

Chapter VIII Nucleotides and Nucleic Acids

学习目标

- 核苷酸和核酸的生物学功能
- 常见核苷酸的结构
- 双链DNA的结构
- 核糖核酸的结构
- DNA的变性与退火
- 核酸的化学性质；突变

核苷酸和核酸的功能

核酸的功能

核酸是用于以下功能的核苷酸聚合物：

- 遗传信息的储存 (DNA)
- 遗传信息的传递 (mRNA)
- 遗传信息的加工 (核酶)
- 蛋白质合成 (tRNA 和 rRNA)

核苷酸的功能

核苷酸也以单体形式用于细胞功能：

- 新陈代谢的能量 (ATP)
- 酶的辅因子 (NAD^+)
- 信号转导 (cAMP)

核苷与核苷酸

- 核苷酸 (Nucleotide)

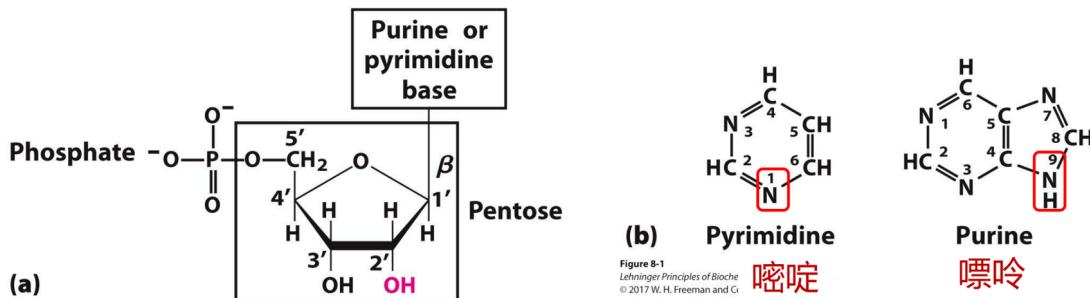
- 戊糖pentose +
- 磷酸基团phosphate +
- 含氮碱基nitrogenous base

• 核苷 (Nucleoside)

- 戊糖pentose +
- 含氮碱基nitrogenous base

• 含氮碱基:

- 嘌呤 (Purine)
- 嘧啶 (Pyrimidine)



磷酸基团

- 中性pH下带负电
- 通常与核苷的5'号位相连，可以连1-3个
- 若与其他位置的碳相连可能有特殊的作用

核糖

- 在溶液中，游离的核糖以直链醛糖形式和环状β-呋喃糖 (β-furanose) 形式处于平衡状态。
- RNA中只含有环状的 β-D-呋喃核糖 (β-D-ribofuranose)。
- DNA中只含有 β-2'-脱氧-D-呋喃核糖 (β-2'-deoxy-D-ribofuranose)。

核糖的形态

- 糖环有四种褶皱形态
- 在所有情况下，五个原子中的四个几乎在一个平面上
 - 根据第五个原子 (C-2'或C-3') 相对于C-5'原子位于平面的位置，分为：
 - 同侧 (endo)
 - 反侧 (exo)

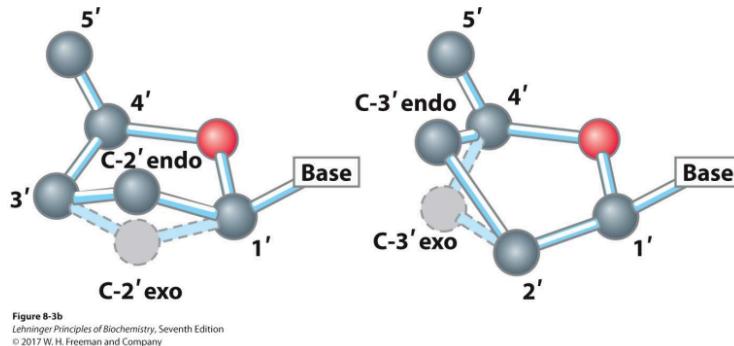


Figure 8-3b
Lelinger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

含氮碱基

- 嘧啶为六元环，嘌呤为六元环并五元环
- 平面结构，有芳香性
- 嘧啶与嘌呤之间可以形成氢键

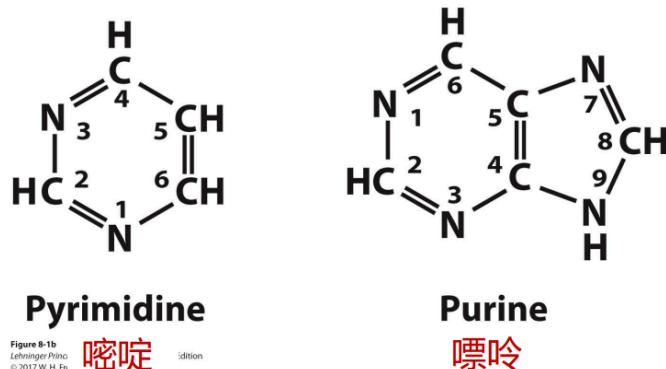


Figure 8-1b
Lelinger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

核酸的主要碱基

- 同时存在于DNA和RNA:
 - 胞嘧啶 (Cytosine)
 - 腺嘌呤 (Adenine)
 - 鸟嘌呤 (Guanine)
- DNA独有:
 - 胸腺嘧啶 (Thymine)
- RNA独有:
 - 尿嘧啶 (Uracil)
- 在pH=7时呈中性

β -N-Glycosidic Bond (糖苷键)

- 在核苷酸中，戊糖环通过一个 β -N-糖苷键连接到含氮碱基上。
- 该键形成于糖的异头碳 (C-1') 和碱基的特定氮原子之间:
 - 嘧啶: 连接到 N-1 位。
 - 嘌呤: 连接到 N-9 位。

- 与磷酸同侧，均是 β 构象
- 非常稳定，不易水解（尤其是嘧啶）

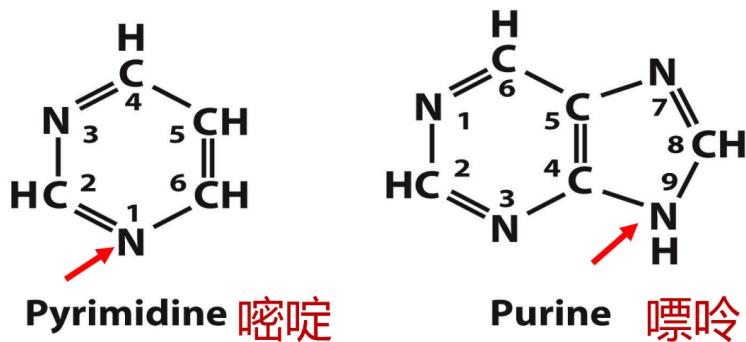


Figure 8-1b
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

N-糖苷键的旋转

- 围绕 $1'C—N$ 糖苷键的旋转是相对自由的。
- 由此产生两种构象：
 - syn构象 (顺式)**: 碱基在戊糖环的上方。
 - anti构象 (反式)**: 碱基远离戊糖环。
- 嘧啶只采取 $anti$ 构象。
- 嘌呤可以采取 syn 或 $anti$ 构象。
- 在标准的B型DNA中，所有碱基都处于 $anti$ 构象。

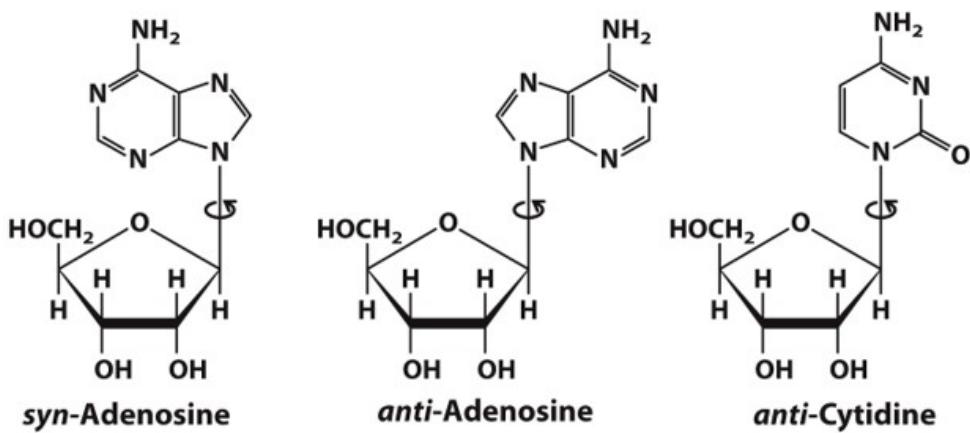
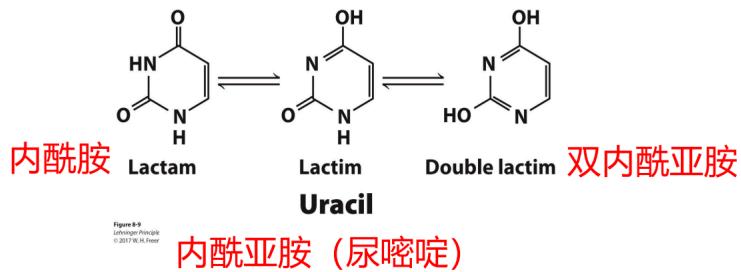


Figure 8-16b
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

互变异构现象

- 碱基存在互变异构体 (**tautomers**)，即质子位置不同的结构异构体。
- 常见的互变异构形式包括酮-烯醇式和内酰胺-内酰亚胺式 (**lactam-lactim**)。
- 在pH 7.0时，内酰胺 (**lactam**) 形式是主要的。



核苷酸的检测

- 核苷酸在UV照射下有吸收峰，一般采用260纳米的波长检测
- 核碱基的激发态能通过**无辐射跃迁 (radiationless transitions)** 快速衰减，这为遗传物质提供了有效的**光保护作用 (photoprotection)**。

少数核苷酸

- 主要是一些化学修饰
- DNA中：
 - 5-甲基胞苷
 - N6-甲基腺苷
 - 5-羟甲基胞苷
- RNA中
 - 次黄嘌呤核苷（肌苷）存在于一些tRNA的摆动区域
 - 假尿嘧啶核苷 Ψ （糖苷键形成在 Ψ 的5号位C上）
- 假尿嘧啶核苷和尿嘧啶与核糖的连接点不同
 - 尿嘧啶：N-1
 - 假尿嘧啶核苷：C-5

多聚核苷酸 Polynucleotides

磷酸二酯键

- 核苷酸通过**磷酸二酯键 (phosphodiester linkages)** 连接形成多核苷酸链。该键连接一个核苷酸的3'-羟基和下一个核苷酸的5'-磷酸基团。
- **带电骨架**：磷酸基团使得核酸骨架带负电。
- **稳定性**：
 - **RNA**骨架不稳定，在碱性条件下容易水解
 - 因为其2'-羟基可作为亲核试剂攻击邻近的磷酸二酯键。
 - **DNA**骨架相当稳定。
 - 因为其2'C上脱氧

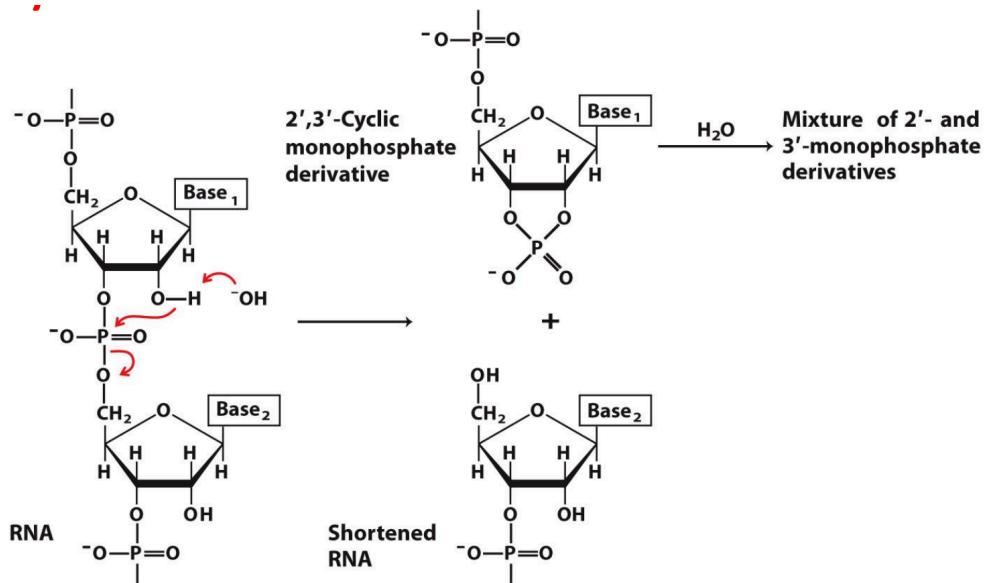


Figure 8-8
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W.H. Freeman and Company

- 方向性： 5'端->3'端
- A-T之间2个氢键， G-C之间3个氢键

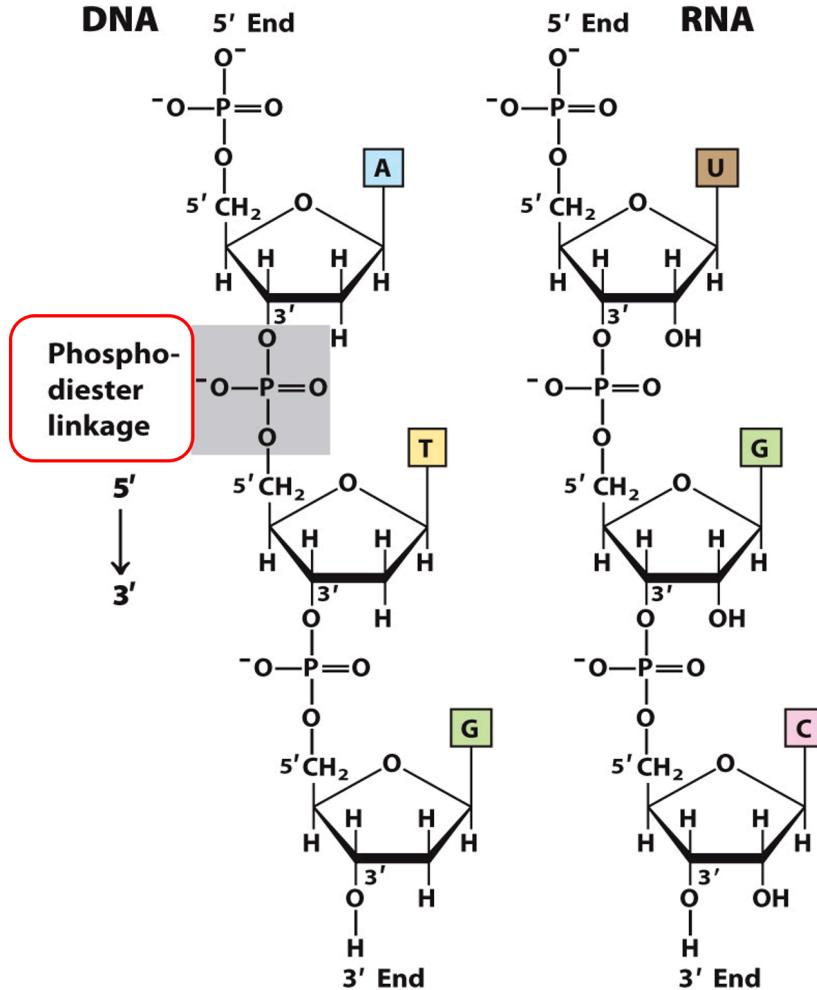
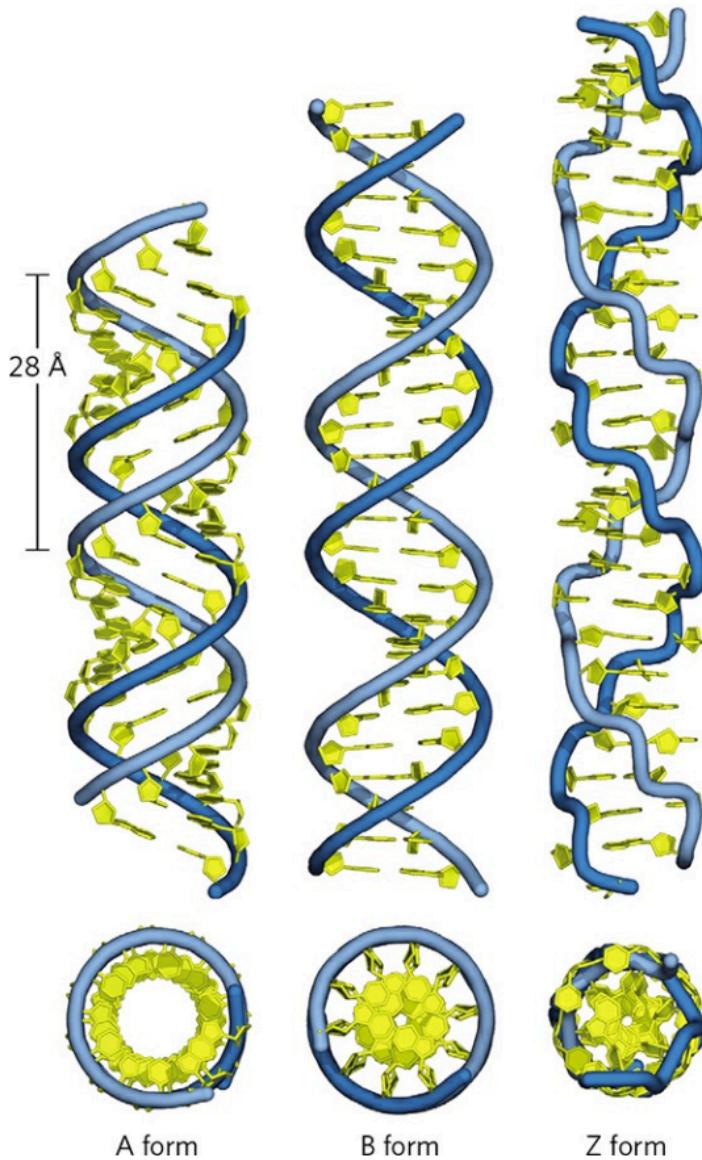


Figure 8-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W.H. Freeman and Company

DNA (B构象)

- 发现：沃森克里克，X射线晶体衍射
- **B型DNA (B-DNA)**: 是细胞内最常见的DNA构象，双螺旋结构，右手螺旋，每圈螺旋约有10.5个碱基对，螺距3.6nm
- 其他的DNA构象：
 - **A型**是右手螺旋，比B型更宽更短，在脱水条件下形成，螺距2.6nm
 - **Z型**是左手螺旋，骨架呈锯齿状，在特定序列（如GC交替序列）中可形成。



- DNA还可能形成三股（2嘧啶链+1嘌呤链）或四股螺旋
- 经典双链结构的两条链是互补配对、反向平行的

DNA 的变性 Denaturation

- **变性 (Denaturation):** 在高温或极端pH条件下，DNA双螺旋结构解开，氢键断裂，两条链分离。

- **退火 (Annealing)**: 当条件恢复正常时，互补的单链可以重新结合，恢复双螺旋结构。
- **熔解温度 (T_m)**: 是DNA变性程度达到一半时的温度。 T_m 受以下因素影响：
 - **GC含量**: GC含量越高， T_m 越高（因为G-C对有三个氢键）。
 - **DNA长度**: DNA越长， T_m 越高。
 - **pH与离子强度**: 盐浓度越高， T_m 越高。
- **应用**: DNA的变性和退火是**聚合酶链式反应 (PCR)** 和 **DNA杂交 (hybridization)** 技术的基础。
- DNA的变性并不统一，会存在部分变性的DNA
 - T_m 关系: 富AT区 < 富CG区

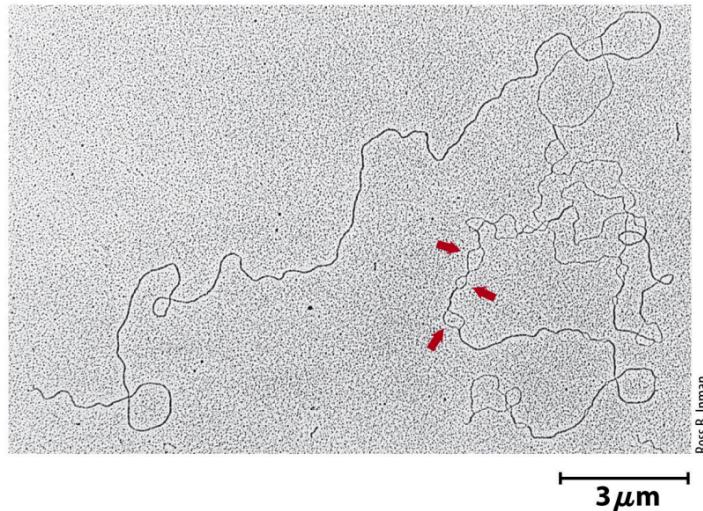


Figure 8-28
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

DNA突变 Mutagenesis

化学突变分子机制

- **脱氨基反应**: 最常见的C->U，虽然反应慢，但数量大，一个哺乳动物细胞中一天会发生100次
- **脱嘌呤反应**: N-糖苷键被水解，一个哺乳动物细胞中一天会丢失10000个嘌呤
- 化学修饰：鸟嘌呤羟基化、甲基化，在**线粒体DNA**中最容易发生
- 细胞有纠正这些化学修饰的机制

辐射诱导突变分子机制

- UV射线诱导嘧啶二聚化，(皮肤癌)
- X-Ray or γ -Ray 造成双螺旋解开、断裂
- 难以修复

RNA

mRNA

- 以DNA为模板合成的单链RNA
- 细菌的一条mRNA链可能编码了多个蛋白（多顺反子）

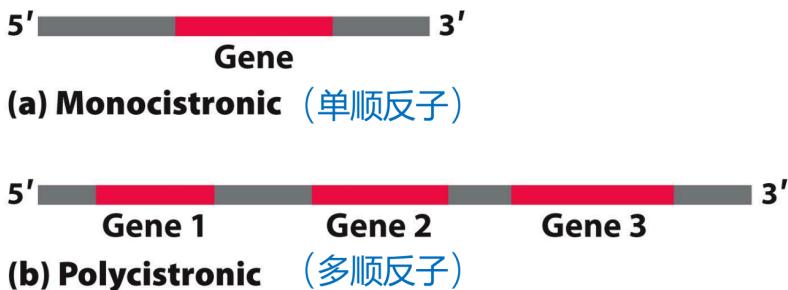


Figure 8-21
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

RNA的二级三级结构

- mRNA单链通常是右手螺旋
- 链内的回文序列可能形成发卡hairpin结构
- tRNA的二级结构是三叶草形，三级结构是倒L形
- 这些复杂结构主要由一些非典型的碱基配对造成

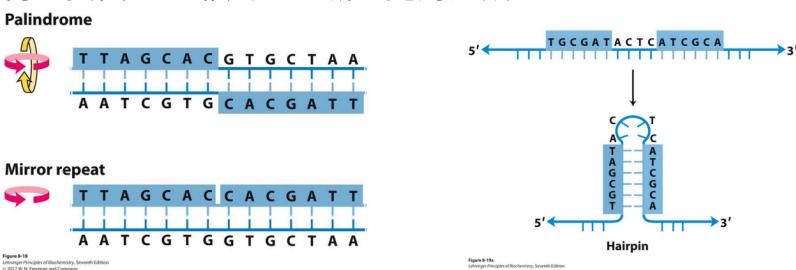


Figure 8-19a
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company

Figure 8-19b
Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition
© 2017 W. H. Freeman and Company