



第二节

DNA的空间结构和功能



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE





- **DNA的空间结构 (spatial structure)** : 构成DNA的所有原子在三维空间的相对位置
- DNA的空间结构: 二级结构、高级结构
- 氢键、离子作用力、疏水作用力和空间位阻效应共同作用的结果。



一、DNA的二级结构是双螺旋结构

(一) DNA双链螺旋结构的实验基础

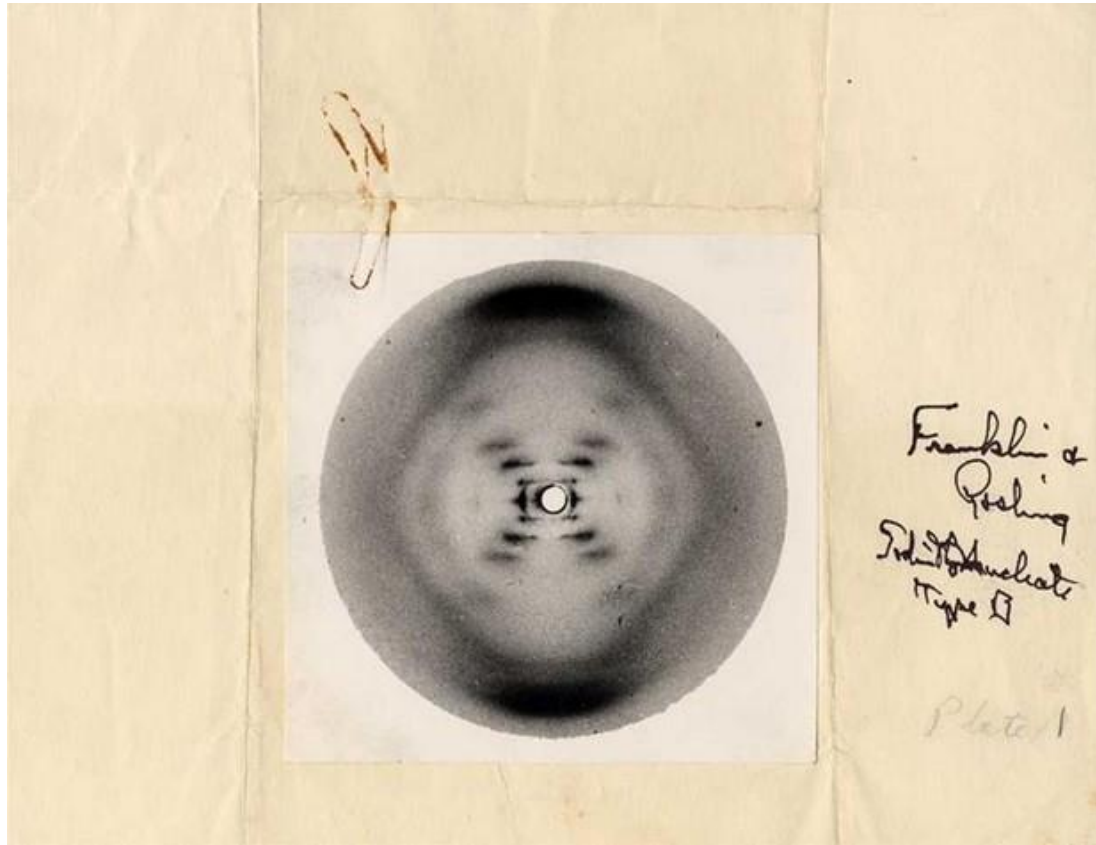
- Chargaff 定律
- DNA纤维X射线衍射图像
- 碱基对的结构参数



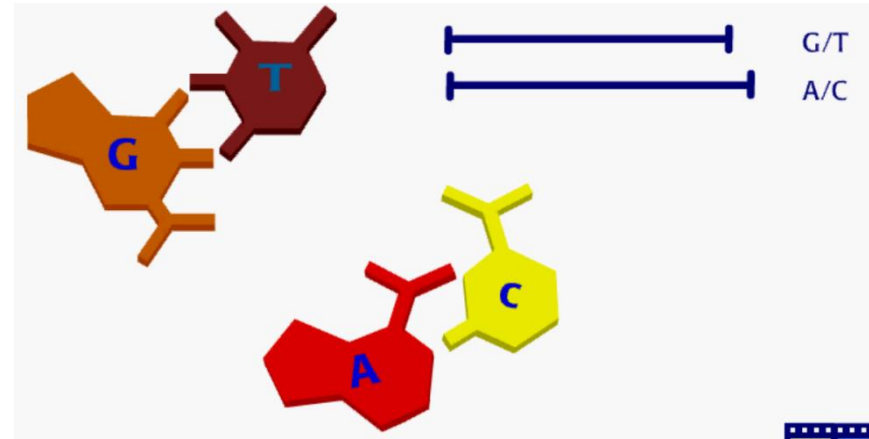
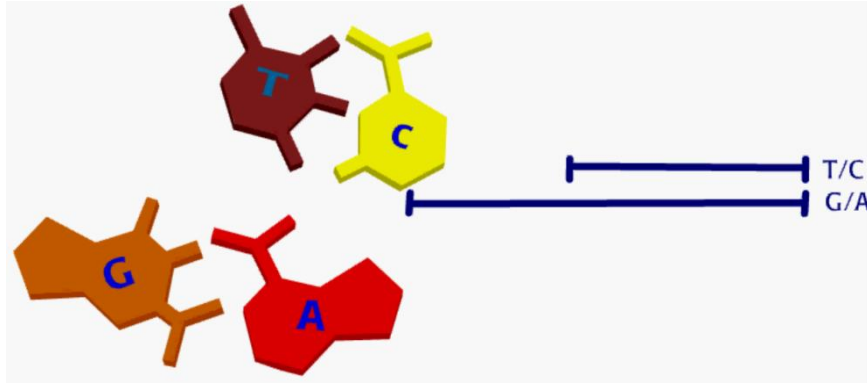
Chargaff 规则

- 不同生物体的DNA碱基组成不同。
- 同一生物体的不同器官或组织的DNA碱基组成相同。
- DNA碱基组成不随年龄、营养状态和环境而改变。
- 腺嘌呤 (A) 与胸腺嘧啶 (T) 的摩尔数相等, 鸟嘌呤 (G) 与胞嘧啶 (C) 的摩尔数相等。

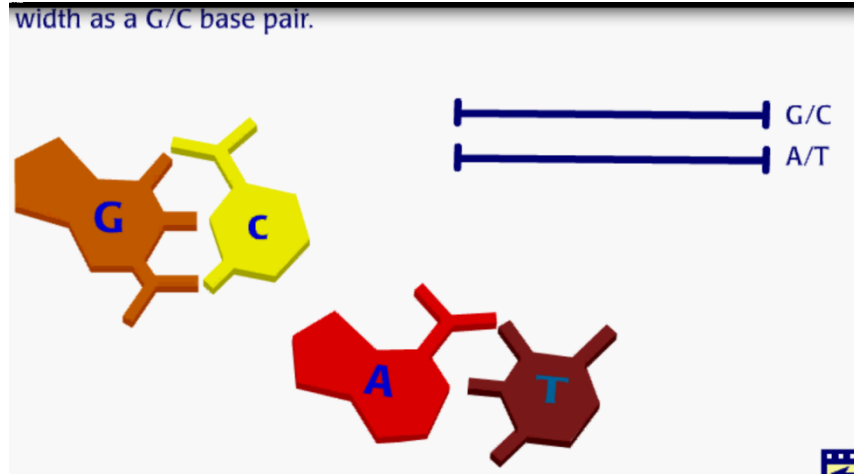
DNA纤维的X线衍射图



碱基对的结构参数

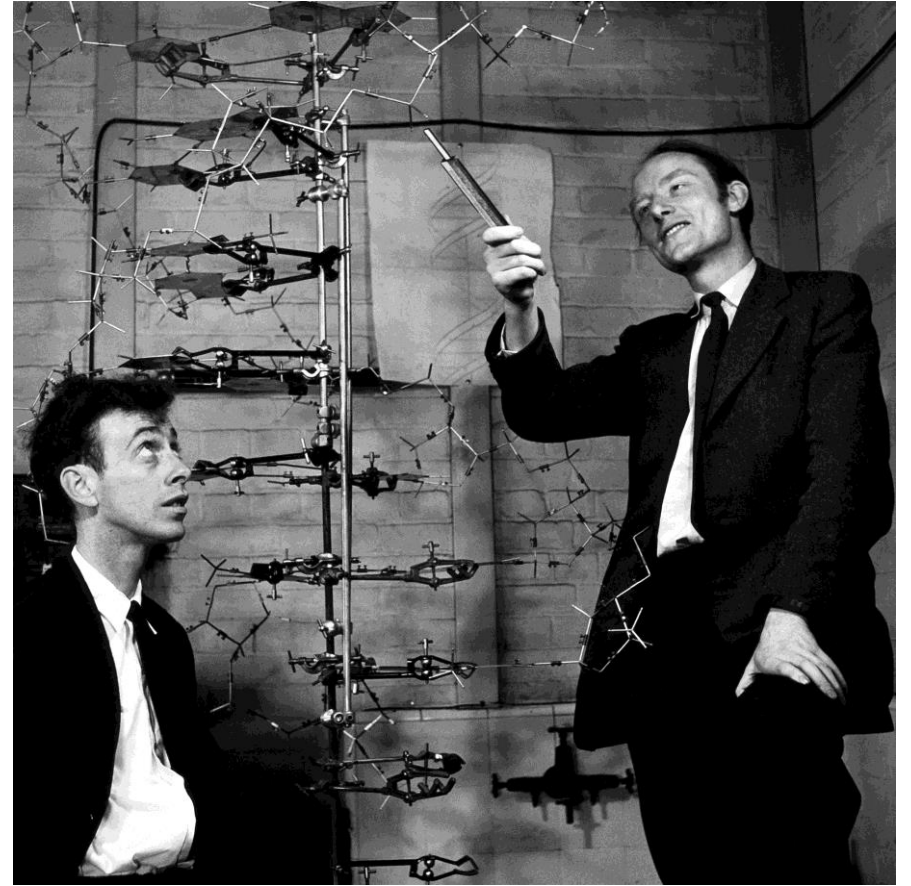


width as a G/C base pair.



里程碑的发现

- Watson 和 Crick 在前人的基础上，提出了DNA双螺旋结构的模型。





equipment, and to Dr. G. E. R. Deacon and the captain and officers of R.R.S. *Discovery II* for their part in making the observations.

¹ Young, F. B., Gerrard, H., and Jevons, W., *Phil. Mag.*, 40, 149 (1920).

² Longuet-Higgins, M. S., *Mon. Not. Roy. Astro. Soc., Geophys. Supp.*, 5, 285 (1949).

³ Von Arx, W. S., *Woods Hole Papers in Phys. Oceanog. Meteor.*, 11 (3) (1950).

⁴ Ekman, V. W., *Arkiv. Mat. Astron. Fysik. (Stockholm)*, 2 (11) (1905).

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

WE wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

is a residue on each chain every 3.4 Å. in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside, cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

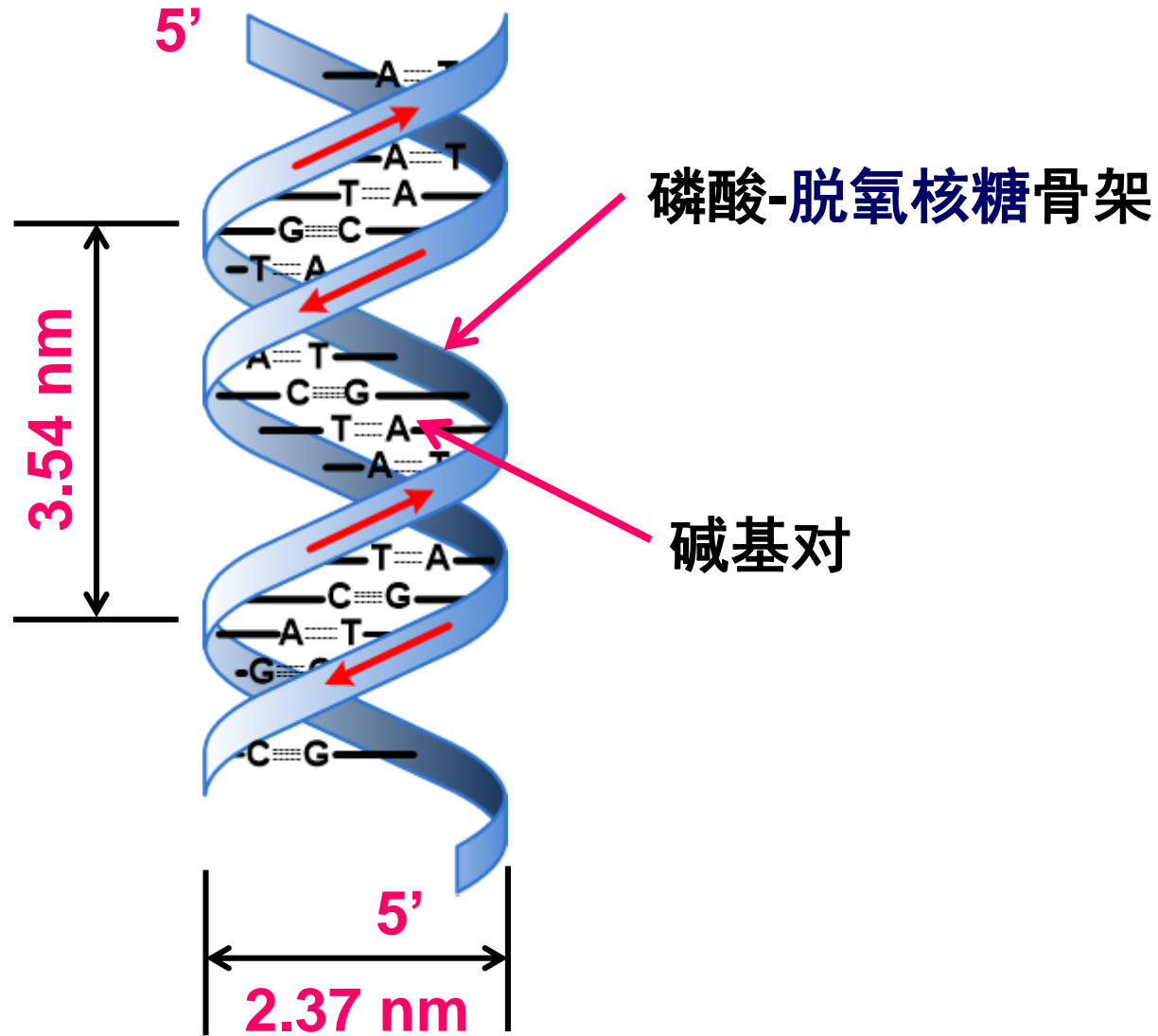
The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position





(二) DNA双螺旋结构的结构特征

- 构成DNA的两条多聚脱氧核苷酸链围绕着同一个螺旋轴形成右手螺旋的结构。
- 两条多聚脱氧核苷酸链反向平行。
- 双螺旋结构的直径为2.37nm，螺距为3.54nm。

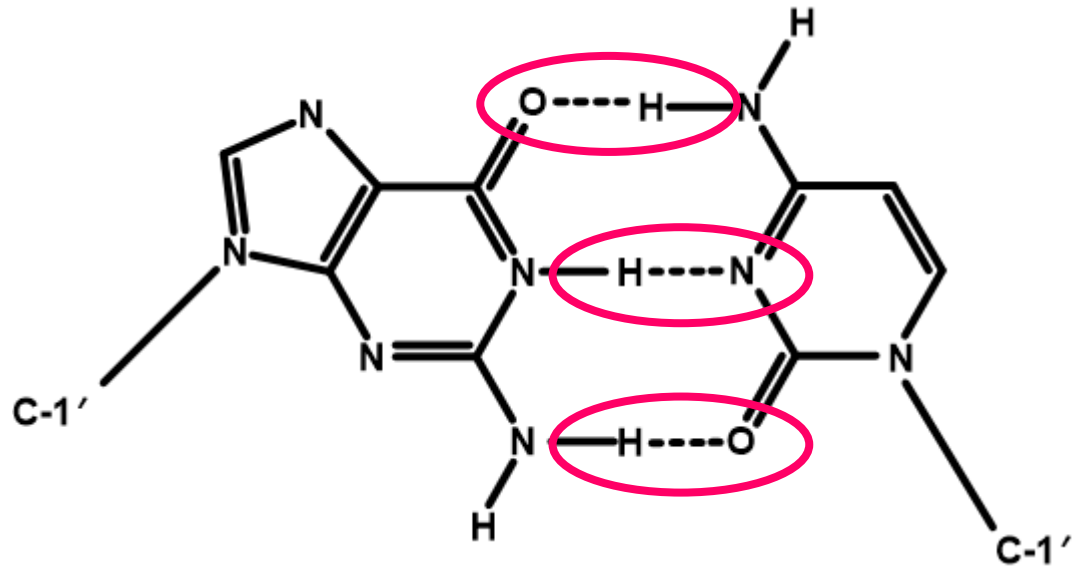




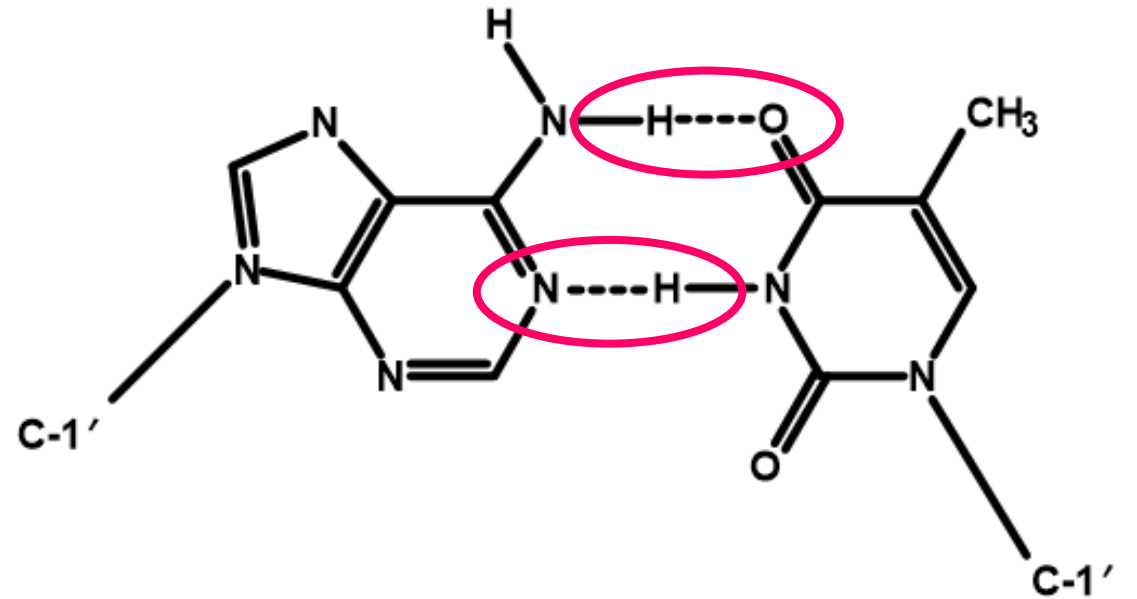
互补碱基对

- DNA的两条多聚脱氧核苷酸链之间形成了互补碱基对。
- 一条链的腺嘌呤与另一条链的胸腺嘧啶形成了两个氢键；一条链的鸟嘌呤与另一条链的胞嘧啶形成了三个氢键。
- 碱基对平面与螺旋轴近乎垂直，脱氧核糖平面垂直于碱基平面。
- 每一个螺旋有10.5个碱基对，每两个相邻的碱基对之间的相对旋转角度为 36° 。

互补碱基对



鸟嘌呤:胞嘧啶碱基对



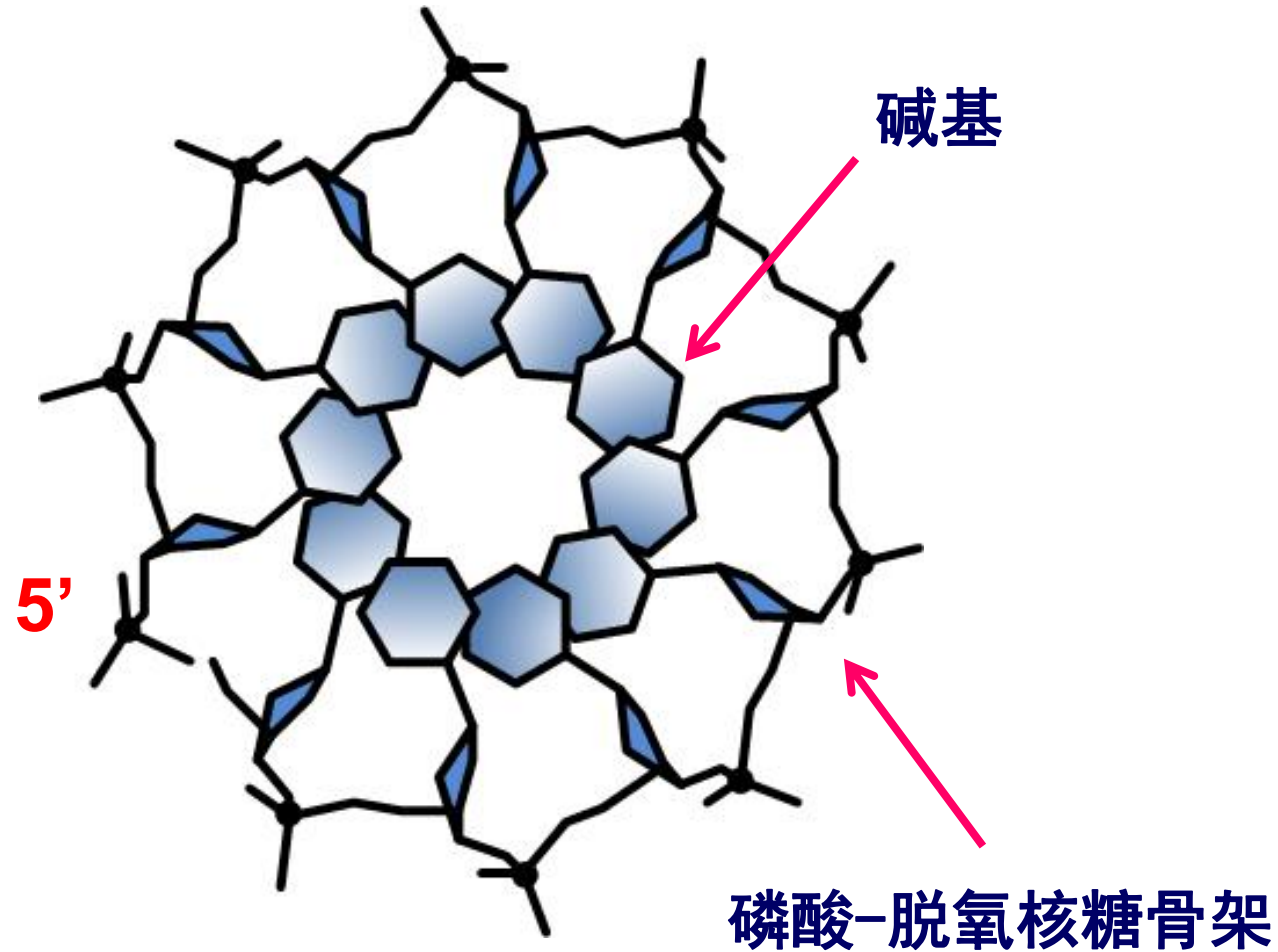
腺嘌呤:胸腺嘧啶碱基对



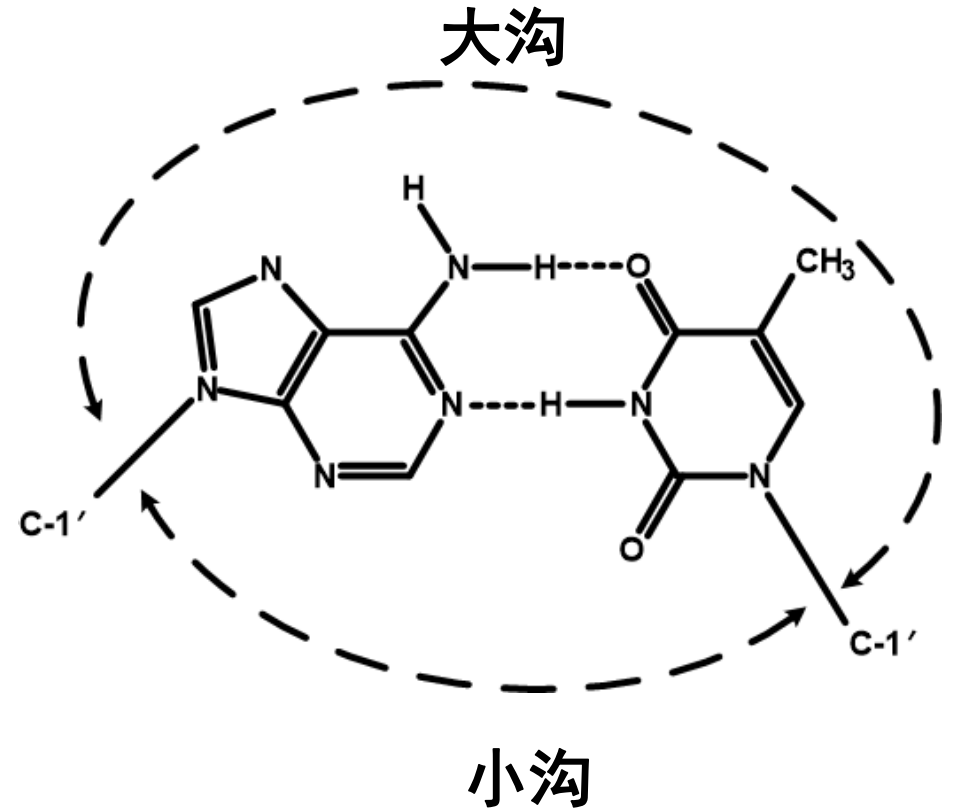
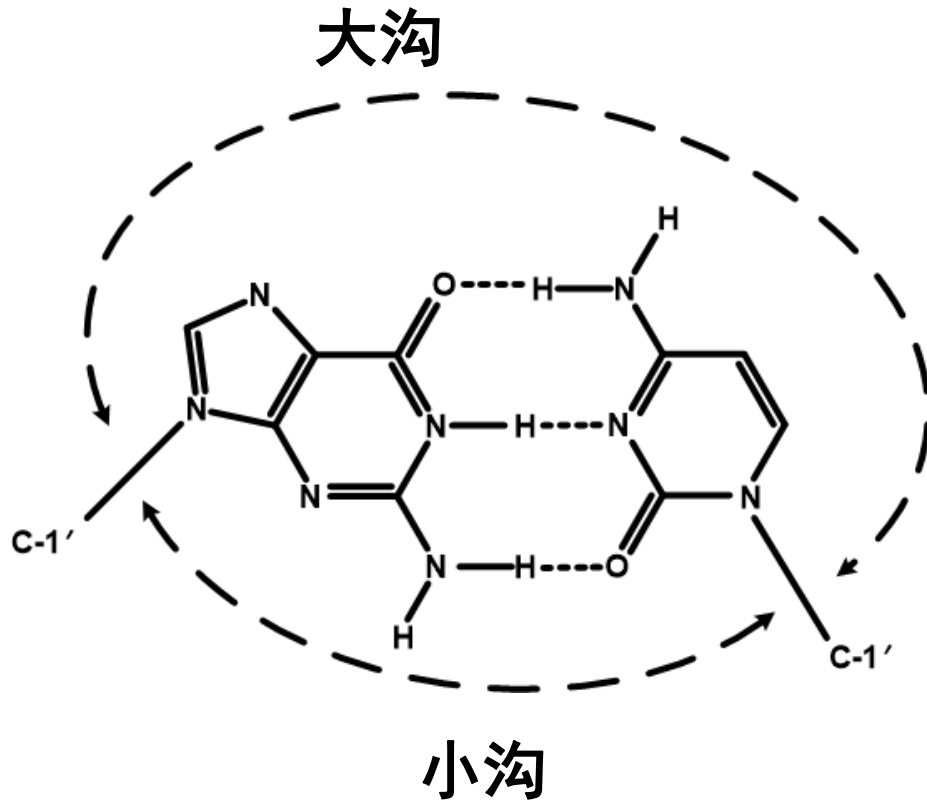
双螺旋结构的沟槽

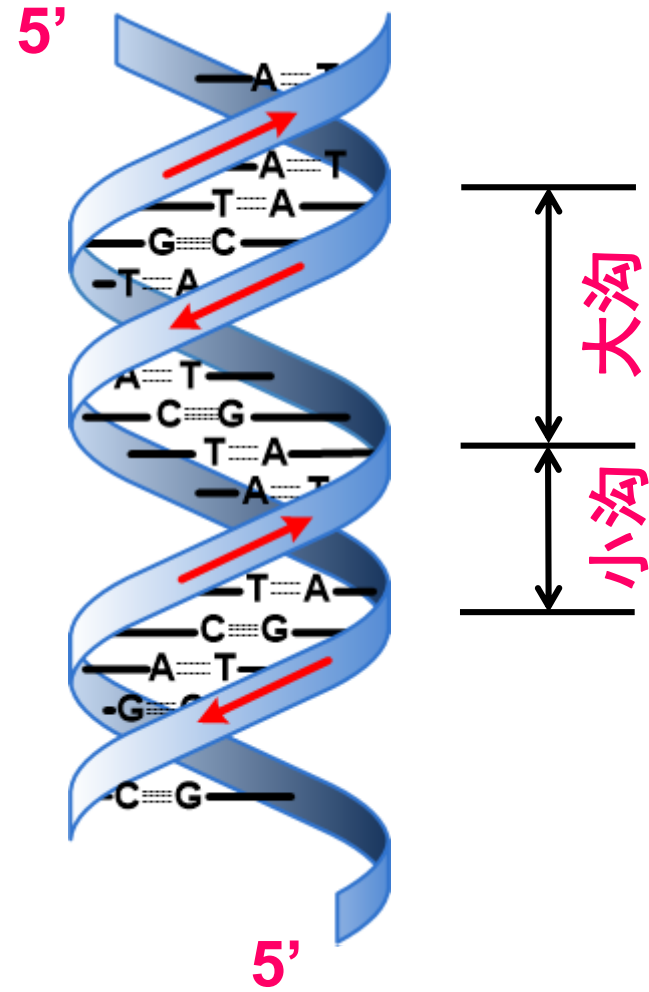
- 多聚脱氧核苷酸链的脱氧核糖和磷酸基团构成了亲水性骨架。
- 亲水性骨架位于双螺旋结构的外侧，疏水性的碱基对包埋在双螺旋结构的内部。
- DNA双螺旋结构的表面形成了一个大沟和一个小沟。

亲水性骨架和疏水性碱基对



双螺旋结构的大小沟

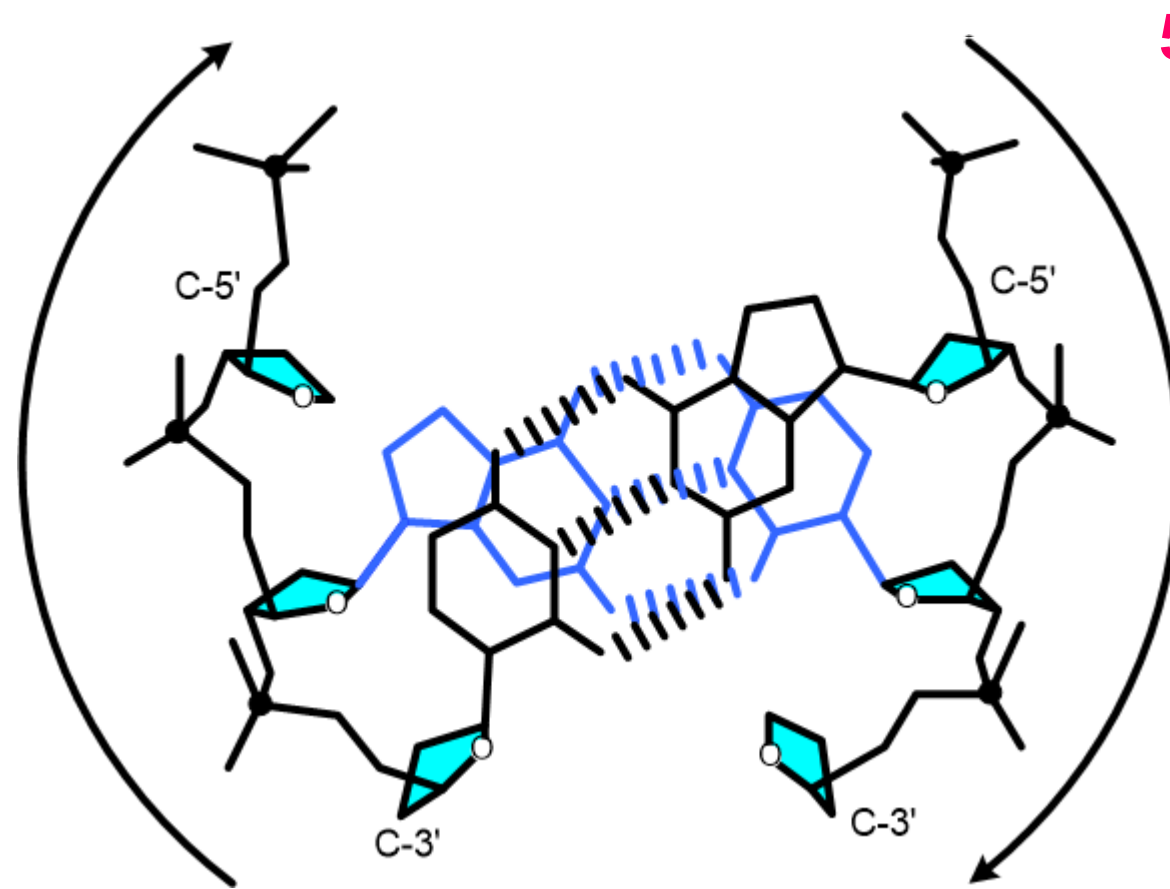






碱基堆积力

- 在DNA双螺旋结构的旋进过程中，相邻的两个碱基对平面彼此重叠，产生碱基堆积力。
- 碱基堆积力和互补链之间碱基对的氢键作用力共同维系着DNA双螺旋结构的稳定。



5'-端在上

3'-端在上



DNA双螺旋结构的意义

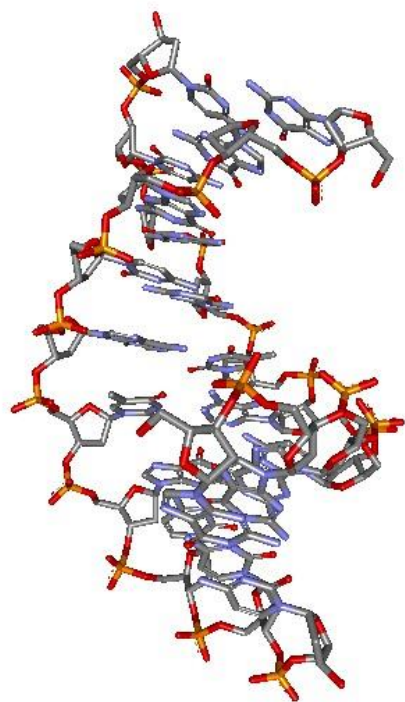
- 揭示了遗传信息载体的物质本质
- 提供了DNA复制和转录的理论依据
- 奠定了分子生物学和现代基因工程的实验基础



(三) DNA双螺旋结构的多样性

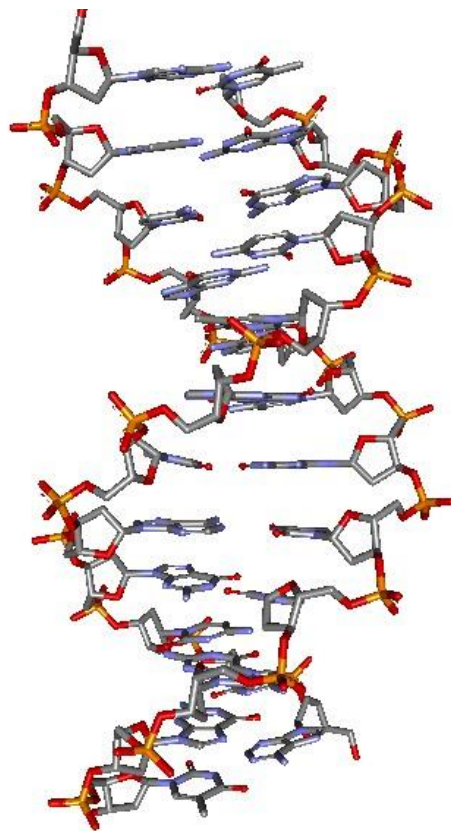
- 环境的变化（溶液的离子强度或相对湿度）可以使DNA双螺旋结构的沟槽、螺距、旋转角度、碱基对倾角等发生变化。
- 天然的双螺旋结构：A型-DNA、B型-DNA、Z型-DNA

A型



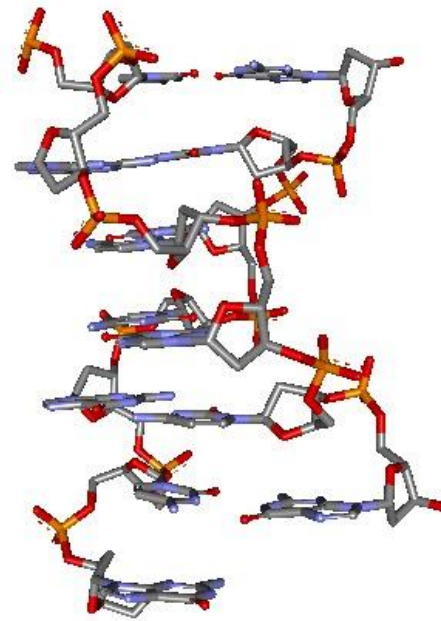
右手螺旋

B型



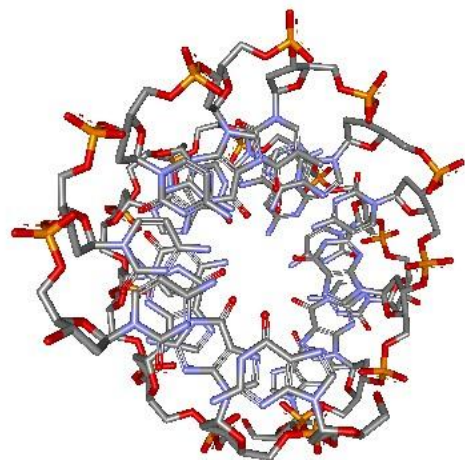
右手螺旋

Z型

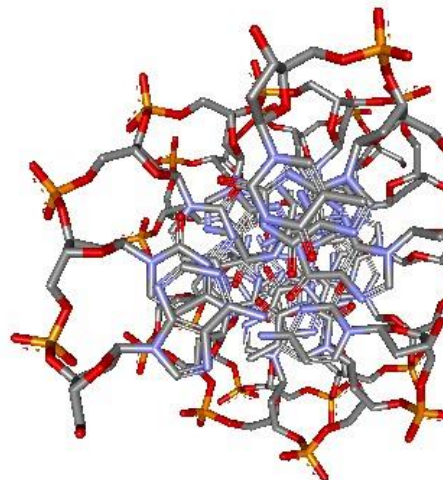


左手螺旋

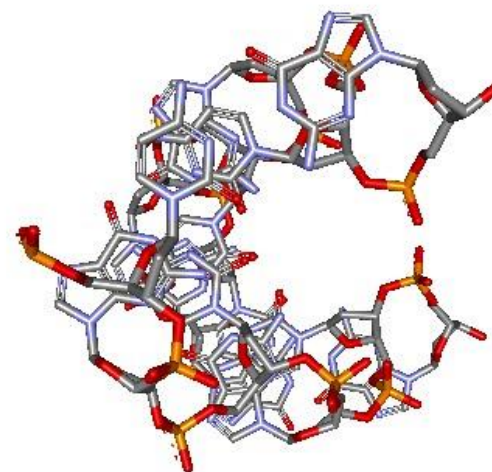
A型



B型



Z型

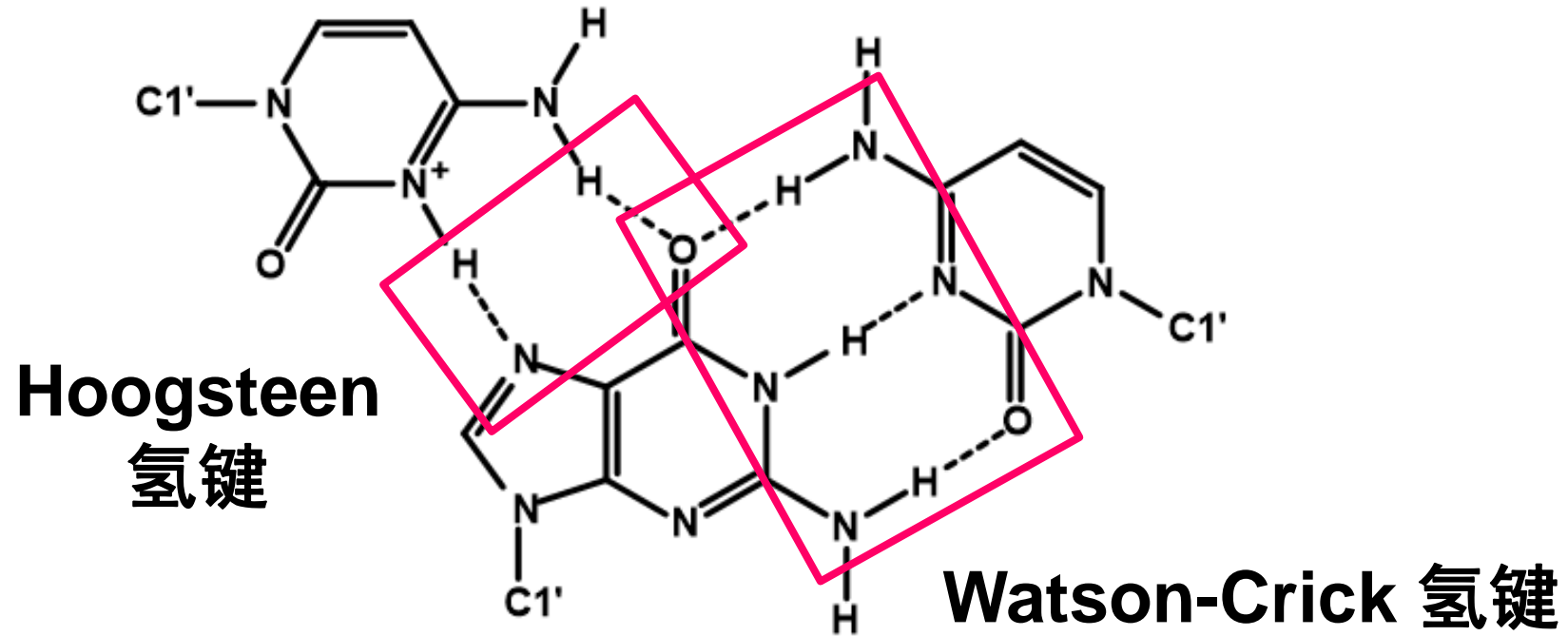




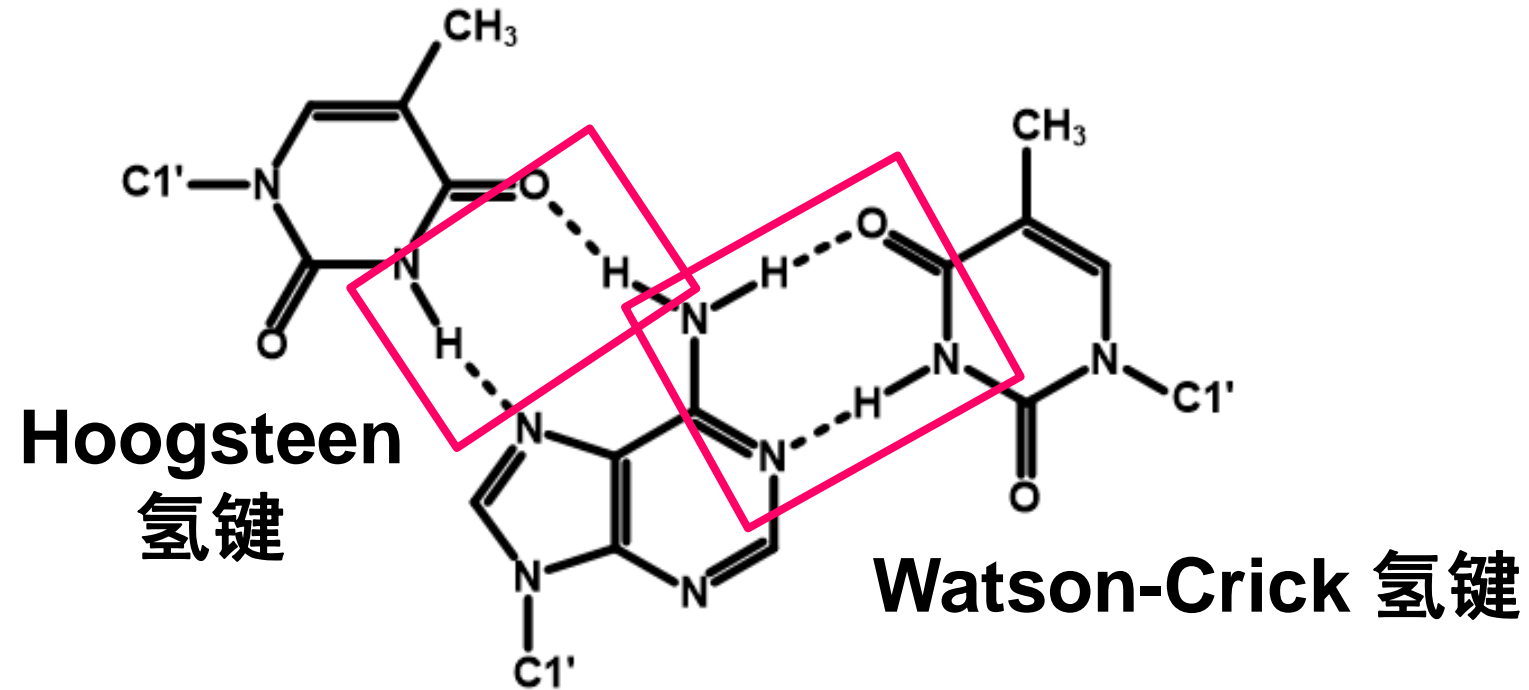
(四) DNA的多链结构

- 在酸性的溶液中，质子化的胞嘧啶形成Hoogsteen氢键。
- 含有三个碱基的 C^+GC 平面：GC之间是以Watson-Crick氢键结合， C^+G 之间是以Hoogsteen氢键结合的。
- Hoogsteen氢键的形成并不破坏原有碱基对中的Watson-Crick氢键
- DNA也可以形成TAT的三碱基平面。

C⁺:G:C 三碱基平面



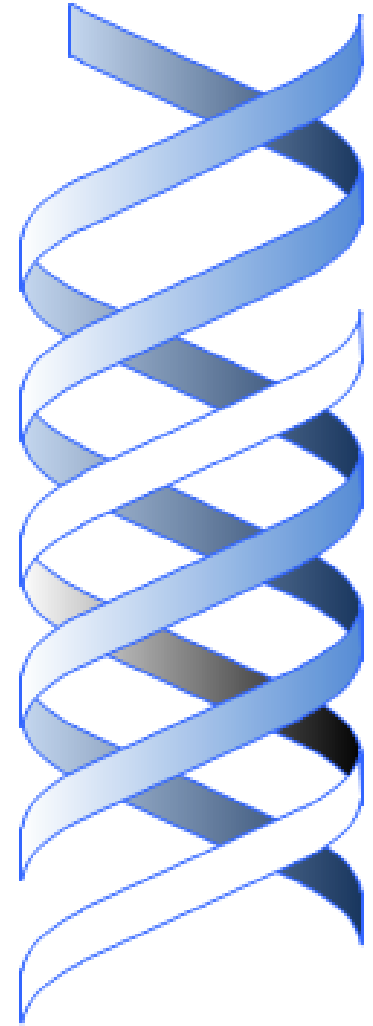
T:A:T 三碱基平面





DNA三链结构的设想

- 当DNA双链中一条链的核苷酸序列富含嘌呤时，对应的互补链必然是富含嘧啶，它们形成了正常的DNA双链。
- 第三条是富含嘧啶的单链，且具有碱基互补性。在环境条件为酸性时，第三条链就会与双链生成了DNA三链结构。





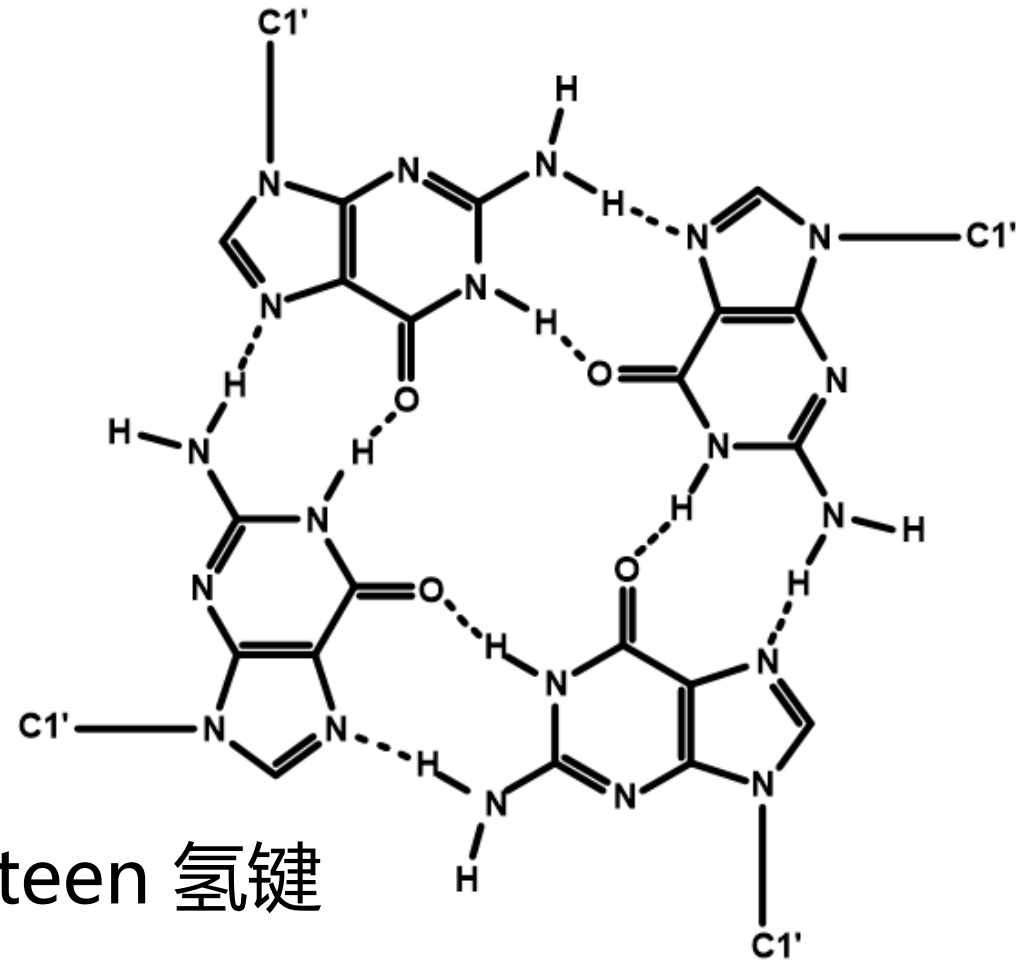
DNA的四链结构

- 人染色体的3'-端是被称为端粒的单链。
- 该单链富含G和T的重复序列，如 $(TTAGGG)_n$ 。
- 自身可以回折形成的四链结构。
- 作用: 稳定端粒的单链结构

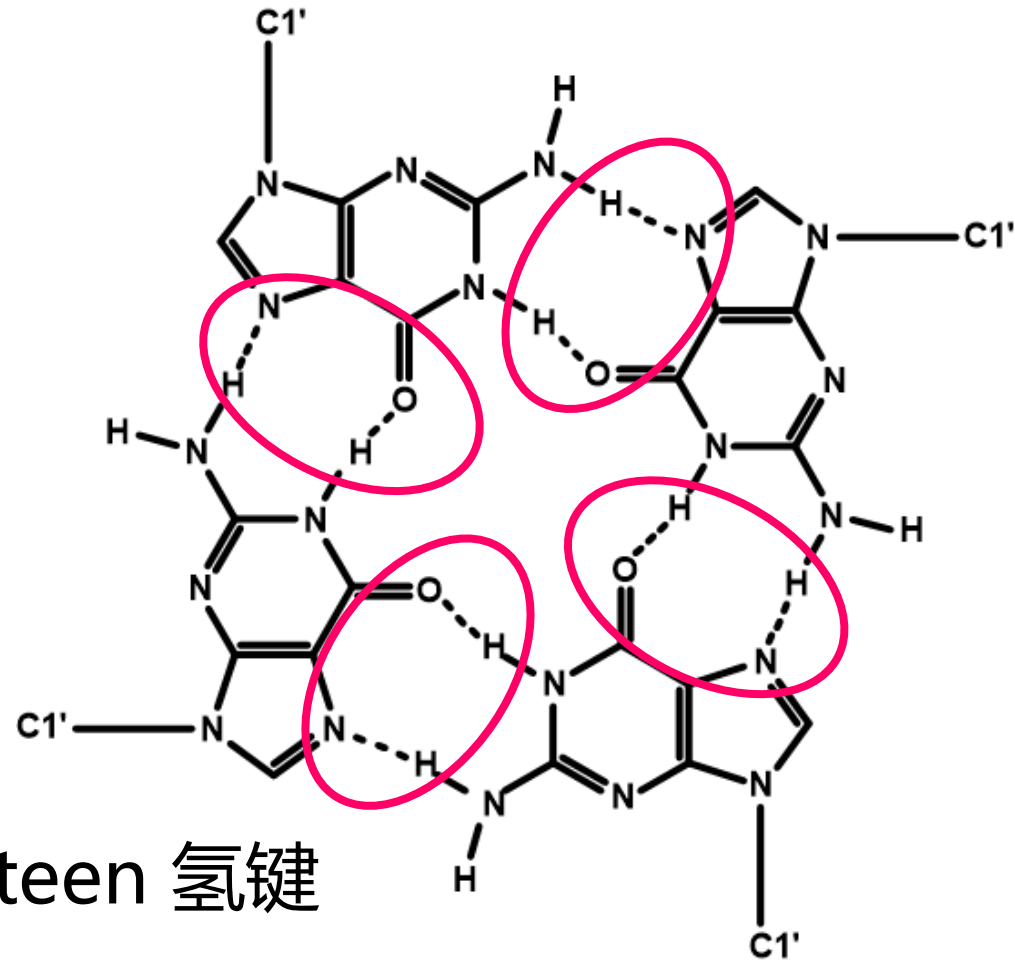


DNA的四链结构

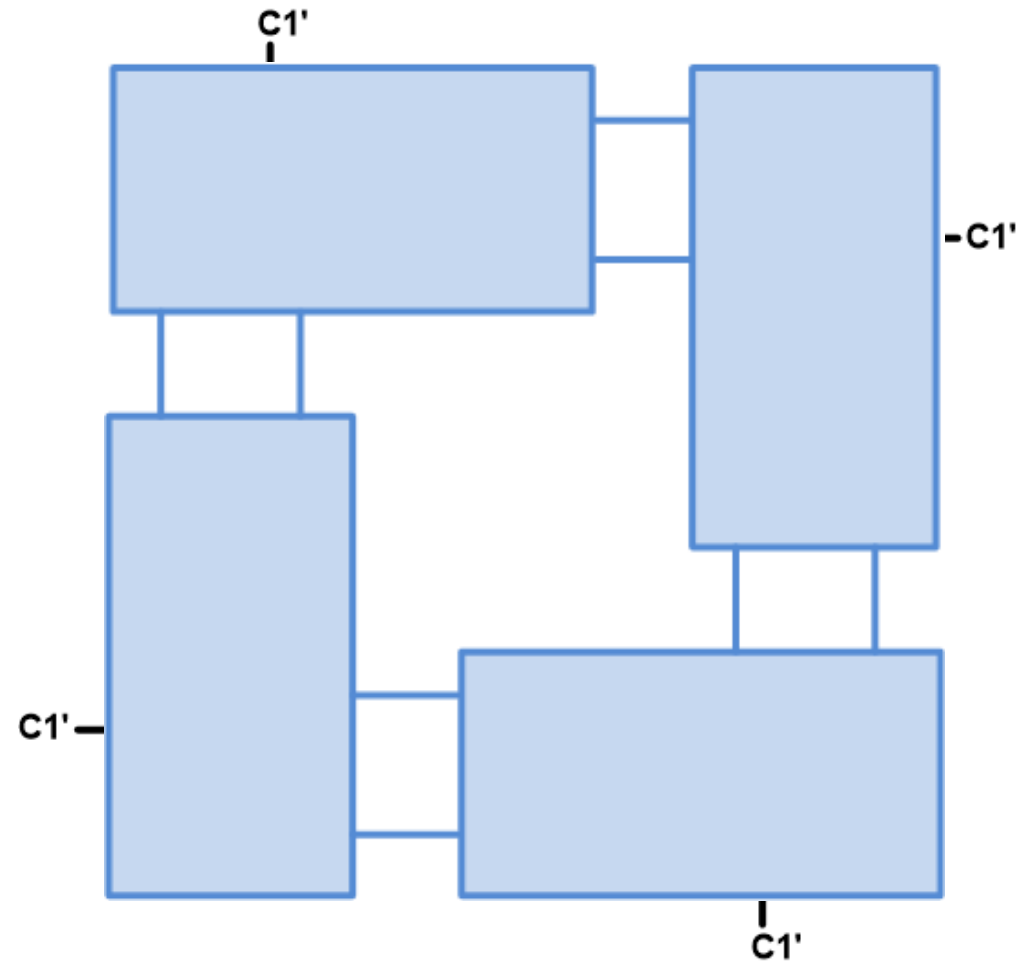
- 四个鸟嘌呤通过八对Hoogsteen氢键形成一个四联体平面。
- 富含鸟嘌呤的片段折叠后形成了多个四联体平面，彼此堆叠在一起，形成四链结构。



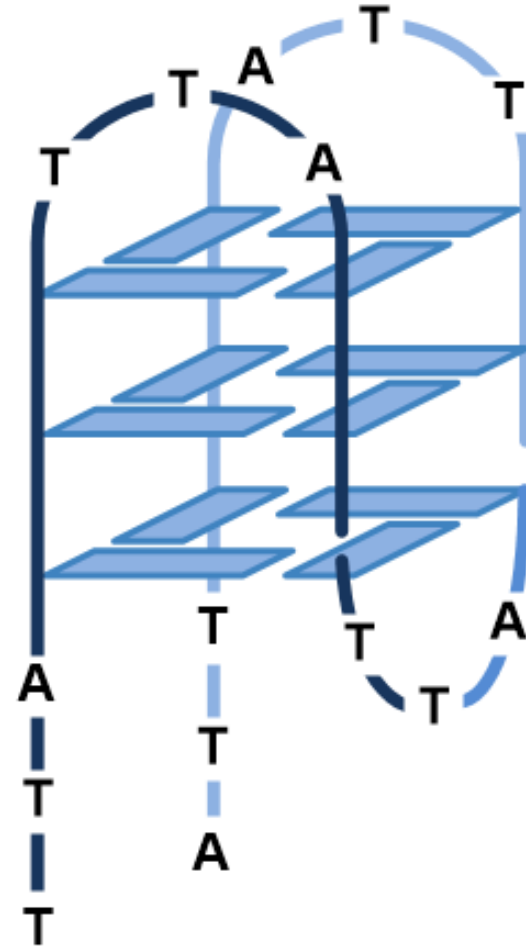
Hoogsteen 氢键



Hoogsteen 氢键



- 人端粒核苷酸序列
(TTAGGG)_n





二、DNA的高级结构是以超螺旋结构为基础的高度致密结构

- DNA双链的盘绕可以形成超螺旋结构。
- 当盘绕方向与DNA双螺旋方向相同时，超螺旋结构为正超螺旋；反之则为负超螺旋。
- 自然界中环状DNA双链是以负超螺旋形式存在的。
- 生物体可以通过不同的超螺旋结构调节其功能。



(一) 封闭环状DNA具有超螺旋结构

- 绝大部分原核生物的DNA是环状的双螺旋分子。
- 不同的DNA区域有不同的超螺旋结构，形成能够独立存在的超螺旋区。
- 每200碱基就有一个负超螺旋形成（大肠杆菌）。
- 负超螺旋结构：避免DNA双链之间的相互纠缠；有利于DNA双链的解链。



线粒体DNA

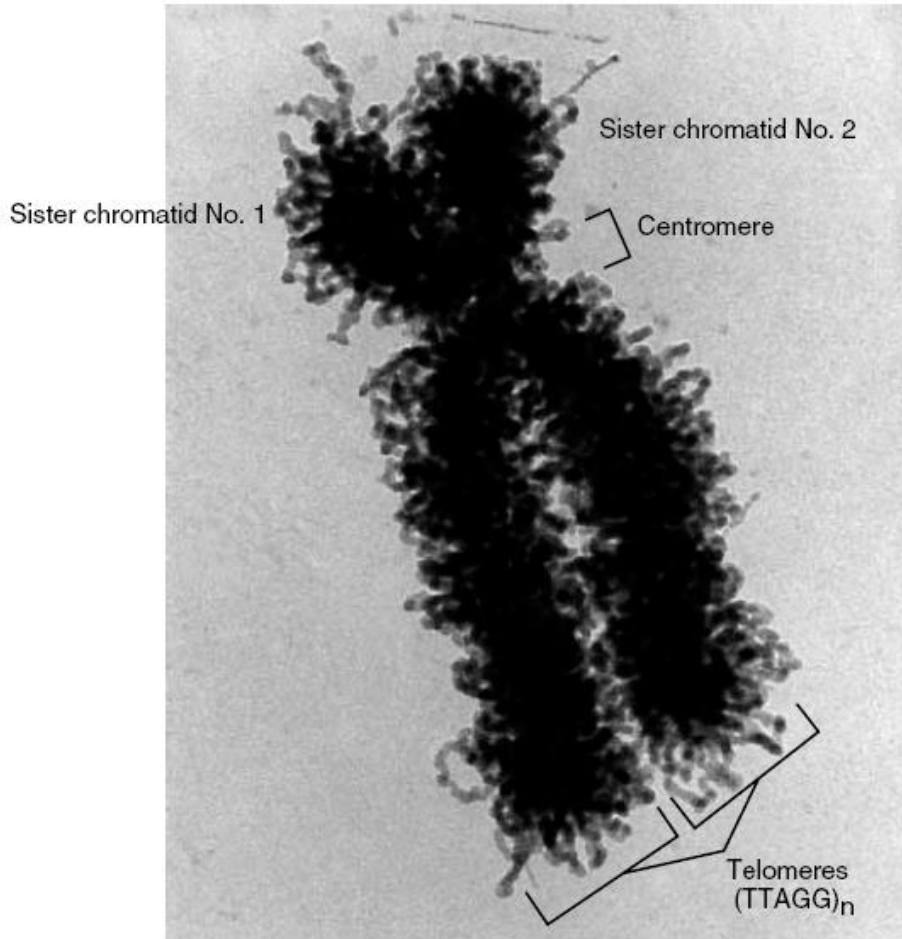
- 线粒体和叶绿素是真核细胞中含有核外遗传物质的细胞器。
- 线粒体DNA是真核细胞核以外的遗传物质。
- 线粒体DNA 具有封闭环状的超螺旋结构。



(二) 真核生物DNA被逐级有序地组装成高级结构

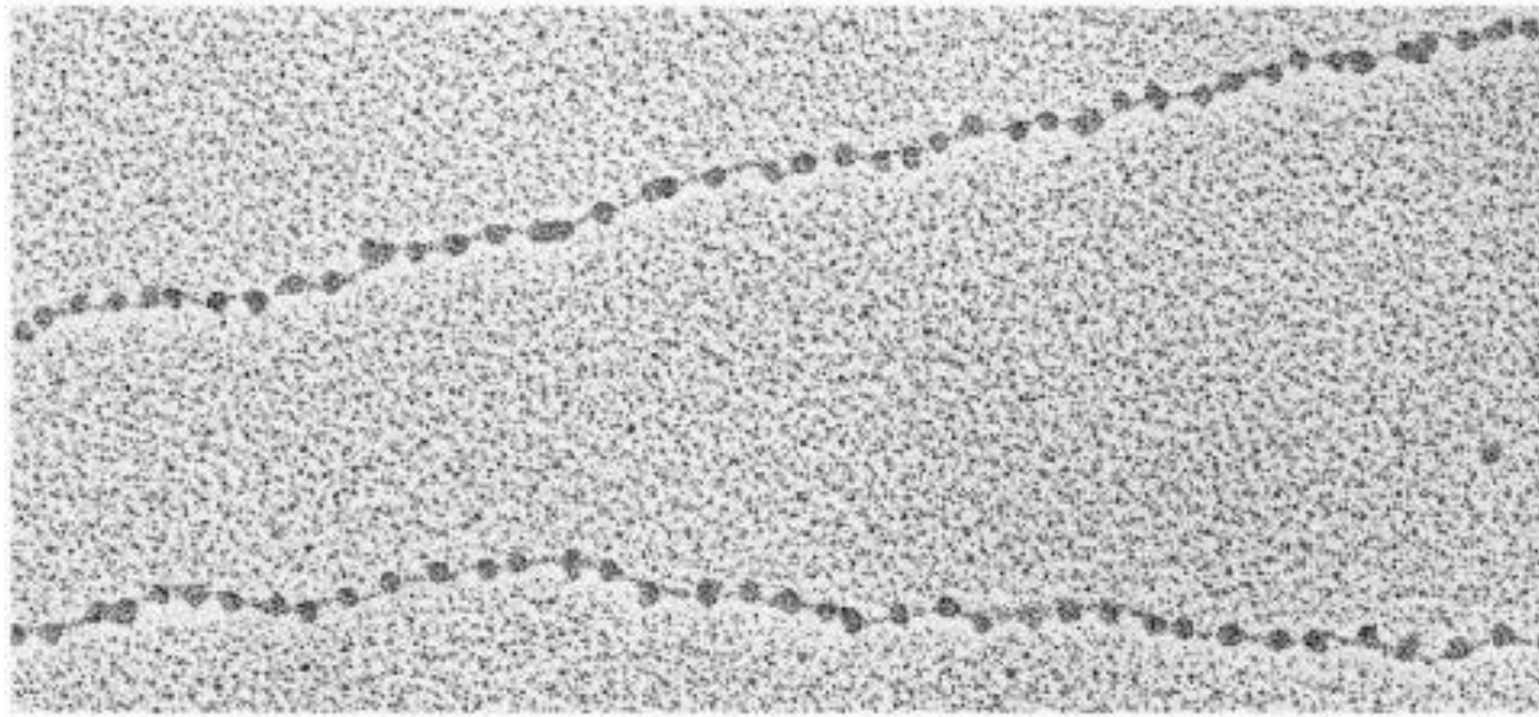
- 将1.7m米长的DNA双链组装在细胞核内，DNA双链需要进行一系列的盘绕、折叠和压缩。
- 在细胞周期的大部分时间里，DNA以松散的染色质(chromatin)形式存在；在细胞分裂期，则形成高度致密的染色体(chromosome)。

染色体的形态



- 23 对染色体
- 大小不一
- 具有高度致密和动态变化的特征

染色质的电子显微镜图像



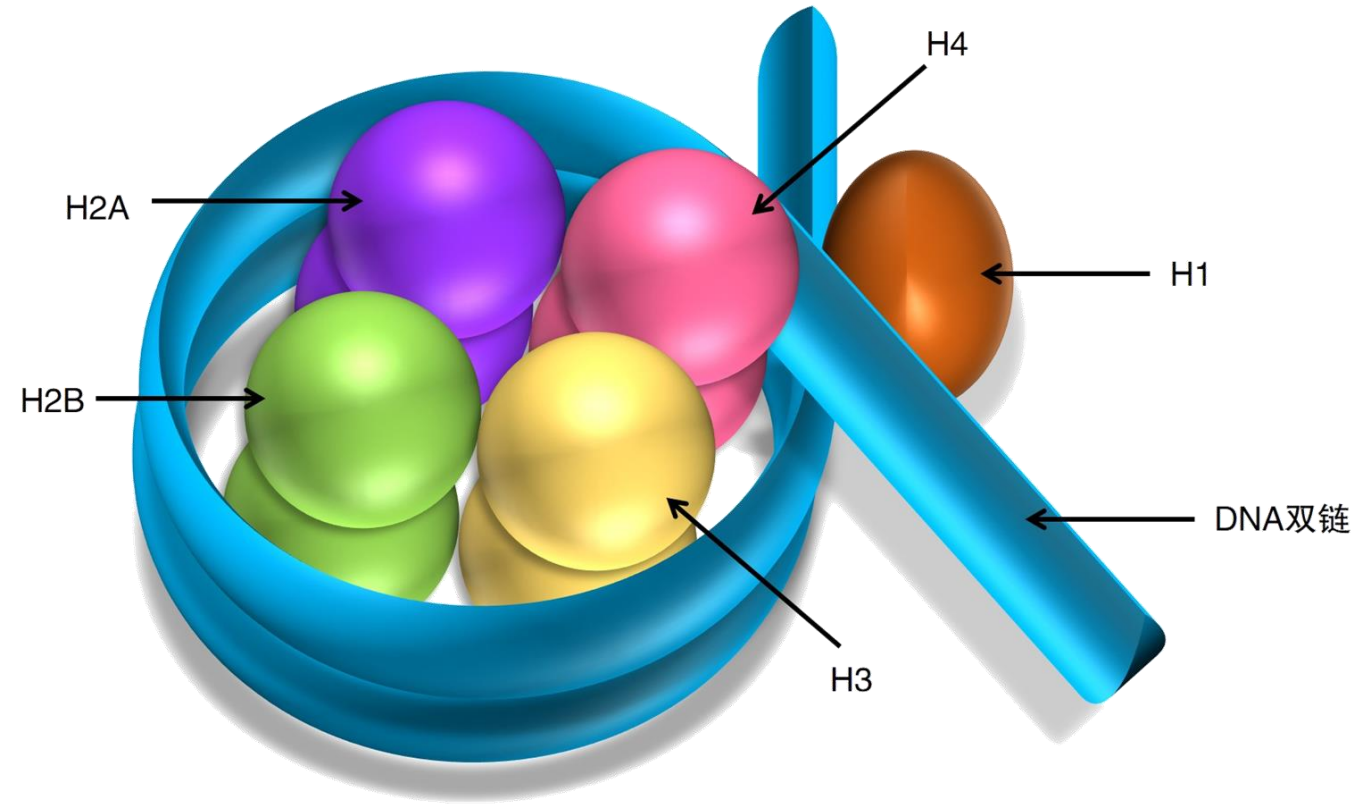
- 串珠样 (beads-on-a-string) 特征
- 以核小体 (nucleosome) 为基本单位

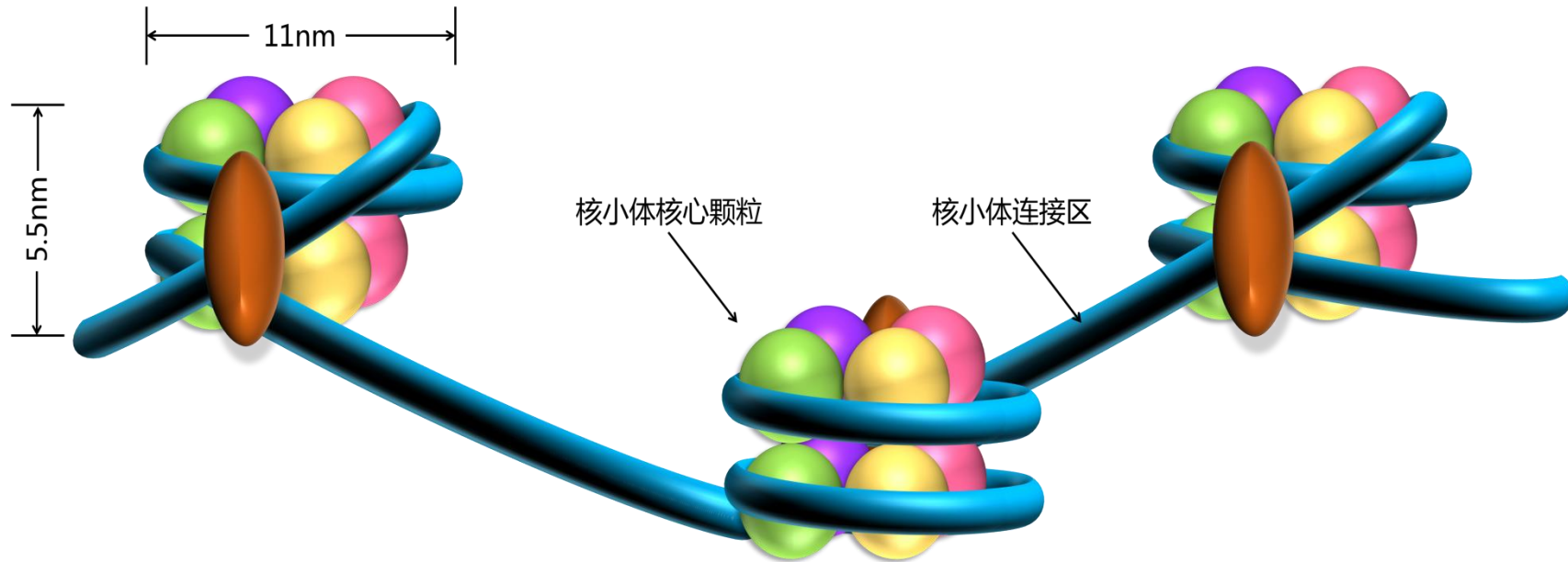


核小体的分子组成

- **蛋白质成分：** 富含Lys和Arg的碱性蛋白质
 - 组蛋白八聚体： H2A (x2), H2B (x2), H3 (x2), H4 (x2);
 - 组蛋白H1结合在DNA连接段与核小体的进出口处
- **DNA成分：** ~146 bp 盘绕在组蛋白八聚体 (~1.75圈) , ~50 bp 连接核小体

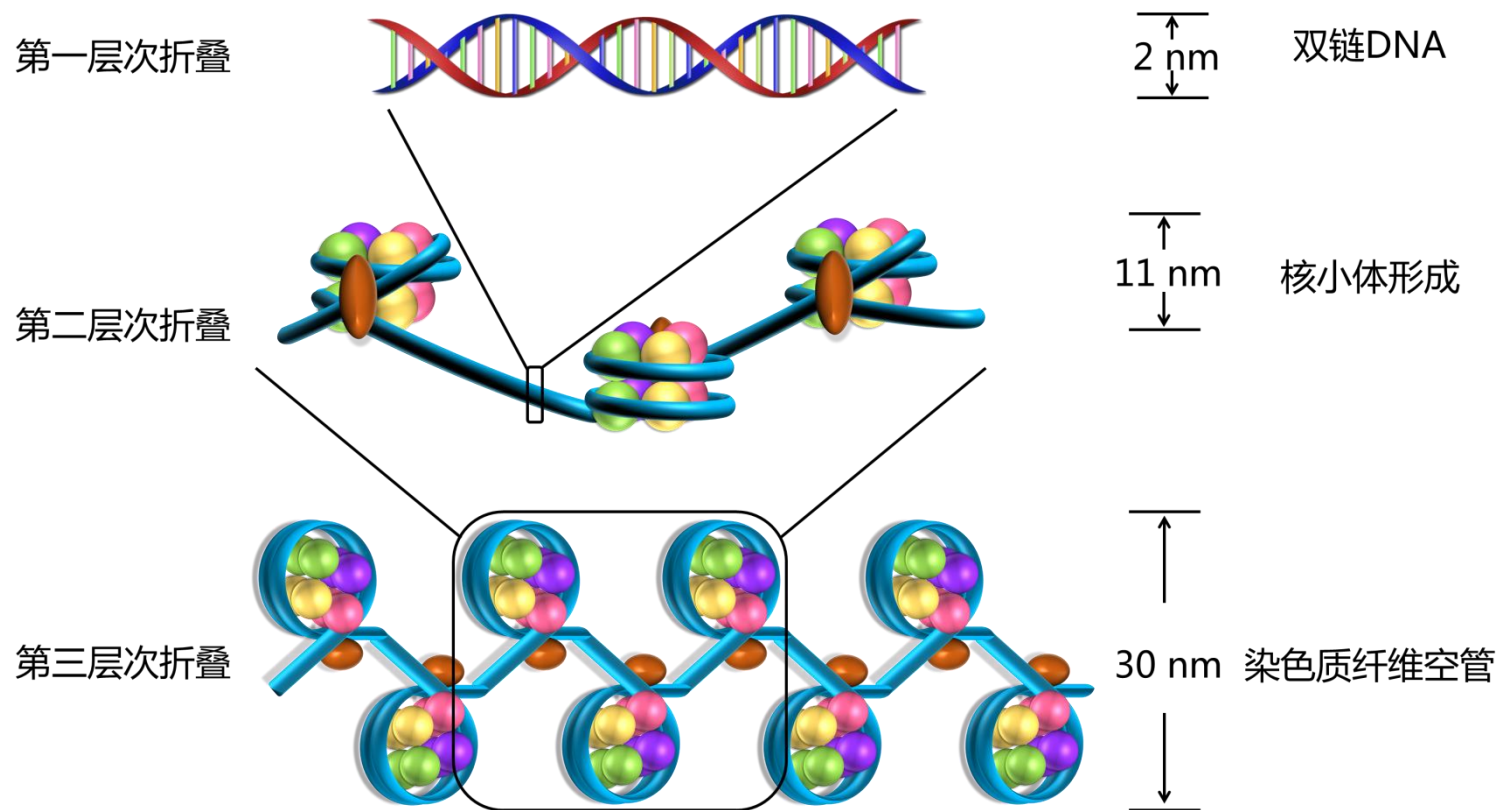
组蛋白八聚体



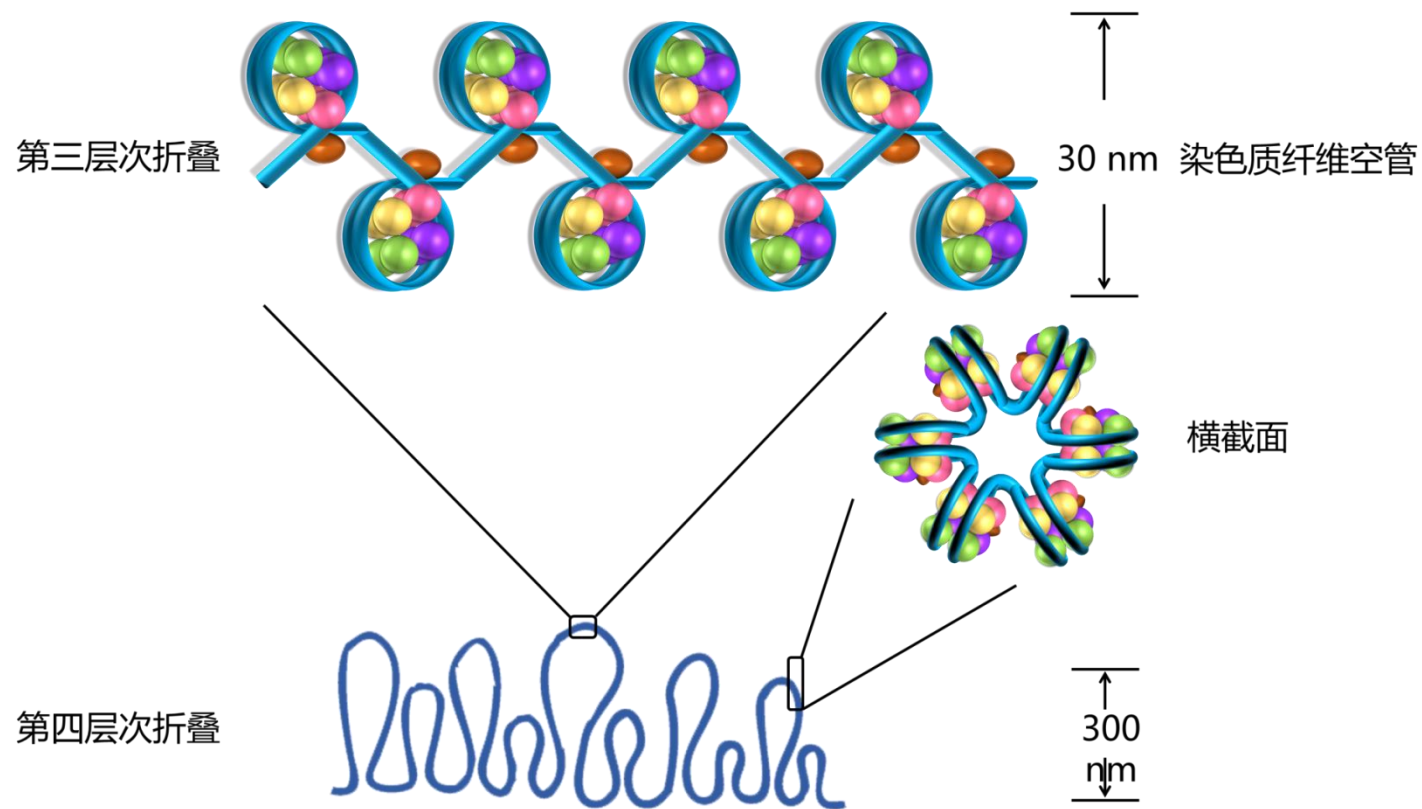


- 组蛋白 H1 结合在DNA连接段与核小体的进出口处。

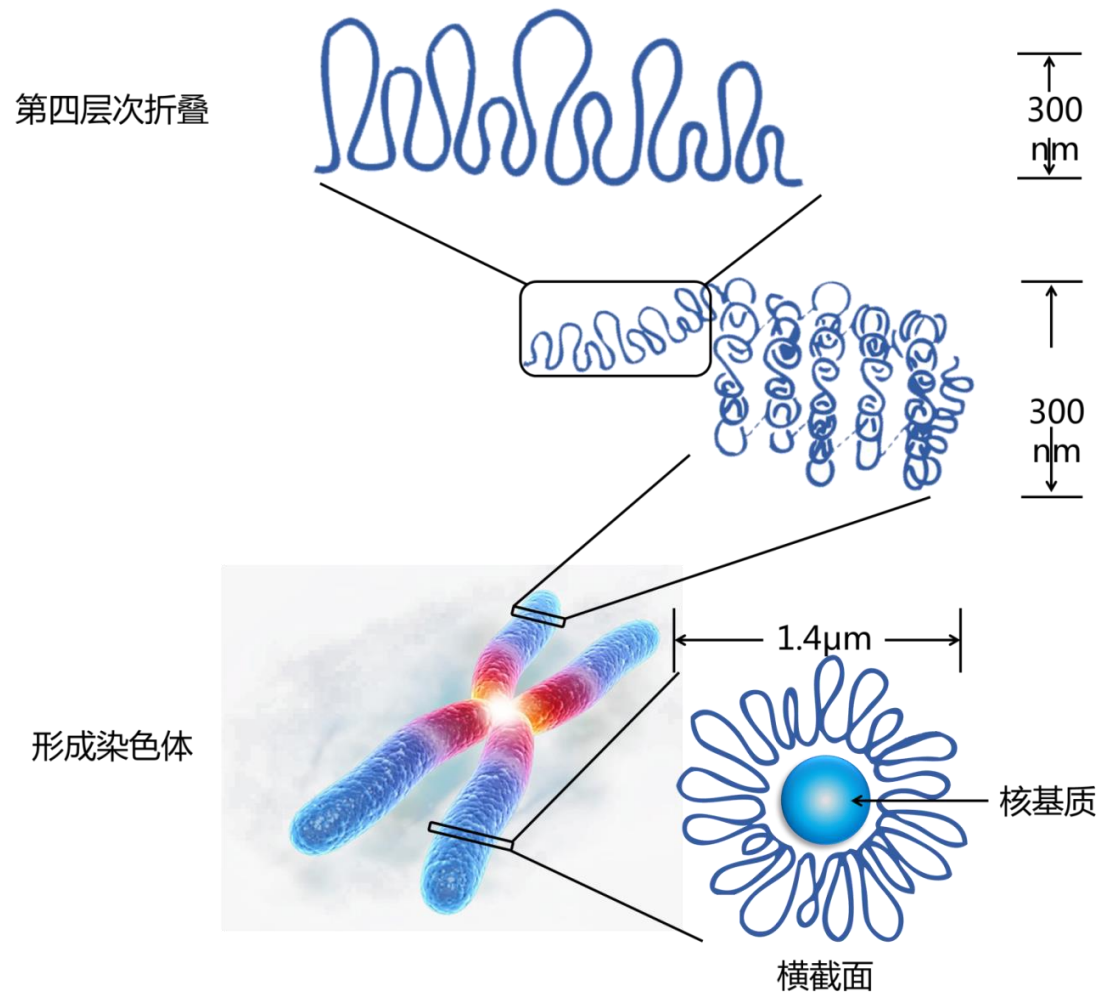
DNA组装



DNA组装



DNA组装





三、DNA是主要的遗传物质

- 生物体的遗传信息是以基因的形式存在的。
- 基因是编码RNA或多肽链的DNA片段，即DNA中一段特定的核苷酸序列。
- DNA利用四种碱基的不同排列编码了生物体的遗传信息，并通过复制的方式遗传给子代。



基因组

- 基因组是指包含在该生物的DNA（部分病毒除外）中的全部遗传信息，即一套染色体中的完整的核苷酸序列。
- 进化程度越高的生物体，其基因组越大越复杂。各种生物体基因组的大小、所包含的基因数量和种类都有所不同。
- 病毒颗粒的基因组可以是DNA，也可以是RNA。
- 病毒基因组的DNA和RNA可以是单链的，也可以是双链的。



DNA的生物学特征

- DNA是生物遗传信息的载体，为基因复制和转录提供了模板。它是生命遗传的物质基础，也是个体生命活动的信息基础。
- DNA具有高度稳定性的特点，用来保持生物体系遗传特征的相对稳定性。
- DNA又有高度可变性的特点，它可以发生各种重组和突变，适应环境的变迁，为自然选择提供机会。