶 (polymerase) 及连接酶 (ligase) 的催化, 在DNA模板的存在下, 根据一定的核糖顺序而组成。合成出来的DNA的核糖顺序和结构等, 均与原来的DNA分子完全一致, 所以又称为DNA的复制过程 (Duplication)。在细胞有丝分裂之前, 必先进行DNA复制, 使每条染色体的DNA按照原样复制成两条相同的染色体以便平均分配给两个子细胞, 这就保证了把遗传信息代代相传。

在复制过程中, DNA的双螺旋从末端逐渐解开, 每一条螺旋链作为一个模板, 按照核糖的配对关系 (A:T, G:C) 决定新形成的螺旋链的核糖顺序、组成一条互补的螺旋链。这时各分子核糖逐步接到DNA链上。但是要接上的核糖必须先与ATP反应形成三磷酸某核糖, 然后在多聚酶的促进下, 把接在脱氧核糖C5位的磷酸基与新形成的DNA链的末端脱氧核糖的C3'位的OH起反应, 并放出焦磷酸。从此, DNA链逐步延长, 最后, 一个DNA双螺旋就形成两个DNA双螺旋。

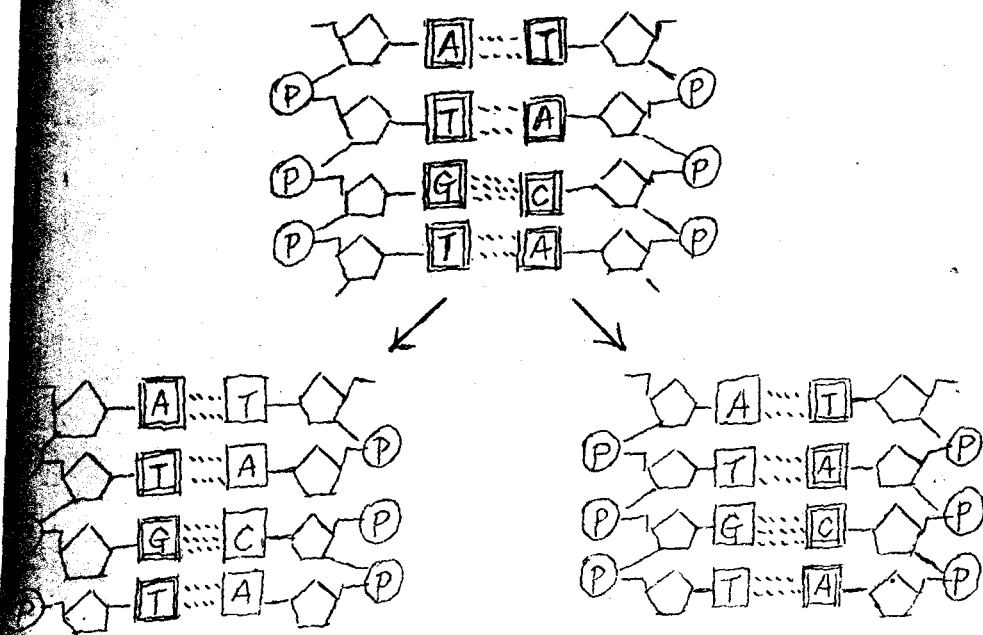


图2-7 DNA的复制

现知新DNA链的形成可能不是从一端连续不断地延伸而是在很接近DNA开始复制的部位断续地产生出DNA短链，每个短链可有十几个到几千个核苷酸。当短链达到一定的数量时，可通过连接酶连接成长链，这事实已在细菌病毒及哺乳类细胞中得到证实。在合成时，模版DNA上必先有一定长度的DNA短链通过氢键与模版结合作为“始链”，依此的DNA从它为首点延伸形成。最近又发现了在动物细胞中DNA合成从RNA短链为始链的看法。

在子代每个DNA分子保留了一条来自父代的脱氧核糖核酸螺旋链。在下一复制时，子的DNA分子中有一半并没有直接得自父代的螺旋链，这点用示踪方法可以充分证明。但复制时却始终保持上代的核糖核酸顺序。

人工合成DNA的工作近年来有很大的发展，1967年利用多聚酶合成5500核苷酸的嗜菌体中 ϕ X174的DNA，后又用化学方法结合酶方法合成了具有77对核苷酸的为酵母丙氨酸tRNA编码的基因DNA及126对核苷酸的大肠杆菌酪氨酸tRNA的基因DNA。

四、RNA大分子的合成

DNA大分子的合成是以DNA为模版，在DNA作依赖性RNA多聚酶(即转录酶, Transcriptase)促进下合成。特别是信使RNA(Messenger RNA, mRNA)是携基因DNA的信息转录下来、送到胞浆中，指导合成蛋白质的RNA。同时tRNA也是分别通过转录作用，以一定的基因中某些部分的DNA为模版而合成。

RNA如何转录DNA的信息(即如何利用DNA的模版，和根据什么核碱基关系来规定核碱基顺序等问题)?现认为是在二条DNA螺旋链不完全分离稍为松开的状态下，借助于转录酶在DNA螺旋槽沟中合成RNA螺旋链。核碱基以氢键联结而配对，是根据一条“有义X”DNA链、按A=U, G=C核碱基关系。这种以DNA为模版合成RNA的过程称为信息的转录过程(transcription)。

近年来又发现了一种逆(反)转录酶(reverse Transcriptase), 又称RNA依赖性DNA多聚酶(RNA-dependent DNA polymerase), 能以RNA为模版，倒过来合成DNA。这酶对于解释RNA病毒的致癌作用有很大的意义。它可帮助病毒RNA将其遗传信息

转到细胞的染色体DNA上，使细胞带有恶性生长的遗传性质、发生恶变。

第三节 核酸与蛋白质合成的关系

各种RNA的特性及参与蛋白质合成的功能正如上述，RNA从DNA模板中转录了信息后，即在胞浆中指导蛋白质的合成，参与蛋白质合成的三种RNA各有不同的特性及功能。

(一)核糖体RNA(rRNA)

在胞核内经转录合成后，先存在于核仁，然后转到胞浆中的核糖体中，分子量较大。从核仁中出来，这些核蛋白微粒体是近乎圆形的微粒，沉降系数(根据高速离心沉降的速度测得，反映粒子重量)约80S，分子量约 $2.8-4.5 \times 10^6$ ，粒子直径约 $200-350\text{\AA}$ ，含RNA约1/3，其余1/2主要为蛋白质，它占细胞内RNA的大部分，例如在大肠杆菌中，占RNA总量的80-85%。核糖体是细胞内蛋白质合成的场所。在高等生物真核细胞中的核糖体为80S，它在一定条件下可分为60S及40S两个部分；细菌等原核细胞中的为70S，可分成50S及30S两个部分。但真核细胞的线粒体中的核糖体却为70S，80S与70S两类核糖体对药物等的影响反应不同。

(二)信息RNA(mRNA)

沉降系数约为8-12S左右。从核仁合成后，出到胞浆中，含量少，不与蛋白质联结，而受RNA酶所分解，但合成也很快，更新速度很高，约比rRNA高近百倍。其分子的核糖核酸组成比例与该细胞中的RNA相对应，因此它的含量虽少，但却是传递遗传信息的最重要的RNA。大概是根据控制基因的安排，在一定时间内转录某一结构基因中DNA的信息密码，以指导合成某种功能蛋白质(包括酶)。这一功能完成后，mRNA即行解体，其存在时间最短仅几秒钟。

(三)转移RNA(tRNA)

沉降系数约4.6在三种RNA中，分子量最低约2.5-3万存在于细胞汁中。现在多数tRNA完全阐明了结构，如传递丙氨酸及丝氨酸的tRNA分别具有26及84个核糖核酸，一般含

核武酸约75—100个，其核酸链有一定的柔性，有大量的氢键结合的碱基对，形成一定的螺旋区，几个螺旋区分别撑开形成花瓣状。或“三叶草”状。1973年应用高分辨力(约4Å)的X射线衍射分析了酵母丙氨酸tRNA的立体结构。携带每种氨基酸的tRNA各有其特殊的结构，即有20种氨基酸就最少有20种的tRNA，但认为它没有种属差异。其核武酸组成中可有一些特殊，如有肌尿嘧啶核武酸，肌武酸等。其结构有二个共同的特点：

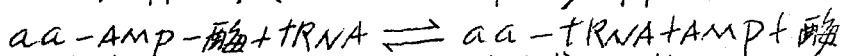
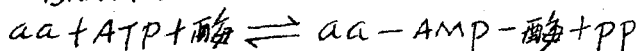
1. 按连氨基酸的末端三个核武酸一律为cnp-cnp-AMP。最末端为腺武酸，其OH可被氨基酸的羧基所酯化。这是携带氨基酸的部分。

2 在一个螺旋区上(即花瓣尖上)有3核武酸是5' RNA上的密码(Codon)相对应的“对码”(Anticodon)，携带每种氨基酸的tRNA各不相同。这是决定mRNA核武酸翻译的关键环节。

二、蛋白质合成过程

蛋白质的合成是根据mRNA上的信息，在核糖核蛋白体上进行的。通过tRNA将各种氨基酸带来，按照mRNA上的密码，依次排列、组成肽链，其过程分述如下：

(一) 氨基酸(aa)要形成肽链必先经过活化，使其羧基变为酯键，提高键能。活化所需的能量由ATP供给，须要PH5酶的催化，经过下列二步骤形成氨基酸酰核武酸(aa-tRNA)：



氨基酸是以其羧基与tRNA末端腺武酸的核武分子中的羟基(2'或3'位)结合。这酯键每克分子约有键能74卡，比肽键键能(14卡)为高，故将来易于形成肽链。

(二) 起步过程(Initiation)：

即mRNA—多核糖体与tRNA复合物形成的过程。游离mRNA不能在蛋白质合成中起模板作用，必先与核糖体较小的(在原核细胞如细菌为30S；在真核细胞如动物细胞为40S)亚基结合，随而加上转接起步氨基酸的tRNA，然后再与较大的(在细胞为50S；在动物细胞为60S)亚基

结合，形成完整的核糖体。在 mRNA 上起步合成蛋白质的信号是 AUG，即蛋氨酸（在细菌为甲酰蛋氨酸）的密码，或 GUG，即缬氨酸的密码。因此，所有肽链的形成都由蛋氨酸（或缬氨酸）开始。不过，在多数蛋白质合成过程中，这二种起步氨基酸最终将被酶水解，而以肽链中除去。起步氨基酸 tRNA 之所以能与 mRNA 上的起步密码相结合，是根据核糖酸的配对关系决定的，见下。

(三) 密码的辨认——“翻译过程”

mRNA 控制蛋白质合成中的肽链顺序，是通过其本身的核糖酸顺序——即所谓“密码”——来完成的。一定的核糖酸顺序控制某一个氨基酸，使核糖酸的顺序转变为氨基酸的顺序的过程，称为遗传密码的翻译过程。组成生物体的氨基酸有 20 种，用 4 种核糖酸 (A, U, G, C) 组成的密码，须要 3 个核糖酸组成三联体才能满足 20 之数。因为 $4^2 (16) < 20 < 4^3 (64)$ 。利用多聚尿嘧啶 (polyU) 作为模版，可诱导合成聚苯丙氨酸的肽链，表明苯丙氨酸的密码为 U-U-U。以后经过多种实验与计算，推定蛋白质合成的密码，见表 2-2。

表 2-2 蛋白质合成的遗传密码

第一碱基 \ 第二碱基	U	C	A	G	第三碱基
U	苯丙氨酸 白	丝氨酸	酪氨酸 缬氨酸	亮氨酸 缬氨酸	U C A G
C	白氨酸	脯氨酸	组氨酸 谷氨酰胺	精氨酸	U C A G
A	异白氨酸 蛋氨酸	苏氨酸	门冬酰胺 天冬氨酸 谷氨酸	丝氨酸 精氨酸	U C A G
G	缬氨酸 缬氨酸	丙氨酸	门冬氨酸 天冬氨酸 谷氨酸	甘氨酸	U C A G

★凡氨基酸各占 2-4 格者，表示第三碱基可以是 2-4 种。

密码的翻译须要借助于 tRNA。携带每一种氨基酸的 tRNA 各有其一定的对码（三联核糖酸）。对码与密码之间通过氢键结合来识别，原则上按照 A:U, G:C，但第三核糖基往往可以是 A, U, G, C 中的任何一种（如白，缬，脯，苏，丙，甘氨酸等都是）。实际上密码上第三碱基与 tRNA 上对码的第一碱基