

内 容 提 要

下册共2篇。第四篇核酸和蛋白质的代谢,分9章介绍核酸和核蛋白的结构、核苷酸的代谢、DNA的代谢、RNA的代谢、氨基酸的生物合成、氨基酸的利用、遗传密码、蛋白质合成的机制、微生物中的基因表达;第五篇专题,分6章介绍λ噬菌体的分子生物学、动物病毒的生物化学、激素作用、神经传递、视觉和其他与光有关的反应、生命的起源。

Biochemistry

Geoffrey Zubay

Addison-Wesley Publishing Company

1984, Reprinted with Corrections

生 物 化 学

下 册

【美】杰弗里·佐贝 主编

曹凯鸣 詹树萱 译

李碧羽 赵甘泉

蔡武城 校

责任编辑 徐士菊

复旦大学出版社出版

(上海国权路579号)

新华书店上海发行所发行 复旦大学印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 30.50 字数 739,000

1989年11月第1版 1989年11月第1次印刷

印数 1—5,000

ISBN7-309-00172-9/Q·07

定价: 6.00元

目 录

第四篇

核酸和蛋白质的代谢

第十八章 核酸和核蛋白的结构

核苷酸——核酸的结构单元	2
DNA 的结构特点	5
双螺旋结构的构象变异	10
DNA 超螺旋	14
变性和复性	18
复性速率和顺序异质性	20
核蛋白复合物	24
DNA 和调节蛋白之间的相互作用	24
核组蛋白和染色质	25
RNA 的结构特点	28
选读材料	31

第十九章 核苷酸的代谢

核糖和其他戊糖的合成	32
5-磷酸- α -D-核糖-1-焦磷酸(PRPP) 的合成	34
嘌呤核苷酸的合成	35
次黄嘌呤单核苷酸(IMP)的合成	35
腺嘌呤核苷酸和鸟嘌呤核苷酸的合成	36
嘧啶核苷酸的合成	38
尿苷酸的合成	40
胞苷三磷酸的合成	41
脱氧核糖核苷酸的生物合成	42
胸苷酸的生物合成	43
dUMP 的合成	43
胸苷酸的合成	44
从碱基合成核苷单磷酸(补救途径)	44
嘌呤磷酸核糖转移酶	44
嘧啶转变为单核苷酸	46
核苷单磷酸转变为二磷酸和三磷酸	46
核苷单磷酸激酶	47
核苷二磷酸激酶	47
核苷酸合成的抑制剂	47

核苷酸辅酶的生物合成	49
合成特殊的核苷酸在代谢中起调节作用	52
3',5'-环化腺苷酸(Cyclic AMP或 cAMP)	52
3',5'-环化鸟苷酸(Cyclic GMP或cGMP)	53
鸟苷-5'-二磷酸-3'-二磷酸(ppGpp)和 鸟苷-5'-三磷酸-3'-二磷酸(pppGpp)	54
二腺苷-5',5''-P ¹ ,P ⁴ -四磷酸(A5'pppp5'A 或Ap ₄ A)	55
pppA2'p5'A2'p5'A("Two-Five A")	56
核苷酸的分解代谢	57
摄入核苷酸的分解代谢	57
嘌呤的分解代谢	57
嘧啶的分解代谢	59
核苷酸代谢的调节	59
嘌呤生物合成的调节	60
嘧啶生物合成的调节	61
核苷酸还原(反应)的调节	62
核苷酸生物合成途径中的互相沟通	62
细胞内的核苷酸库	64
T-偶数噬菌体对核苷酸代谢的影响	65
选读材料	65

第二十章 DNA 的代谢

DNA 的代谢	66
DNA 的合成	66
DNA 的降解和变性	90
DNA 的修复	94
DNA 的重组	96
DNA 操作	97
化学合成	97
DNA 顺序分析	99
重组 DNA 的构建	103
DNA 文库的构建	105
定向诱变	108
选读材料	109

12.19 第二十一章 RNA 的代谢

不同类型的 RNA	110
信使 RNA	111
核糖体 RNA	111
转移 RNA	112
其他 RNA	112
依赖于 DNA 的 RNA 合成	114
总的反应	114
RNA 聚合酶	115
转录的步骤	118
真核生物的转录	124
RNA 聚合酶	124
真核生物和原核生物转录的比较	125
其他 RNA 的合成	126
DNA 引发酶	127
病毒诱导的 RNA 聚合酶类	127
RNA 病毒中依赖于 RNA 的 RNA	
聚合酶类	127
3'-末端加成酶	128
多核苷酸磷酸化酶	128
T4 噬菌体诱导的 RNA 连接酶	128
RNA 的转录后修饰和加工	129
tRNA 的加工和修饰	129
核糖体 RNA 的加工	131
信使 RNA 的修饰和加工	132
类病毒可能起源于内含子并且干扰剪接	137
核糖核酸酶对 RNA 的降解作用	137
RNA 代谢的抑制剂	138
通过与 DNA 非共价结合及阻断模板功	
能而起作用的抑制剂	139
与 DNA 旋转酶结合及抑制其活性的	
抑制剂	140
与 RNA 聚合酶结合的抑制剂	140
选读材料	140

第二十二章 氨基酸的生物合成

氨基酸的生物合成族	142
氮转变为氨基	144
α -酮戊二酸的直接胺化	144
L-谷氨酰胺的形成	145
通过 L-谷氨酰胺的酰胺基使	
α -酮戊二酸胺化	146
由其他形式的无机氮形成氨	147
氮的固定	147

硝酸盐和亚硝酸盐的还原反应	143
谷氨酸族中其他氨基酸的生物合成	148
脯氨酸的生物合成	148
精氨酸的生物合成	150
真菌中 L-赖氨酸的生物合成	150
丝氨酸族氨基酸的生物合成和硫的固定	151
丝氨酸的生物合成	151
甘氨酸的生物合成	158
半胱氨酸的生物合成	153
天冬氨酸族氨基酸的生物合成	154
天冬氨酸的生物合成	155
天冬酰胺的生物合成	156
天冬氨酸族的共同途径	156
细菌和植物中 L-赖氨酸的合成途径	158
甲硫氨酸的生物合成	158
苏氨酸的生物合成	160
异亮氨酸的生物合成	162
天冬氨酸族合成的共同途径中碳流的调节	162
丙酮酸族氨基酸的生物合成	163
丙氨酸的生物合成	163
异亮氨酸和缬氨酸的生物合成	164
亮氨酸的生物合成	166
芳香族氨基酸的合成	167
分支酸的生物合成: 共同的芳香族途径	167
苯丙氨酸和酪氨酸的生物合成	167
色氨酸的生物合成	167
芳香族氨基酸族共同途径和苯丙氨酸、酪	
氨酸和色氨酸特殊途径中的碳流调节	172
组氨酸的生物合成	172
氨基酸生物合成的调节	173
控制酶活性的方式	173
控制酶量的方式	178
非蛋白质性氨基酸	180
微生物产物中的 D-氨基酸	180
D-氨基酸的形成	181
天然存在的氨基酸类似物	181
选读材料	183

第二十三章 氨基酸的利用

氨基酸转变为其他氨基酸和代谢物	184
“必需”氨基酸和“非必需”氨基酸	184
卟啉的生物合成	186
氨基酸转变为具生物活性的胺	186
谷胱甘肽及其生理作用	186
短杆菌肽的生物合成	189

肌酸的形成	191
由氨基酸产生的其他重要代谢物	191
氨基酸的降解	192
氨基酸作为碳源和能源	192
氨基酸作为氮源	193
氨基酸降解中的某些基本反应	193
氨基酸降解的某些特殊途径	194
作为氨基运载体的谷氨酸	194
甲硫氨酸	194
精氨酸	195
芳香族氨基酸的分解代谢	196
氨基酸分解所得氮的去路	204
动物肝脏中尿素的形成	205
海生动物板鳃鱼类和无脊椎动物中尿素的形成	205
人类氨基酸分解代谢的先天性障碍	205
氨基酸分解的调节	207
微生物中诱导形成氨基酸分解代谢酶类时碳和能量的控制	207
微生物中诱导形成氨基酸分解代谢酶类时的氮供应控制	208
既不受碳也不受氮阻遏的氨基酸分解代谢酶	208
动物中氨基酸分解代谢酶的调节	208
选读材料	210

第二十四章 遗传密码 2.20

遗传密码	213
由人工合成的、顺序随机的多核苷酸进行的编码	218
由确定顺序的核苷酸三联体进行的编码	215
由人工合成的、顺序重复的多核苷酸进行的编码	215
起始和终止三联体的鉴定	216
密码子的分配	217
氨基酸与接合体的连接: 氨酰-tRNA的结构和酶学	218
tRNA 结构的通性	218
一级结构和二级结构	218
三级结构	220
tRNA 中存在的稀有碱基	220
氨基酸与 tRNA 连接的机制	221
反密码子决定氨酰-tRNA 的参与专一性	222
合成酶识别氨基酸和 tRNA 中细微结构的差别	222

合成酶可把氨基酸连接在末端 2'-和 3'-羟基的任何一或者两个羟基上	223
大部分氨基酸有多个 tRNA 和多个密码子	223
密码子 3' 末端碱基可以“摆动”	224
在较高等的生物中, 不同的细胞常具有不同的 tRNA	225
利用特定 tRNA 起始蛋白质的合成	225
遗传密码仅仅是半通用的	226
蛋白质合成的场所: 核糖体的结构和装配	228
核糖体的大小和成分	228
所有核糖体都由两个亚基组成	229
核糖体 RNA	229
核糖体蛋白质	229
核糖体各组分中功能的确定	230
核糖体组分的三维排列	231
核糖体的装配	232
选读材料	233

第二十五章 蛋白质合成的机制 2.21

从基因到活化基因的产物: 各种反应	234
蛋白质合成系统的剖析	234
蛋白质合成的速度	236
翻译的极性	236
新生的蛋白质总是与 tRNA 相结合的	237
核糖体必须结合两个 tRNA	237
蛋白质合成的起始	238
所有的蛋白质都以甲硫氨酸开始	238
起始随着终止而开始	238
起始反应的通性	238
碱基配对帮助起始密码子排列在细菌核糖体上	239
原核生物的起始因子	240
真核生物核糖体在第一个 AUG 顺序上起始	240
真核生物的起始因子	241
蛋白质合成的延伸步骤	242
氨酰-tRNA 的结合	242
肽键的形成: 转肽作用	244
嘌呤霉素反应	245
核糖体沿着 mRNA 的移动: 转位	246
蛋白质合成的终止	246
蛋白质合成终止的机制: 释放反应	247
无义突变的抑制	248
GTP 在核糖体反应中的作用	249
蛋白质合成的抑制剂	249

四环素类	250
氨基糖苷类	250
氯霉素	251
白喉毒素	251
蛋白质的翻译后修饰	252
三维结构	253
蛋白质中氨基酸的共价修饰	253
蛋白质的蛋白水解加工	254
细胞内蛋白质的降解	255
蛋白质的分解和酶水平的调节	255
异常蛋白质的选择性降解	257
依赖于 ATP 的蛋白质分解途径	258
在溶酶体中蛋白质的分解	260
微生物中总的蛋白质分解的调节	261
翻译的调控	262
核糖体蛋白质的合成是通过反馈抑制	
协调的	262
“魔斑”核苷酸的调节	263
血红素对血红蛋白合成的调节	263
干扰素影响翻译	263
不是所有真核生物的信使都与核糖体结合	264
选读材料	264

第二十六章 微生物中的基因表达

大肠杆菌是原核的原生生物	266
起始过程的基本进行方式	267
转录起始的调节	268
<i>lac</i> 操纵子和某些与分解代谢有关的其他	
基因	268
氨基酸生物合成的调节	282
RNA 聚合酶亚基和核糖体蛋白质的基因	
的调控	287
酿酒酵母——一种真核原生生物	291
半乳糖代谢和分解代谢的某些其他问题	293
核糖体合成的调节	295
酵母菌中接合类型的确定	295
选读材料	297

第五篇

专题

第二十七章 λ 噬菌体的分子生物学

λ 感染的早期进程	300
-------------------------	-----

λ 的发育	301
λ 的遗传体系	302
病毒突变型	302
互补作用	303
溶菌生长的进程	303
<i>N</i> 和 <i>cro</i> 基因最先得到表达	304
转录终止往往对寄主 <i>Rho</i> 蛋白敏感	305
转录终止子的活性也可能受该转录物翻译	
状况的影响	306
<i>N</i> 基因产物是抗终止因子	306
<i>P_L</i> 操纵子控制的早期基因	309
<i>P_R</i> 操纵子控制的早期基因	310
DNA 复制	311
晚期基因表达受 λ 的 <i>Q</i> 基因产物的正调节	
控制	312
溶源途径	313
原噬菌体状态的维持和 <i>cI</i> 基因表达的	
调控	316
原噬菌体的诱导	317
诱导是从 <i>cI</i> 阻遏物的破坏开始的	317
<i>cro</i> 阻遏物的作用是诱导的早期阶段所必	
需的	318
噬菌体整合和切离包含位点特异的重组	
过程	318
选读材料	321

第二十八章 动物病毒的生物化学

动物病毒的多样性	323
动物病毒所用的策略	325
病毒基因的表达	326
在细胞核中复制的 DNA 病毒	326
在细胞质中复制的 DNA 病毒	326
含有正极性单链 RNA 基因组的一般 RNA	
病毒	326
双链 RNA 基因组和负链 RNA 病毒	326
逆转病毒	327
腺病毒	327
许可周期	327
通过剪接控制基因的表达	331
DNA 合成	332
装配	333
总结	333
乳多空病毒: SV40 和多瘤病毒基因组的	
结构	333
早期区域	334

晚期区域	334
调控区	336
裂解周期	337
腺病毒、多瘤病毒和 SV40 的转化作用	340
被转化的表型	340
转化期间发生的事件	340
整合	342
被整合病毒 DNA 顺序的扩大和缩小	343
病毒基因在转化细胞中的表达	344
早期病毒蛋白在 SV40 转化细胞转化过程 中的作用	345
多瘤病毒转化的细胞	345
腺病毒转化的细胞	346
转化的分子基础	346
细小 RNA 病毒	346
脊髓灰质炎病毒颗粒的结构	347
感染周期	347
抑制细胞 RNA 和蛋白质的合成	348
病毒 RNA 的复制	349
装配	350
正粘病毒	350
流感病毒颗粒	351
血细胞凝集素、抗原性漂离和抗原性转变	351
神经氨酸苷酶	352
被膜里面	352
病毒基因组	353
转录	353
复制	354
调节	354
装配	355
逆转病毒	355
复制周期	358
病毒颗粒的成熟	361
逆转病毒的恶性转化作用	362
内源性病毒	362
选读材料	363

第二十九章 激素作用/2.23

激素的作用是以受体为媒介的	364
激素的合成	370
甾体激素是由胆固醇逐步移去碳原子并羟 化而衍生出来的	370
睾酮既是激素又是激素原	371
维生素D是激素 1,25-二羟维生素 D ₃ 的 前体	373

儿茶酚胺从酪氨酸合成并贮存在颗粒中	373
多肽激素是以前体形式合成的	375
甲状腺激素类由碘化甲状腺球蛋白衍生	378
血液中激素浓度的调节	380
激素与受体的相互作用	380
激动剂和拮抗剂	380
用亲和技术鉴定和纯化激素受体	383
膜受体	383
许多激素活化腺苷酸环化酶	383
三种膜蛋白把细胞外的激素结合转换为细 胞内cAMP 的生产	384
GTP 结合蛋白的活化是许多膜受体的最初 作用点	386
GTP 结合蛋白是由霍乱毒素活化的	386
膜受体作用的其他机制	386
激素效应的调节作用	388
脱敏作用, 使细胞对肾上腺素的反应 是短暂的	389
多肽激素受体的长期活化导致它们的内移 和降解	389
胰岛素受体的下降调节作用与肥胖症有关	390
甾体激素和甲状腺激素受体	390
甾体激素受体和甲状腺激素受体调节特定 基因的转录	392
对甾体激素反应性能的调节	395
生长因子	396
内分泌疾病	396
激素生成过量	397
激素生成不足	397
靶细胞的不敏感性	397
干扰素	397
无脊椎动物提供了研究激素控制发育的模 式系统	399
植物激素控制细胞生长和分化	401
选读材料	403

第三十章 神经传递

神经冲动的传播	405
静息膜电位	406
动作电位及其传播	407
神经细胞膜的 K ⁺ 通道和 Na ⁺ 通道	410
Na ⁺ 通道的作用机制	412
突触传递: 乙酰胆碱	414
其他神经递质	416
乙酰胆碱受体	418

选读材料	420
------------	-----

第三十一章 视觉和其他与光有关的反应

视觉	422
在视干细胞和视锥细胞的膜中所发现的视色素	422
由视蛋白上结合 11-顺视黄醛所组成的视紫红质	428
光使视紫红质的视黄醛异构化成全反式	425
通过吸收光谱的变化能检出视紫红质的转变	425
视黄醛的异构化引起视蛋白其他基团的移动	426
光子的吸收引起细胞质膜 Na^+ 电导的变化	428
鸟嘌呤核苷酸可介导光的效应	429
另一种可扩散的递质可能是 Ca^{2+}	480
视紫红质能在圆盘膜内移动	481
细菌视紫红质	432
昼夜节律和光敏素	433
生物发光	434
核酸的光损伤和修复	436
选读材料	437

第三十二章 生命的起源

生命是什么?	438
基本的假设	439
化学进化的可能阶段	440
银河系和太阳系的形成	440
宇宙化学	441

星际分子	441
陨星	441
慧星	442
原始地球的大气	443
生命的古老形式	444
生物单体的合成	445
氨基酸	446
核酸的碱基	447
糖	449
核苷和核苷酸	450
脂质	452
辅酶	453
缩合剂	454
生物合成途径作为前生物的化学指南	457
丰富的元素	458
旋光度的起源	458
生物单体的聚合	460
最初的遗传物质	460
多核苷酸: 非模板反应	461
多核苷酸: 模板反应	462
早期多核苷酸和 2',5'-键	465
DNA 以前的 RNA	466
多肽	467
多核苷酸和多肽的共同进化: 转译的起源	468
膜和室	474
脂质小泡能作为最早的细胞吗?	474
原始地球上的催化作用	475
早期生命的生物化学	476
选读材料	478

第四篇

核酸和蛋白质的代谢

第十八章

核酸和核蛋白的结构

核酸是由核苷酸组成的长链多聚物。核苷酸的顺序贮存着染色体携带的全部遗传信息。尽管如此，并不是所有的核酸都提供信息，也不是所有提供信息的核酸都存在于染色体中。非信息核酸的例子包括核糖体 RNA 和着丝点 DNA，它们的功能主要是结构上的。存在于染色体外的带信息的核酸的例子包括线粒体、叶绿体、质粒和病毒的核酸。第四篇中的大多数章节和第五篇中的第 27、28 章着重阐述在细胞中核酸的复制及其遗传信息的传递。本章的中心是核酸在非溶液状态中，及当它们在细胞中以蛋白质复合物形式存在时的基本结构特点。

核苷酸——核酸的结构单元

核酸有两种化学上不同的类型，即脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)。DNA 和 RNA 都包含 4 种不同的核苷酸。每个核苷酸含有：1 个称为嘌呤或嘧啶的含氮碱基；1 个糖（在 RNA 中是核糖，DNA 中是脱氧核糖）；以及 1 个磷酸基。核苷酸脱去磷酸则可变成核苷。图 18-1 表示出现在 DNA 中的 4 种常见脱氧核苷酸的基本结构。核苷酸中组成的改变只是由连接在糖的 C-1' 位置（糖中原子通常用上撇号来标明）上的嘌呤或嘧啶碱基来决定的。这些碱基或是腺嘌呤和鸟嘌呤，或是胸腺嘧啶和胞嘧啶。在 RNA 中除了以尿嘧啶代替胸腺嘧啶外，可找到与上述相同的碱基，尿嘧啶是在嘧啶的 C-5 位置上以 H-基取代了 CH₃-基。核糖核酸中的糖也不同，因为在 C-2' 上多了 1 个 HO-基，它与 C-3' 位上的 HO-基处在同侧。

所有这些常见的核苷和核苷酸都能以两种互变异构体形式存在。例如，鸟苷(G)可以经受如图 18-2 所表示的酮式-烯醇式变化。酮式占绝对优势，因此难以测出痕量的烯醇式。同样，胸腺嘧啶(T)或尿嘧啶(U)也喜取酮式。腺嘌呤(A)和胞嘧啶(C)可以异构化成亚胺形式(未图示)，但是氨基形式(图示)也是占绝对优势。尽管这些互变异构体存在的量极少，但可以相信它们是突变过程的贡献者。

表 18-1 核苷酸的解离常数 (以 pK 值表示)

	碱基	第二磷酸基	第一磷酸基
5'-腺苷一磷酸(5'-AMP)*	3.8	6.1	0.6
5'-尿苷一磷酸(5'-UMP)	9.5	6.4	1.0
5'-胞苷一磷酸(5'-CMP)	4.5	6.3	0.8
5'-鸟苷一磷酸(5'-GMP)	2.4, 9.4	6.1	0.7

*5'-AMP(或5'-rAMP)指的是核糖核苷酸。相应的脱氧核糖核苷酸(脱氧核苷酸)用5'-dATP表示。

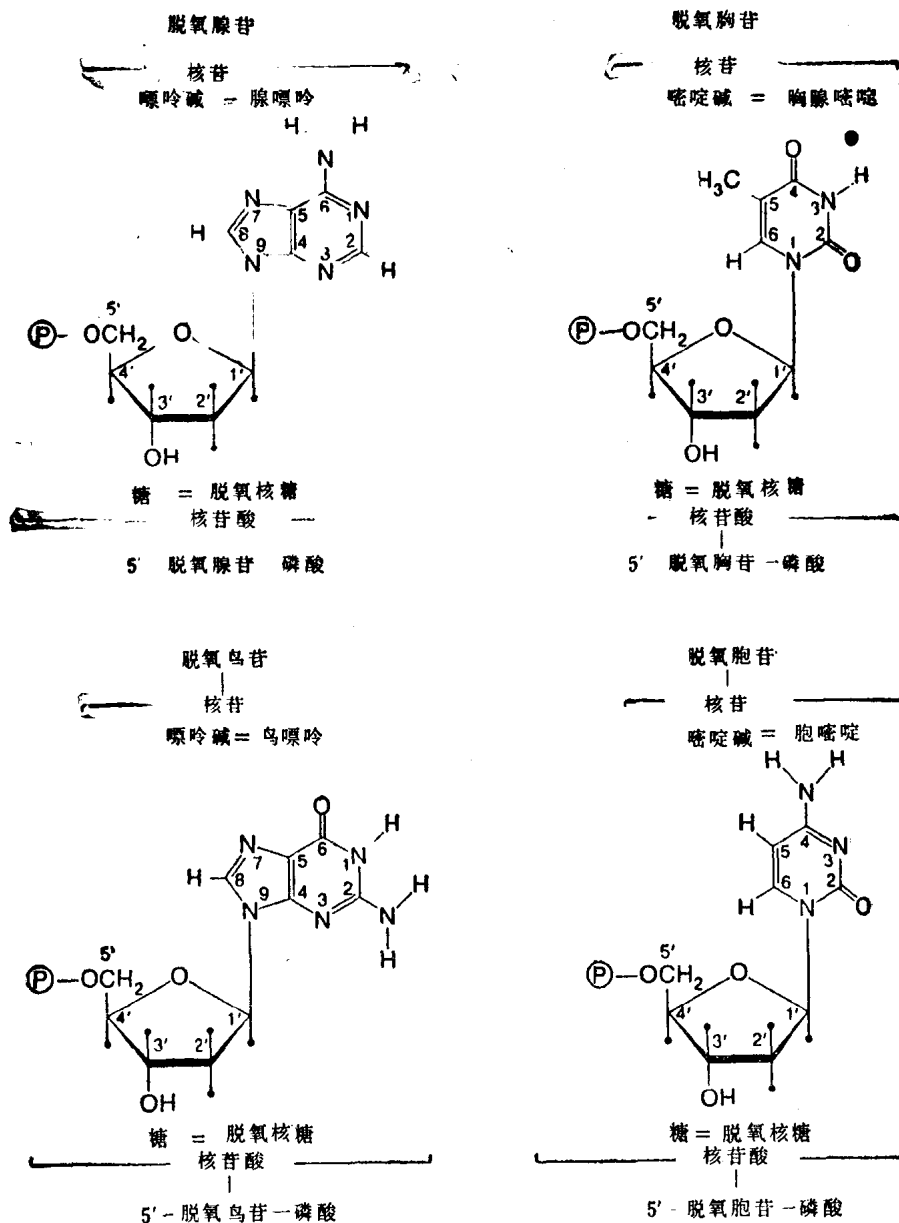


图 18-1 DNA 中 4 种脱氧核苷酸的结构。注意嘌呤和嘧啶碱基的碳原子以及氮原子的编号系统，糖的碳原子通常标以上撇号。含氮碱基相对于 C-5' 是顺式的，而相对于 C-3'-OH 是反式的。



图 18-2 鸟嘌呤的酮式-烯醇式异构化。

某些核苷酸在酸中质子化，而某些核苷酸在碱中去质子化；表 18-1 列出了相应的 pK 值。在中性时，任何碱基都不带电荷。pH 降低时，3 种碱基 (A、C 和 G) 质子化。用 X-光衍射和光谱分析 (核磁共振和红外光谱) 已证明，腺嘌呤质子化发生在嘌呤的 N-1 位上而不是在氨基上 (见图 18-3)。图中所示的共振杂化分子使带电荷的形式得到稳定。在胞苷酸上，质子加在相应的 N-3 上。在鸟嘌呤核苷中，质子是加在 N-7 上而不是加在侧链 $-NH_2$ 上 (图 18-4)。这再次说明了核苷酸上的氨基与脂肪族一级胺相比，其碱性是异常地低。在中性偏碱侧时，5'-UMP 和 5'-GMP 两者都释放出 1 个质子，这可能是分别来自 3 位和 1 位上的亚氨基氮。正像可能预料的那样，对不同的核苷酸来说，磷酸基的一级和二级解离的离子化常数没有明显的不同。

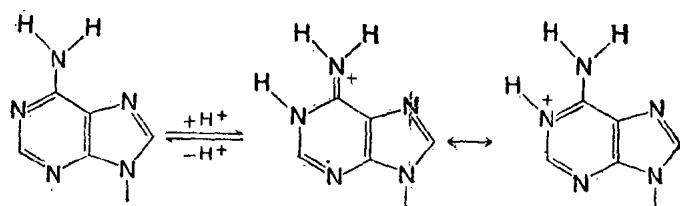


图 18-3 腺嘌呤的不带电以及质子化形式。右侧表示带电的碱基在两种结构之间共振。

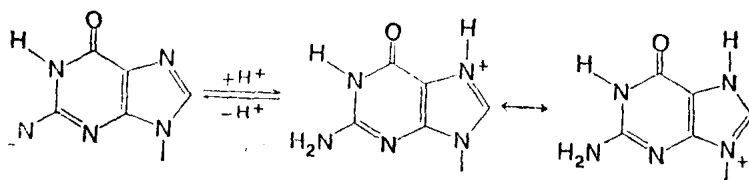


图 18-4 鸟嘌呤的不带电及质子化形式。

由于在核苷酸的含氮碱基中有大量的共轭双键，因此它们在近紫外范围内表现出最大的吸收 (见图 18-5)。由于质子化及去质子化改变了碱基环内的电荷分布，所以吸收光是随 pH 而定的。核苷酸的紫外吸收对于单核苷酸类及多聚核苷酸的研究在许多方面都是有用的。[一般，于 1cm^2 比色杯中注满稀溶液，在分光光度计上直接测定吸收值 (A) 或者密度 ($O.D.$)。 $O.D.$ 相当于 $\log(I_0/I)$ ，这里 I_0 是入射到比色杯的单体光的强度，而 I 是出射光的强度。而且 $\log(I_0/I) = Ecd$ ，这里 E 是摩尔消光系数，或称摩尔吸收； c 是被吸收物质的每升摩尔浓度； d 是吸收光的样品厚度，通常是 1cm 。]

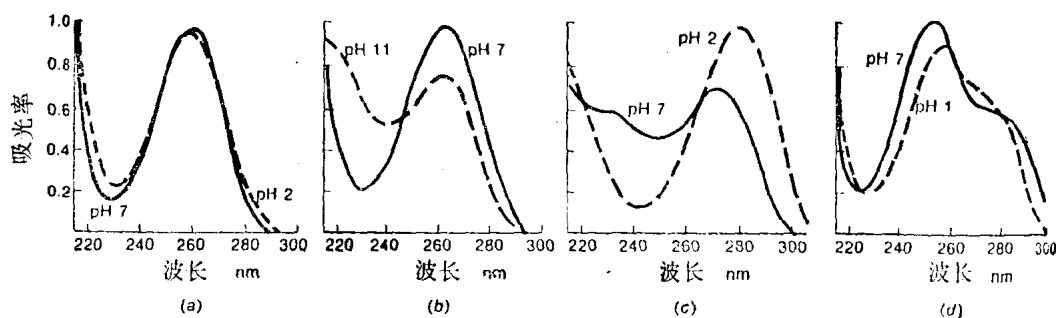


图 18-5 表示 5'-核糖核苷酸在几种 pH 下摩尔吸收率 ($\times 10^{-3}$) 的曲线：
(a) 5'-AMP, (b) 5'-UMP, (c) 5'-CMP, (d) 5'-GMP。

所有常见的 5'-核苷酸在细胞中以 5'-核苷二磷酸和 5'-核苷三磷酸存在 (图 18-6)。核苷二磷酸 (NDP) 和核苷三磷酸 (NTP) 从它们的磷酸基上分别解离出 3、4 个质子。第一解离 pK 值为 0.9；第二、三和四解离的 pK 值为 6.1~6.7。NDP 和 NTP 可与 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 形成复合物，它们可能就是以这种形式存在于细胞内。NDP 和 NTP 在细胞内具有一些重要的功能；它们作为携能酶的辅助因子 (例如，见第 8~11 章) 以及多聚核苷酸的直接前体 (见第 20、21 章)。

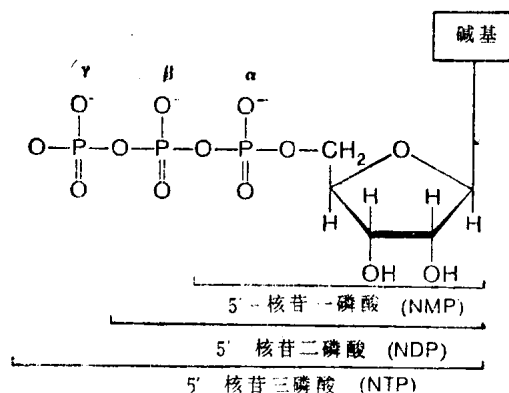


图18-6 核苷一磷酸、核苷二磷酸和核苷三磷酸的结构通式。

DNA 的结构特点

如果取一个 5'-单核苷酸并通过磷酸酯键把它连接到第二个单核苷酸的 3'-OH 上去，则形成一个二核苷酸。重复这一过程将导致多聚脱氧核苷酸或多聚核苷酸的形成；图 18-7 表示了多聚脱氧核苷酸链的一级结构。应该注意构成 DNA 和 RNA 骨架的糖对于磷酸键的方向。

在细胞核中，大部分 DNA 以染色体形式存在。存在于像线粒体和叶绿体那样的细胞器之中的 DNA 量要少得多。通过对细胞核 DNA、从病毒或质粒分离的 DNA 或者合成产生的脱氧核糖核酸的研究，我们获得了大量有关 DNA 的知识。不同来源的 DNA 在每个细胞内的含量相差很大。这一点特别令人感兴趣，因为人们总是猜测，在每个细胞内的遗传信息量大致与它含有的 DNA 量成比例。图 18-8 列出一些细胞类型中每个细胞的 DNA 含量。DNA 含量的差距给人以深刻印象，哺乳动物细胞的 DNA 含量比细菌细胞多达 3 个数量级的程度。十分有趣的是，某些两栖类、鱼类和藻类含有的 DNA 比哺乳类动物的 DNA 多得多。细菌病毒，如感染大肠杆菌的 T 型噬菌体含有的 DNA 比细菌染色体少 1 个数量级。最小病毒的 DNA 大约是 T 噬菌体 DNA 大小的 1/10，或者仅仅够容纳大约 3~4 个基因。这与病毒没有足够的遗传信息以维持独立生活这个事实是相符合的。以环状 DNA 双链存在的质粒在细胞核或细胞质中均有发现。

为了搞清整个 DNA 的结构，有各种方法来降解高分子量的 DNA。这些方法可以是物理学的、化学的，也可以是酶学的 (见第 20 章)。从 DNA 彻底降解得到的单核苷酸可以通过离子交换树脂层析分离，再从得到的每种碱基的相对量来确定相应的碱基比例。

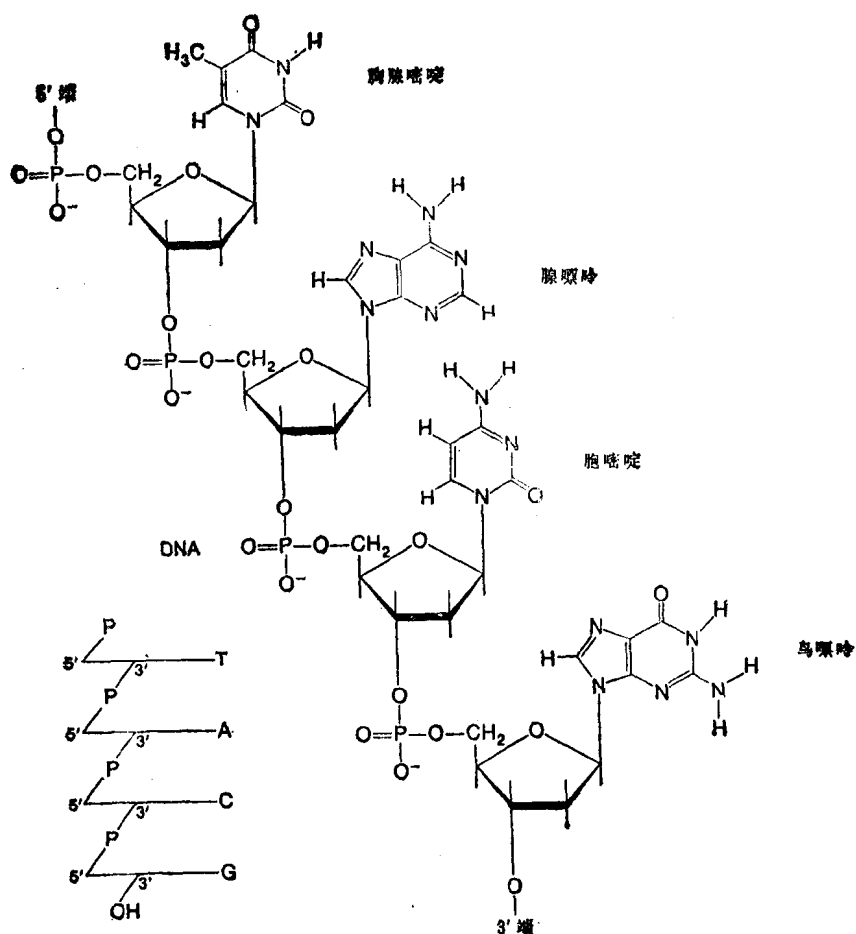


图 18-7 DNA 的一级结构。在书写时，左边的是 5'-磷酸基，右边是 3'-磷酸基。
图示的结构应写作 pTpApCpG。

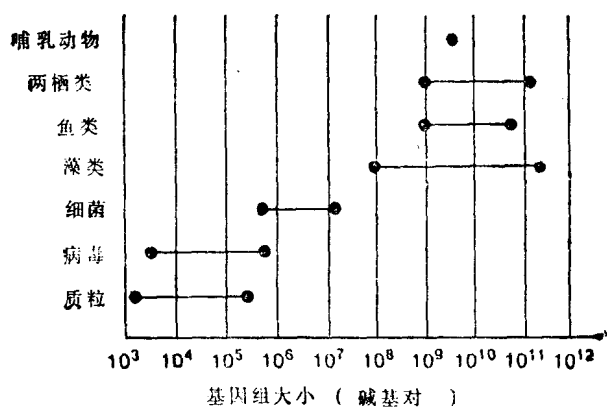


图 18-8 各种细胞、病毒和细菌质粒中基因组的大小。

取核苷酸在紫外区域有强烈吸收的优点以及在酸性和碱性缓冲液中吸收值改变的特征可用分光光度法来进行检测和鉴定。正如表 18-2 所示的那样,不同来源的 DNA 在碱基组成上也有很大的不同。尽管有这个差异,但是对这些数据的分析表明,对大部分 DNA 而言, A 的量几乎等于 T 的量, G 的量几乎等于 C + 5-MC (5-甲基胞嘧啶) 的量。5-MC 通常是由某些 C 残基复制后修饰得到的 (见第 20 章)。这两个相等首次说明了在大多数 DNA 结构中,这些碱基之间存在着有规则的复合物。J.D. Watson 在建造模型的研究中意识到在总量相等的 A 和 T 以及 G 和 C 之间能形成 H-键的碱基配对结构 (见图 18-9)。这样的复合物与 Watson 和 Crick 于 1953 年提出的建议相一致,即 DNA 是借助两条链上相对的碱基之间形成的氢键所维系的、有规则的双链结构。详尽的模型结构表明,这种氢键只在两条相互联系的链处相反方向或反平行时才可能形成 (图 18-10)。具有反平行方向的两条链能采用不同的构象形式: (1) 一种极端的可能性是梯子型结构 (图 18-10 或 18-11a), 在这样的结构中,两条链笔直延伸成完全伸展的构象,在长轴方向上残基间距是 $6.8\text{\AA}$ 。此时,相邻的碱基对同样间隔 $6.8\text{\AA}$, 这在碱基对之间留下了一个明显的间隙,可能不得不让水来填满它。然而,这将是一种能量上不利的结构,因为碱基平面是疏水性的,它们将趋向与其它疏水表面接触。(2) 通过简单的右旋,梯子结构可以变成螺旋结构。一旦形成这样的结构,碱基对之间的距离就减少,直到碱基以 $3.4\text{\AA}$ 的间距堆积起来,这就允许相邻的碱基对紧密相联。这样的结构以约 10 个残基或沿螺旋轴每 $34\text{\AA}$ 重复一次,这种距离称为螺距。Watson 和 Crick 最先意识到 DNA 的 X-射线衍射图上强的 $3.4\text{\AA}$ 和 $34\text{\AA}$ 间距,以及反映出螺旋结构的中心交叉图型的意义 (图 18-12)。他们解释这图型是由如图 18-11b 所示的以氢键相连的反向平行双螺旋结构引起的。

表 18-2 各种来源 DNA 的碱基组成

	(A)	(G)	(C)	(5-MC)	(T)	A + T
	腺嘌呤	鸟嘌呤	胞嘧啶	5-甲基胞嘧啶	胸腺嘧啶	G + C + 5-MC
人	30.4	19.6	19.9	0.7	30.1	1.53
羊	29.3	21.1	20.9	1.0	28.7	1.38
牛	29.0	21.2	21.2	1.3	28.7	1.36
鼠	28.6	21.4	20.4	1.1	28.4	1.33
母鸡	28.0	22.0	21.6		28.4	1.29
龟	28.7	22.0	21.3		27.9	1.31
鲑鱼	29.7	22.2	20.5		27.5	1.34
鲑鱼	28.9	22.4	21.6		27.1	1.27
蝗虫	29.3	20.5	20.7	0.2	29.3	1.41
海胆	28.4	19.5	19.3		32.8	1.58
胡萝卜	26.7	23.1	17.3	5.9	26.9	1.16
三叶草	29.9	21.0	15.6	4.8	28.6	1.41
果蝇	23.0	27.1	26.6		23.3	0.86
大肠杆菌	24.7	26.0	25.7		23.6	0.93
T ₄ 噬菌体	32.3	17.6		16.7*	33.4	1.91

* 在 T₄噬菌体中所有 5-MC 以 5-羟甲基形式 5-HMC 存在。

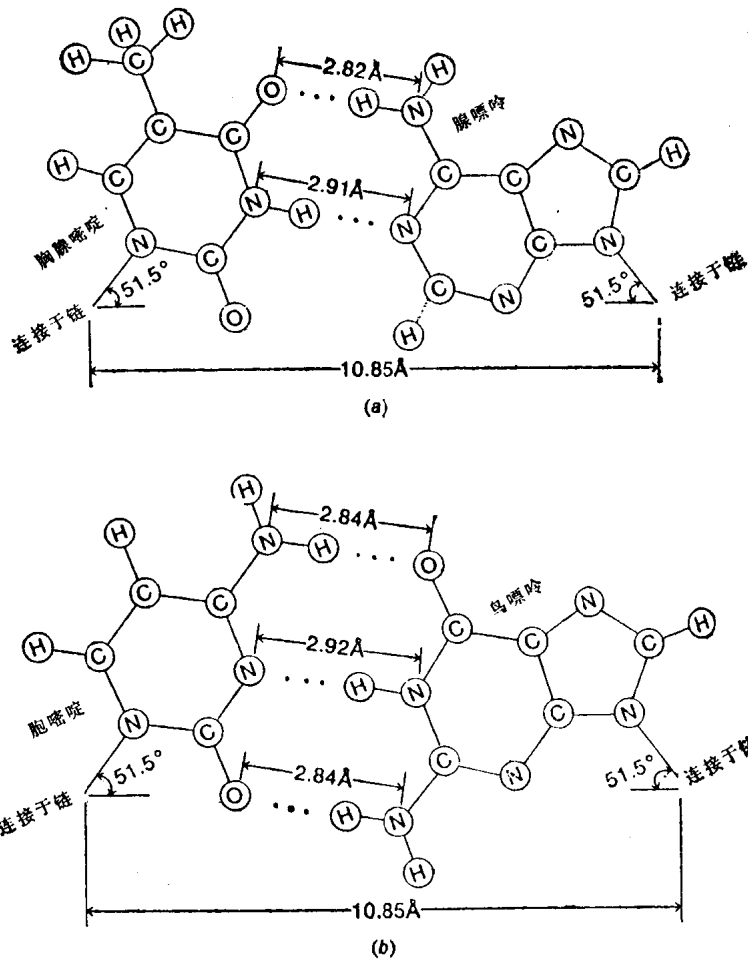


图 18-9 (a) 胸腺嘧啶和腺嘌呤以及 (b) 胞嘧啶和鸟嘌呤的氢键及大小。

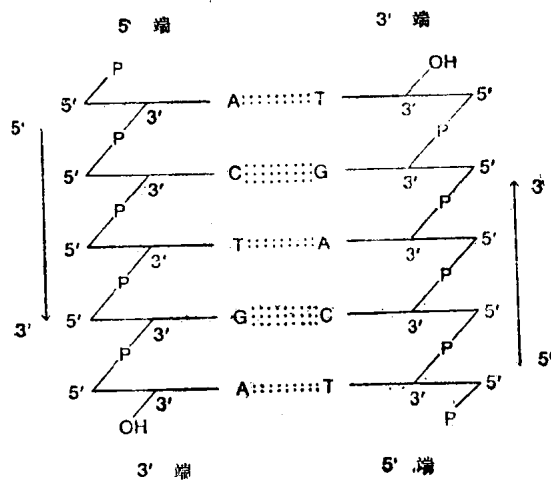


图 18-10 表示互补链反向平行的 DNA 双链片段。

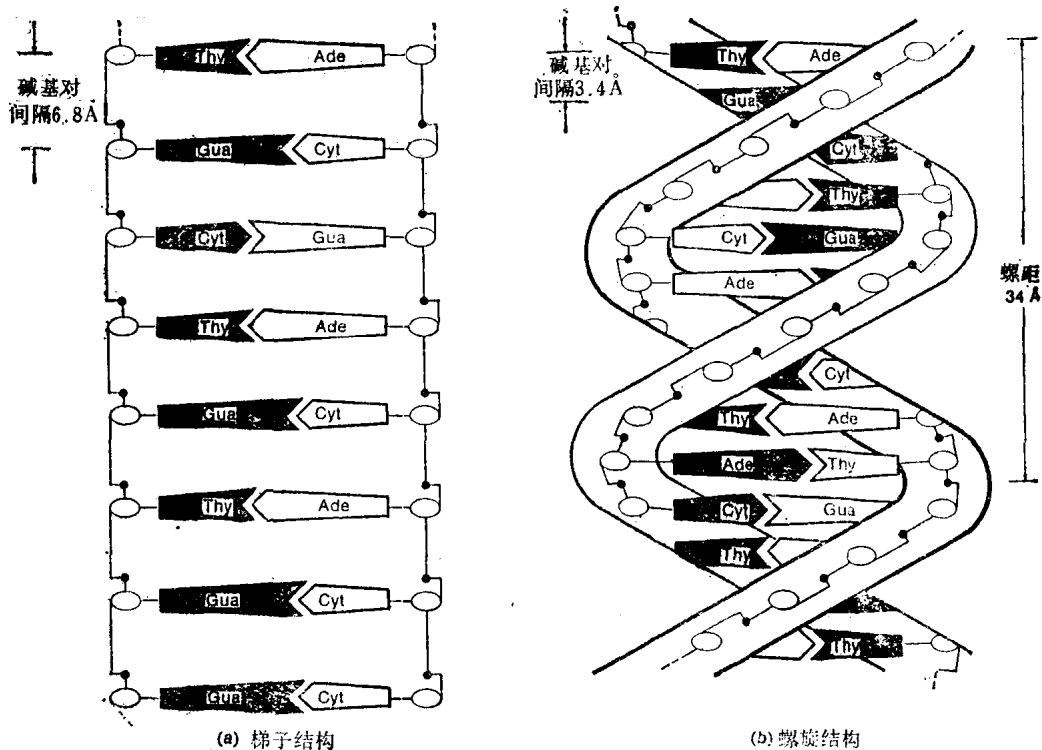


图 18-11 碱基配对 DNA 的各种可能的构象：(a)梯子结构，(b)螺旋结构。

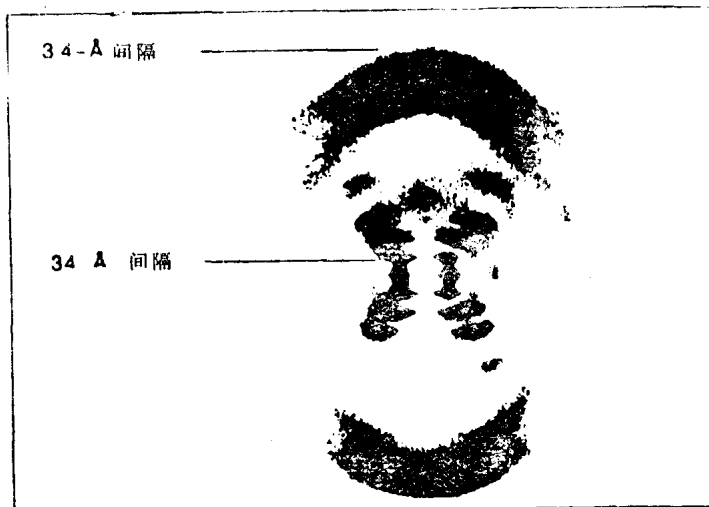


图 18-12 B 型 DNA 结构的 X-射线纤维衍射图。

图 18-12 所示的 DNA X-射线衍射图是把含有许多 DNA 分子的伸展纤维垂直固定并暴露于一束平行的单色 X-射线线下（见图 18-13）得到的。仅仅一小部分 X-射线束得以衍射，大部分光束透过样品而未改变方向。放一张照相底片在样品后面，在底片的中间有一个孔，让未衍射的入射光通过。干涉衍射仅发生在某些方向上，这可以用布拉格定律说明： $2d \sin \theta = n\lambda$ ，其中， d 是相同的重复结构成分之间的距离， θ 是入射光束与呈规则间

隔的衍射平面之间的角度， λ 是采用的 X-射线波长， n 是衍射级数，它可以是任何整数，但是通常在 $n=1$ 时衍射最强。在 θ 小的情况下， $\sin\theta \approx \theta$ 而 $d \approx 1/\theta$ ，因此在底片上远端的斑点表示小的重复成分。

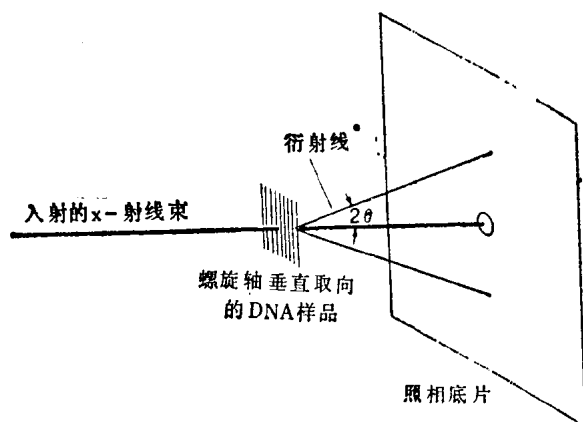


图 18-13 获得如图 18-12 所示的 X-射线衍射图的实验装置。
(此图中的 2θ 应为 θ ，原图有误——译者注。)

如前面讨论的一样，纤维衍射分析是一种粗放的结晶学分析方法，从中只能找一下可能的间隔。在更精细的工作中，是用第 2 章中所介绍的用于蛋白质的方法，把衍射点的强度和假设的分子结构进行比较。就像在第 2 章中所说明的那样，这种精确的分析需要三维有序晶体，这在伸展的 DNA 纤维样品中是不存在的。最后，在 1980 年 R. E. Dickerson 和他的同事们从能自身互补的十二聚体顺序 d(CpGpCpGpApApTpTpCpGpCpGp) 制成适当的晶体。对这样的晶体得到衍射图的精细分析证实了在 1/4 世纪前由 Watson、Crick 和 Wilkins 提出的看法的基本正确性。

双螺旋结构的构象变异

在所有天然存在的双螺旋结构中发现同样的碱基对排列。然而，吡喃环中的内在柔韧性和每个残基中由 6 个可旋转的单键产生的自由度，导致了双螺旋结构可采纳的构象有相当大的变化。这 6 个可旋转的单键中，5 个在糖磷酸骨架上，1 个是 C-1'-N-糖苷键（见图 18-14）。图 18-15 表示了在稳定性上略有不同的糖的 4 种折叠构象。在前面介绍过的每圈 10 个碱基对，以及碱基平面垂直于螺旋轴的这种双螺旋结构中可以观察到 C-2'-内式构象。一般认为，这是 DNA 在溶液中的主要构象。如果从 DNA 水合纤维中除去一些水，双螺旋逼近，变成 A 型结构，它每圈有约 11 个碱基，而碱基对于螺旋轴倾斜约 20 度（图 18-16）。在 A 型 DNA 中，吡喃环的折叠变成 C-3'-内式构象。在 RNA 中，吡喃环喜取 C-3'-内式构象，因此即使在高度水合时，RNA 螺旋仍取与 DNA 的 A 型相似的结构。

就已经观察到的具有 Watson-Crick 碱基对的 DNA 双螺旋来说，认为有最明显不同结构的是 Z 型 DNA。A. Rich 和他的同事首先确定了脱氧寡聚核苷酸 d(CpGpCpGpCpGp) 的结构，这个脱氧寡聚核苷酸以左手旋转而不是右手旋转结晶成一个反平行双螺旋（见图 18-17）。Z 型显然是比 B 型更纤细的螺旋，它的每个螺旋含 12 个碱基对而不是 10 个碱