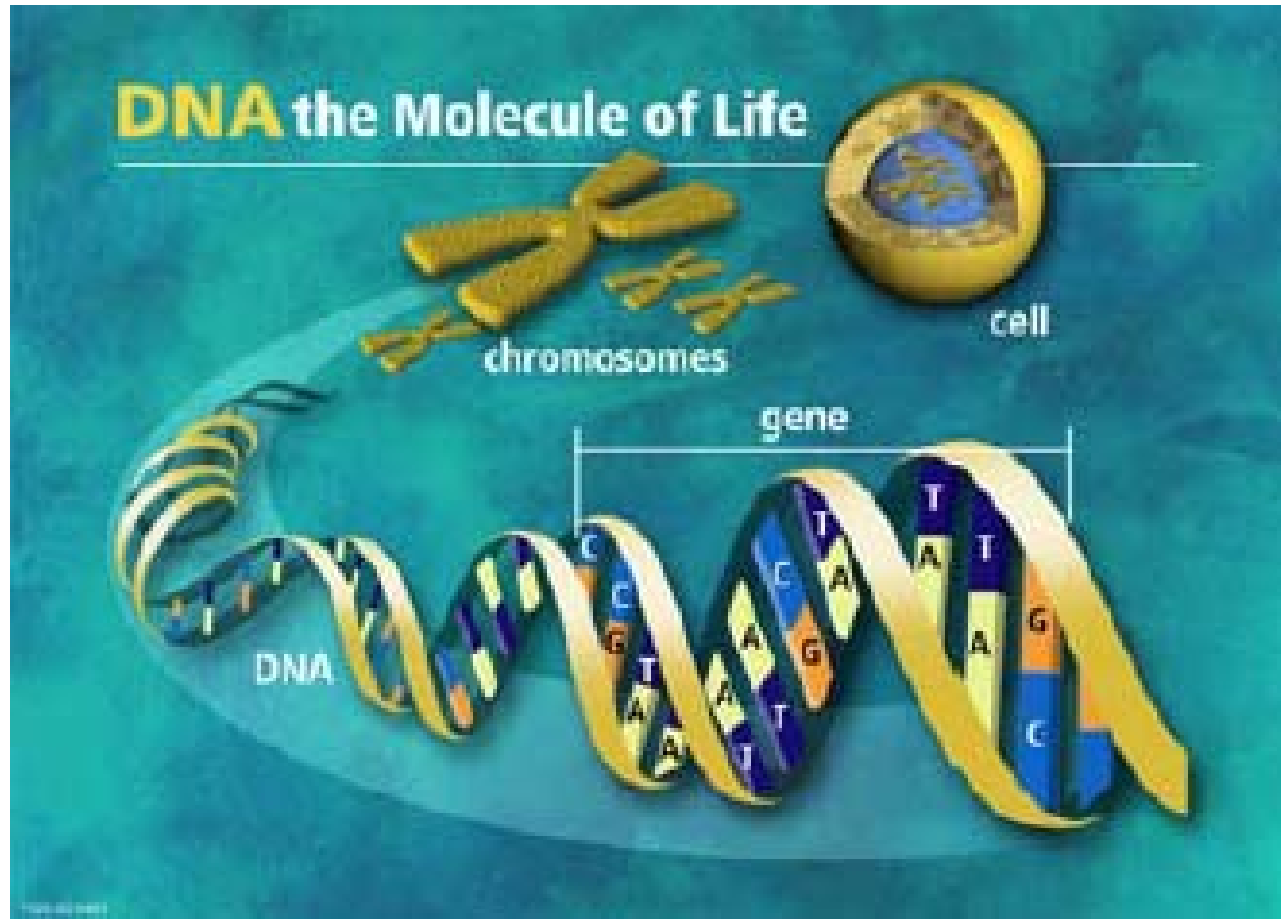


第二讲 染色体与DNA

主要内容:

- 1、染色体
- 2、**DNA**的结构
- 3、**DNA**的复制
- 4、原核和真核生物**DNA**的复制特点
- 5、DNA的修复
- 6、DNA的转座

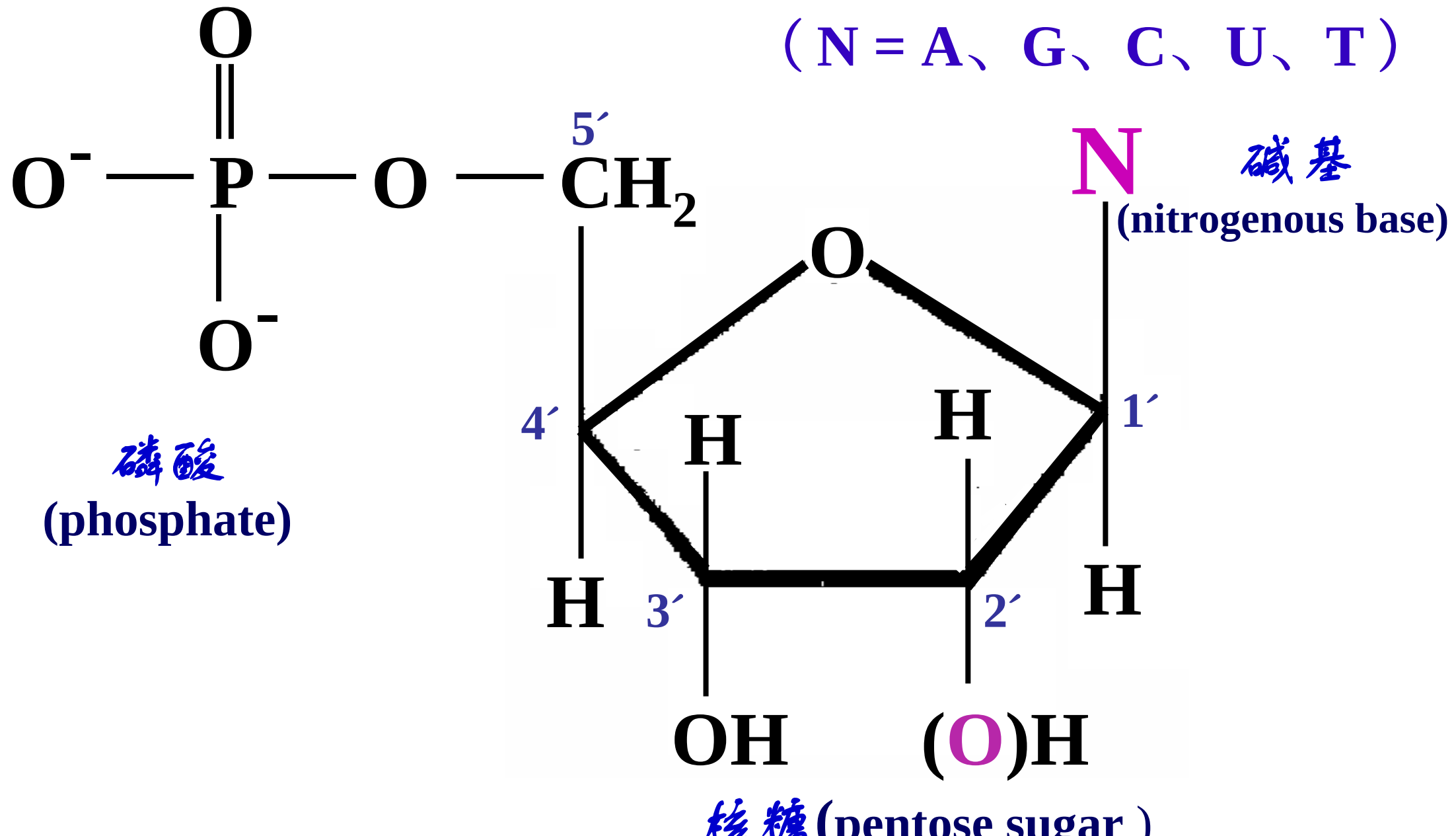
遗传物质的本质就是核酸



- DNA是细菌的遗传物质
- DNA是病毒的遗传物质
- DNA是动物细胞的遗传物质
- 某些病毒的遗传物质是RNA

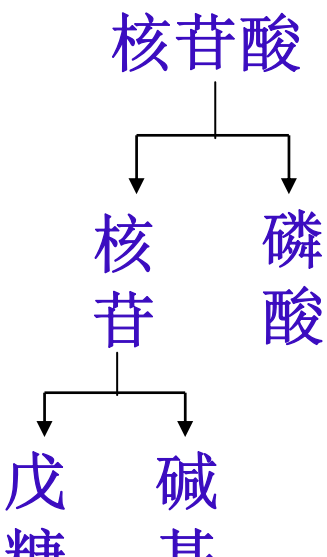
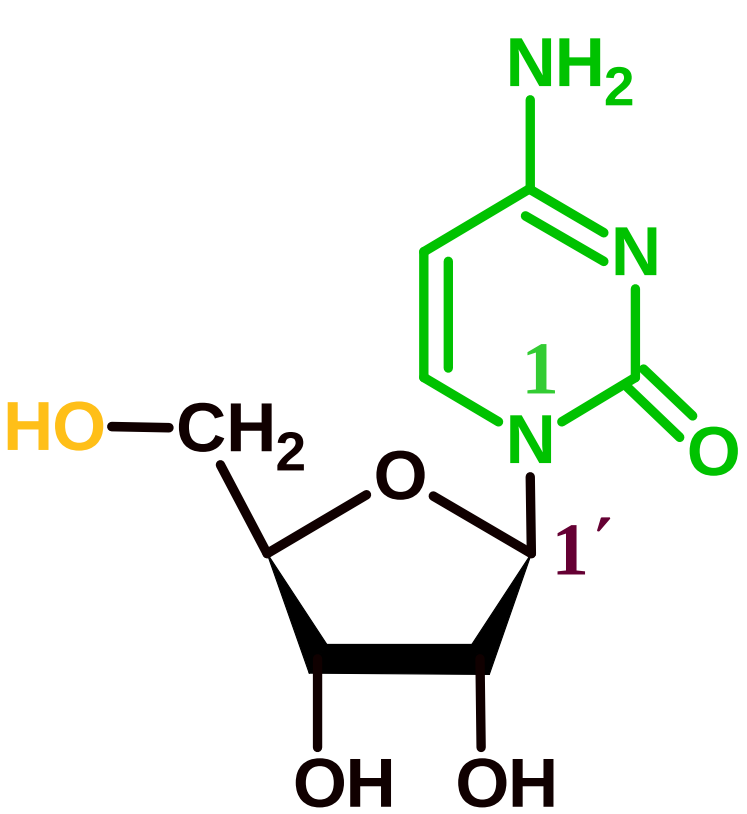
无论DNA或RNA，都是由许许多多**核苷酸**连接而成的生物大分子，而每个核苷酸又由**磷酸**、**核糖**和**碱基**3部分组成。

(N = A、G、C、U、T)



碱基和核糖(脱氧核糖)通过糖苷键连接形成核苷(脱氧核苷)

核苷(脱氧核苷)和磷酸以磷酸酯键连接形成核苷酸(脱氧核苷酸)



核苷酸共价连接在一起形成多聚核苷酸链

building blocks of DNA

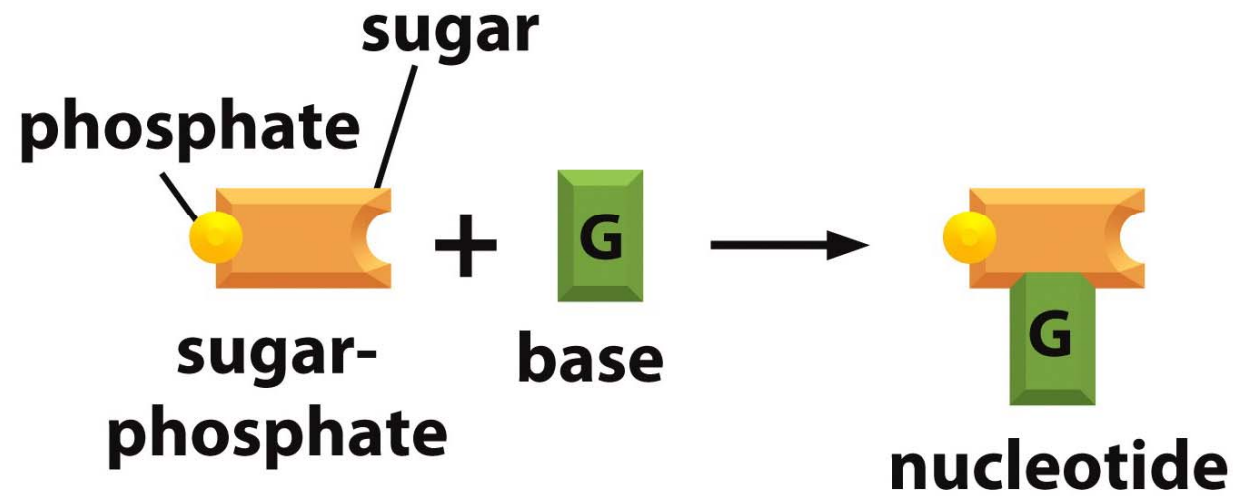
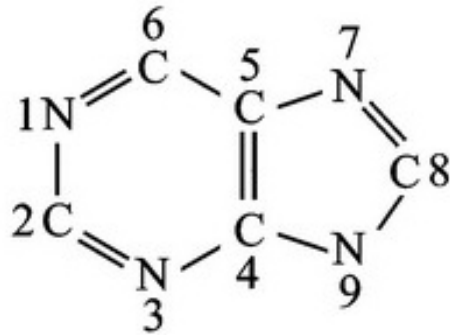


Figure 5-2a Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

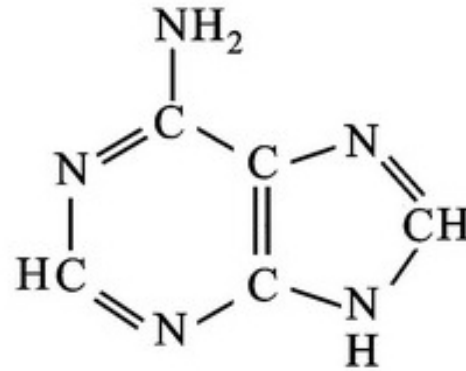
DNA strand



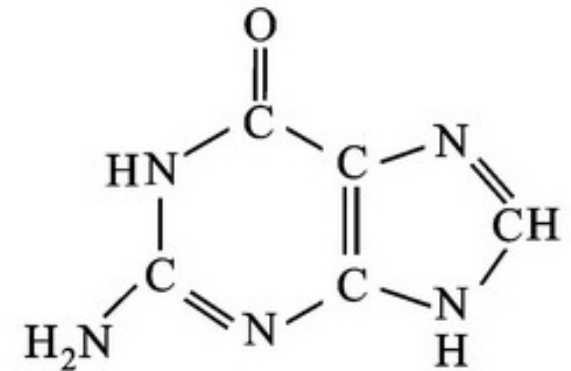
组成DNA和RNA分子的五种含氮碱基的结构式



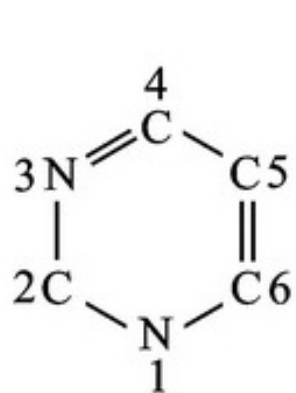
嘌呤



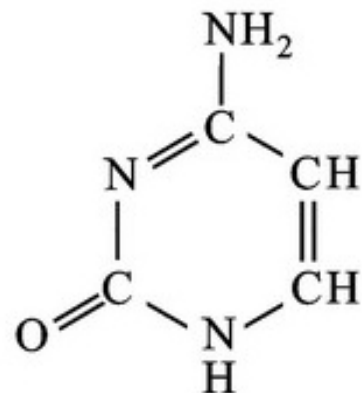
腺嘌呤



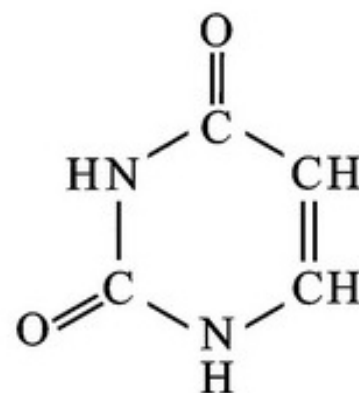
鸟嘌呤



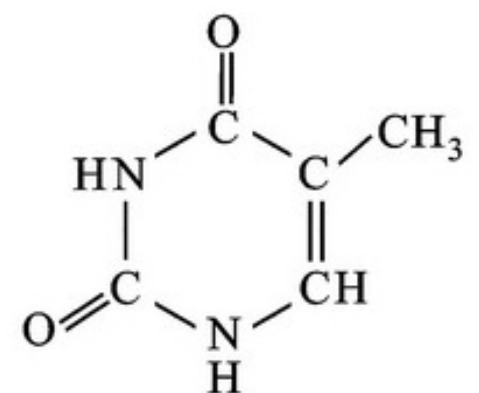
嘧啶



胞嘧啶

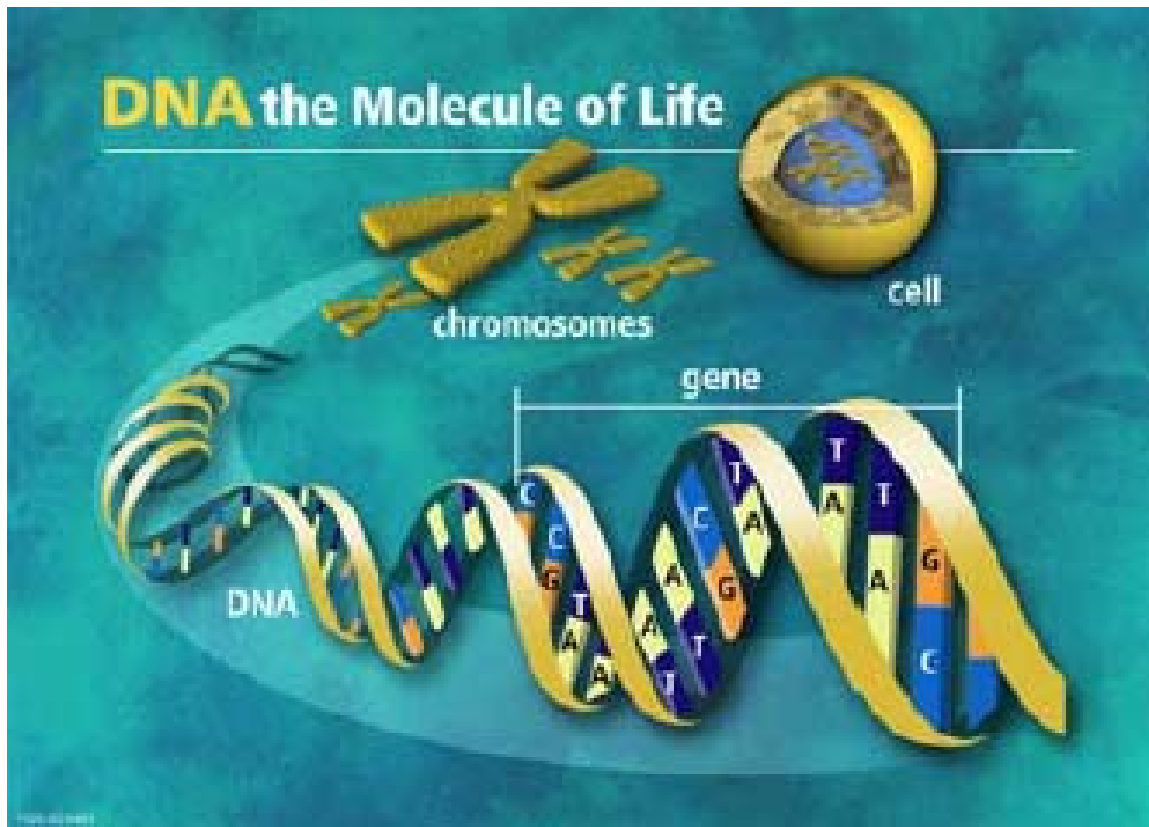


尿嘧啶



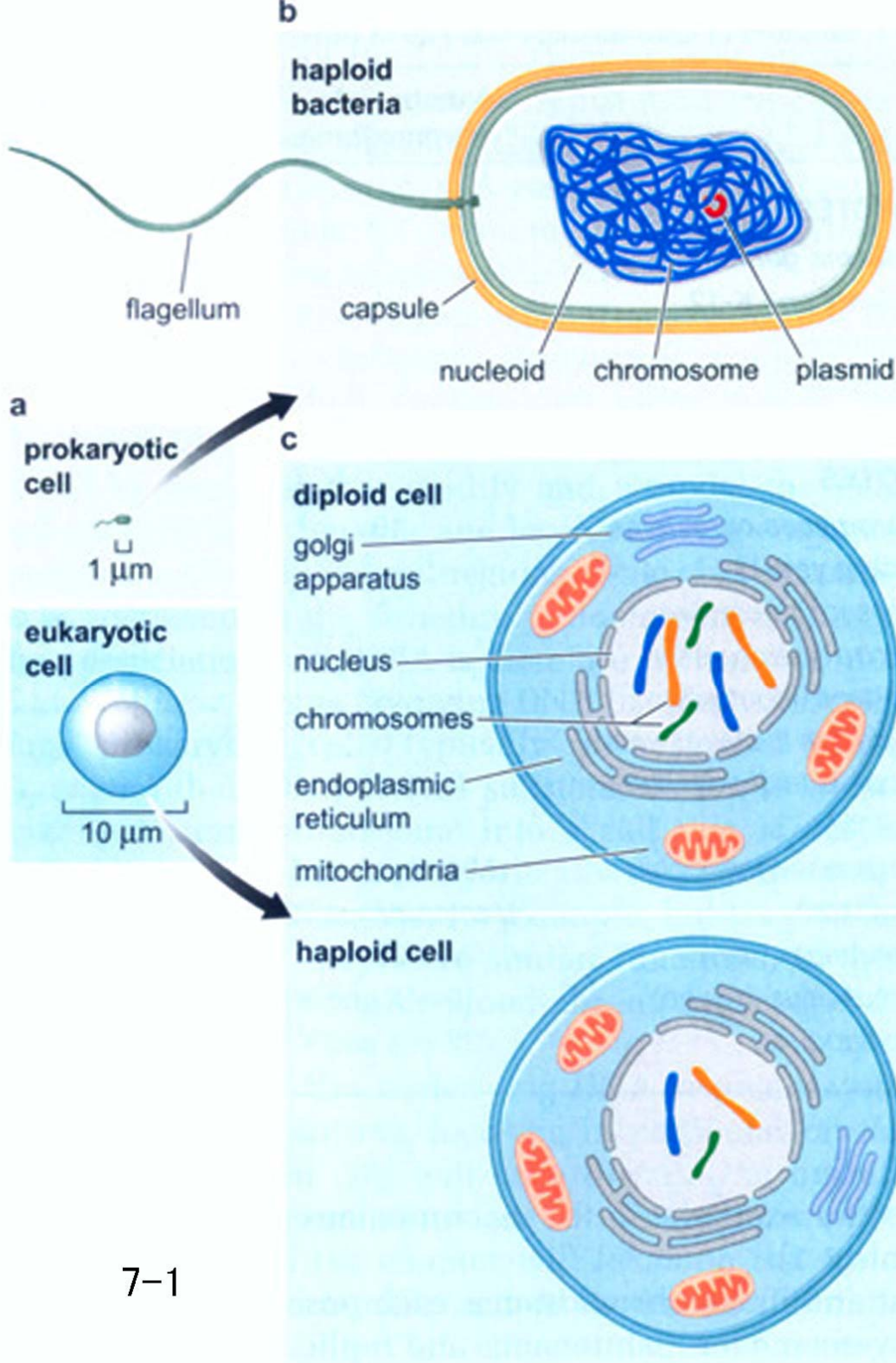
胸腺嘧啶

染色体—遗传物质的主要载体



染色体在遗传上起着主要作用,因为亲代能够将自己的遗传物质以**染色体** (**chromosome**) 的形式传给子代,保持了物种的稳定性和连续性。

原核与真核细胞 染色质的比较



原核细胞中:

DNA存在于称为**拟核(nucleoid)**的结构区。每个原核细胞一般只有一个染色体，每个染色体含一个双链环状**DNA**。

真核细胞中:

DNA主要集中在细胞核内，线粒体和叶绿体中均有各自的**DNA**。

基因组与生物体的复杂性

基因组(Genome)是由生物体内所有的染色体组成的

- Genome size: the length of DNA associated with one haploid complement of chromosomes
- Gene number: the number of genes included in a genome
- Gene density: the average number of genes per Mb of genomic DNA

500 genes

Extracellular (parasitic)
bacterium



1,500 genes

Free-living bacterium



5,000 genes

Unicellular eukaryote



13,000 genes

Multicellular eukaryote



25,000 genes

Higher plants



40,000 genes

Mammals



各类生物的最小基因数随 其复杂度而增加

TABLE 7-2 Comparison of the Gene Density in Different Organisms' Genomes

Species	Genome size (Mb)	Approximate number of genes*	Gene density (genes/Mb)*
PROKARYOTES (bacteria)			
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0.58	500	860
<i>Streptococcus pneumonia</i>	2.2	2,300	1,060
<i>Escherichia coli</i> K-12	4.6	4,400	950
<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	5.7	5,400	960
<i>Sinorhizobium meliloti</i>	6.7	6,200	930
EUKARYOTES (animals)			
Fungi			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	12	5,800	480
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	12	4,900	410
Protozoa			
<i>Tetrahymena thermophila</i>	220	> 20,000	> 90
Invertebrates			
<i>Caenorhabditis elegans</i>	97	19,000	200
<i>Drosophila melanogaster</i>	180	13,700	80
<i>Strongylocentrotus purpuratus</i>	845	~22,000	~26
<i>Locusta migratoria</i>	5,000	nd	nd
Vertebrates			
<i>Fugu rubripes</i>	365	> 31,000	> 85
<i>Homo sapiens</i>	2,900	27,000	9.3
<i>Mus musculus</i>	2,500	29,000	12
Plants			
<i>Arabidopsis thaliana</i>	125	25,500	200
<i>Oryza sativa</i> (rice)	430	> 45,000	> 100
<i>Zea mays</i>	2,200	> 45,000	> 20
<i>Fritillaria assyriaca</i> (tulip)	120,000	nd	nd

染色体的特征

作为遗传物质，染色体具有如下特征：

- ①分子结构相对稳定；
- ②能够自我复制，使亲子代之间保持连续性；
- ③能够指导蛋白质的合成，从而控制整个生命过程；
- ④能够产生可遗传的变异。

染色体包括：
DNA和**蛋白质**两大部分。

同一物种内每条染色体所带**DNA**的量是一定的，但不同染色体或不同物种之间变化很大。

真核细胞染色体的组成

由核酸和蛋白质组成：

- **DNA**
- 蛋白质
- **RNA** （尚未完成转录而仍与模板**DNA**相连接的，其含量不到**DNA**的**10%**）

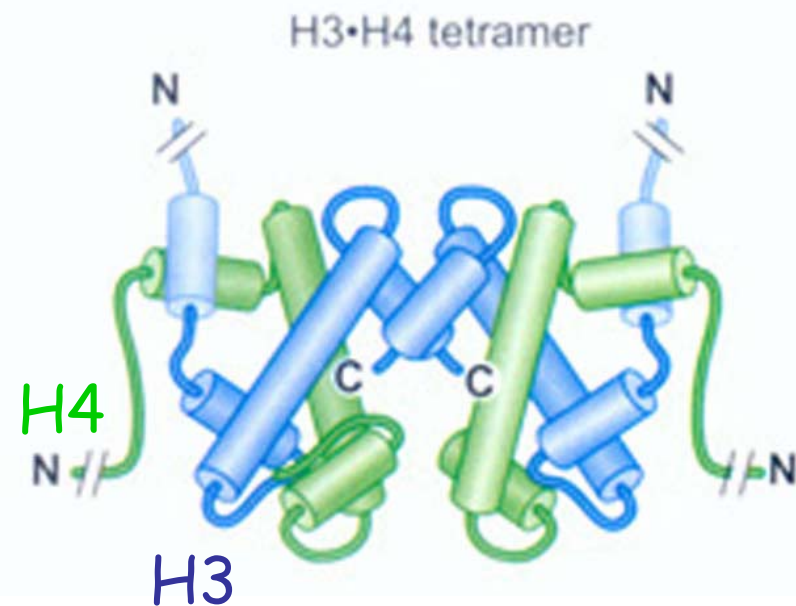
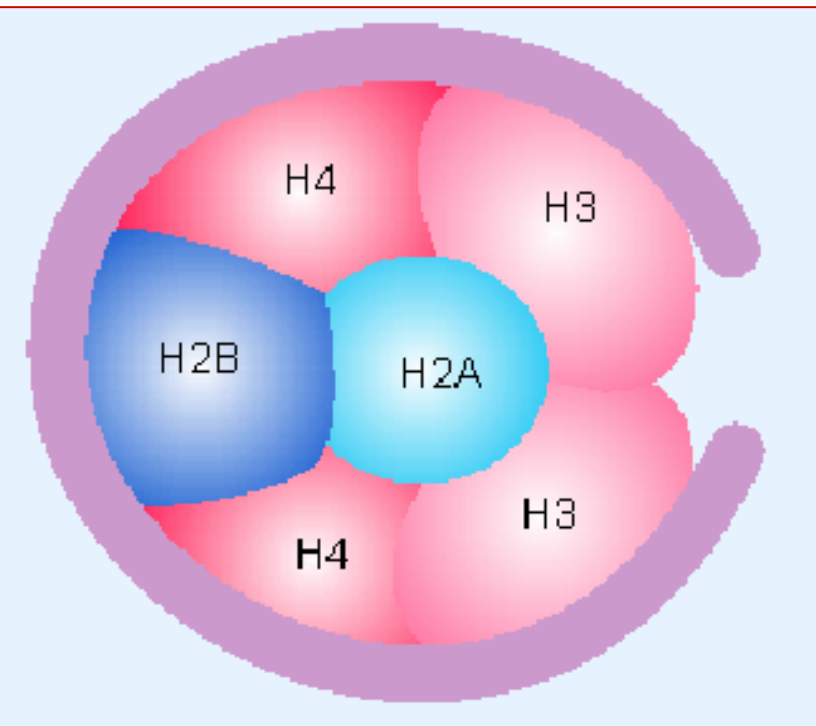
蛋白质

染色体蛋白主要分为组蛋白和非组蛋白两类。

Histones are conserved DNA-binding proteins of eukaryotes that form the nucleosome, the basic subunit of chromatin.

组蛋白

组蛋白是染色体的结构蛋白：
有H₁、H₂A、H₂B、H₃及H₄五种，
与DNA共同组成核小体。



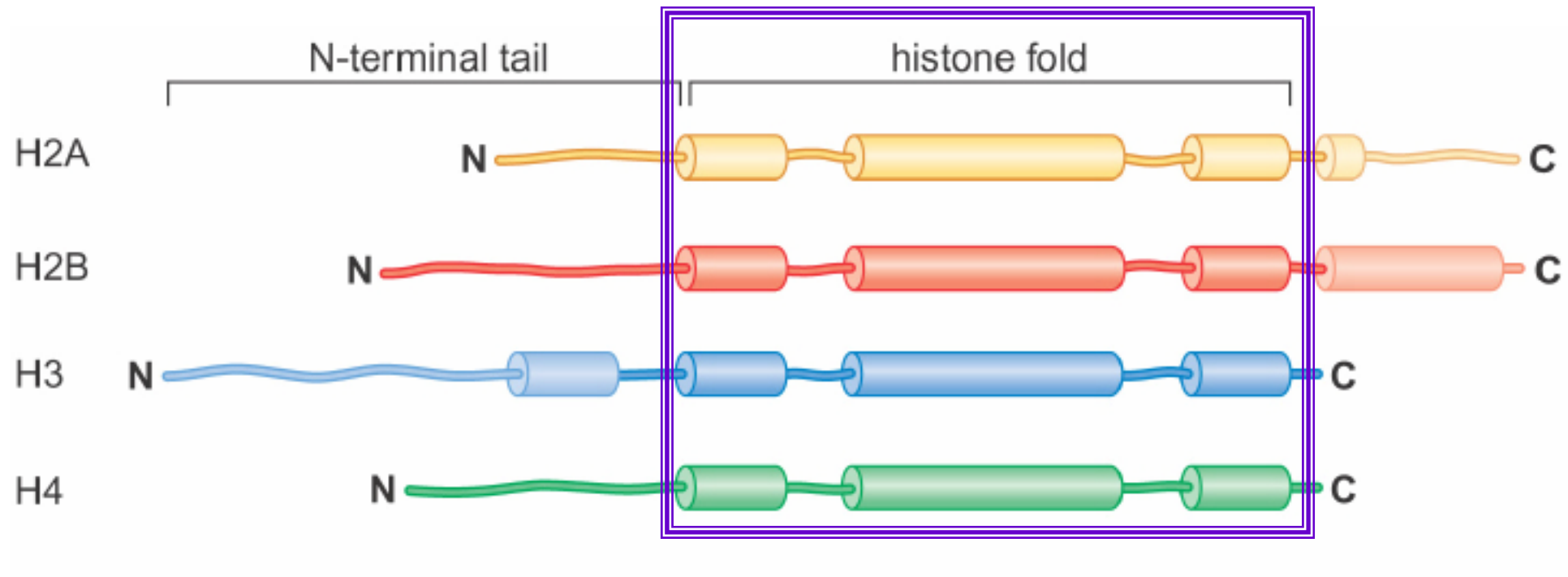
真核细胞染色体上的组蛋白成分分析

种类	相对分子质量	氨基酸数目	分离难易度	保守性	染色质中比例	染色质中位置
H ₁	21 000	223	易	不保守	0.5	接头
H ₂ A	14 500	129	较难	较保守	1	核心
H ₂ B	13 800	125	较难	较保守	1	核心
H ₃	15 300	135	最难	最保守	1	核心
H ₄	11 300	102	最难	最保守	1	核心

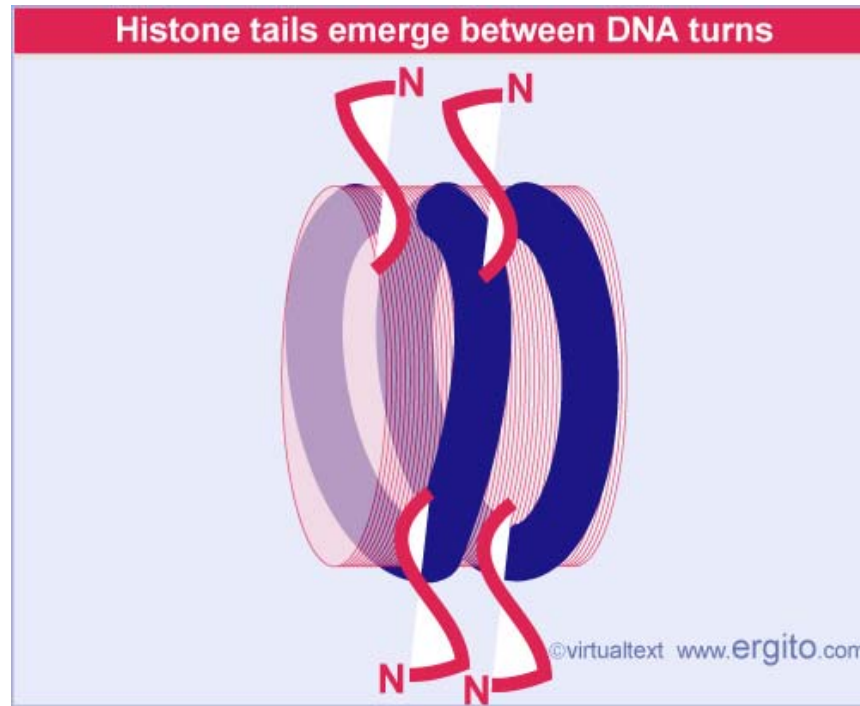
组蛋白的特性

- 进化上的极端保守性
- 无组织特异性
- 肽链上氨基酸分布的不对称性
碱性氨基酸分布在**N**端；疏水基团在**C**端
- 存在较普遍的修饰作用
甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化等

The core histones share a common structural fold

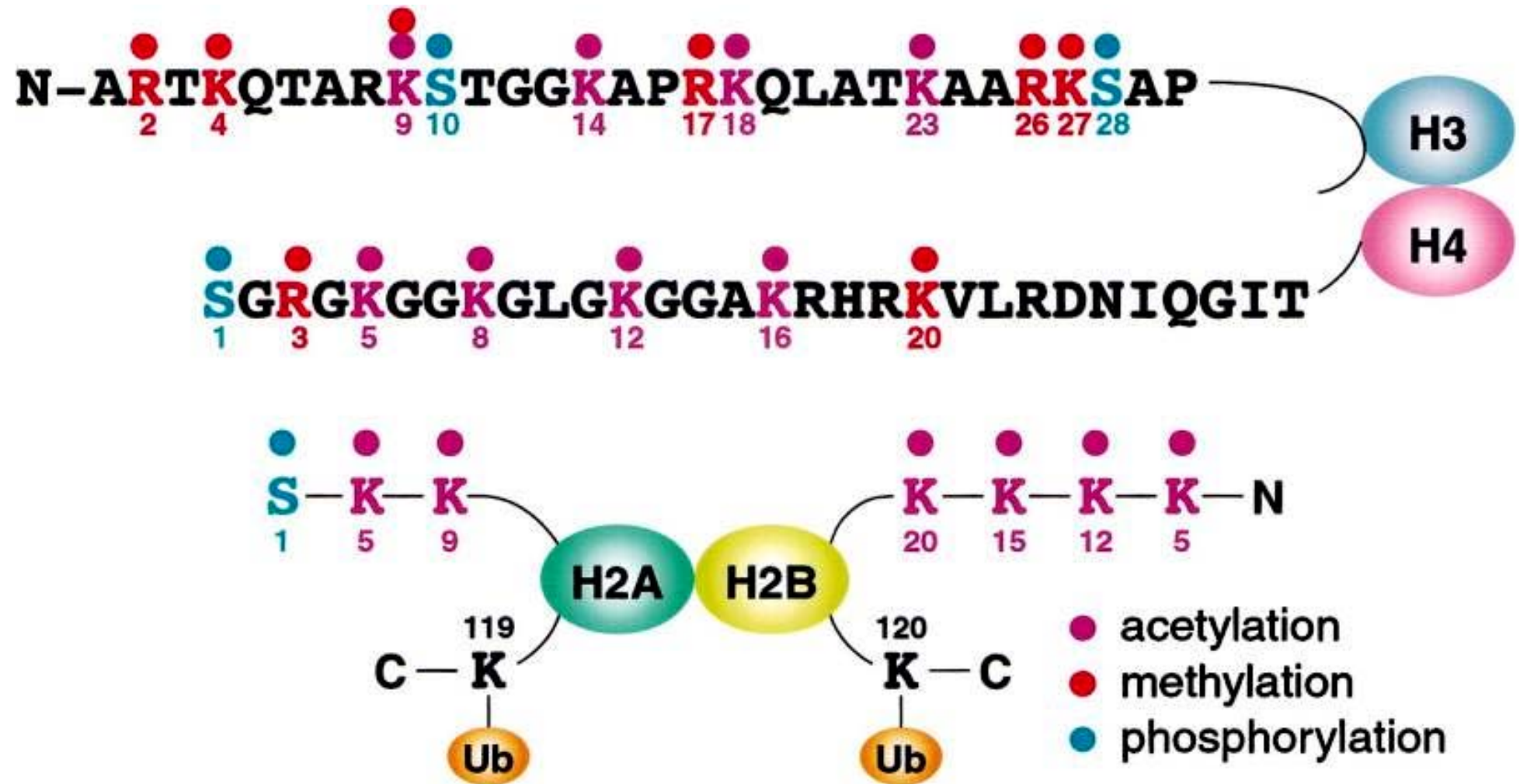


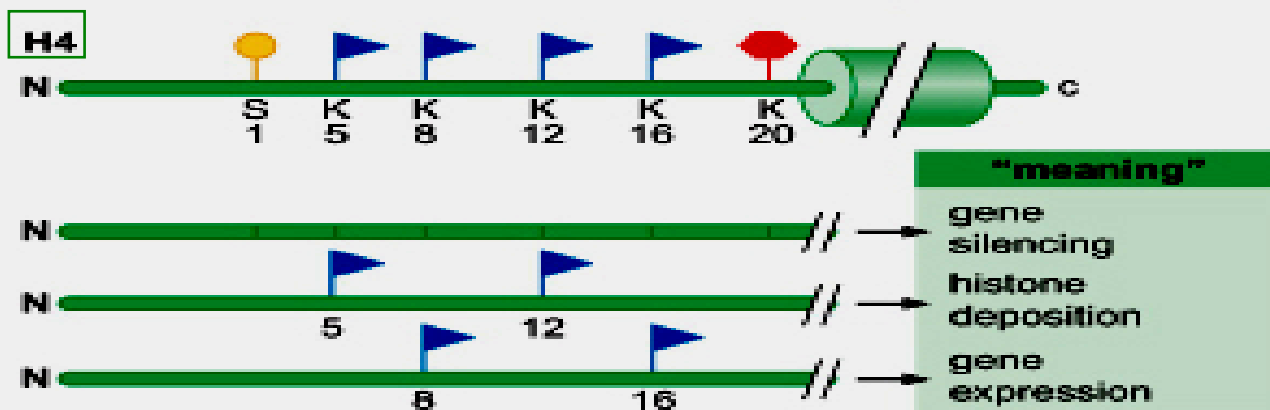
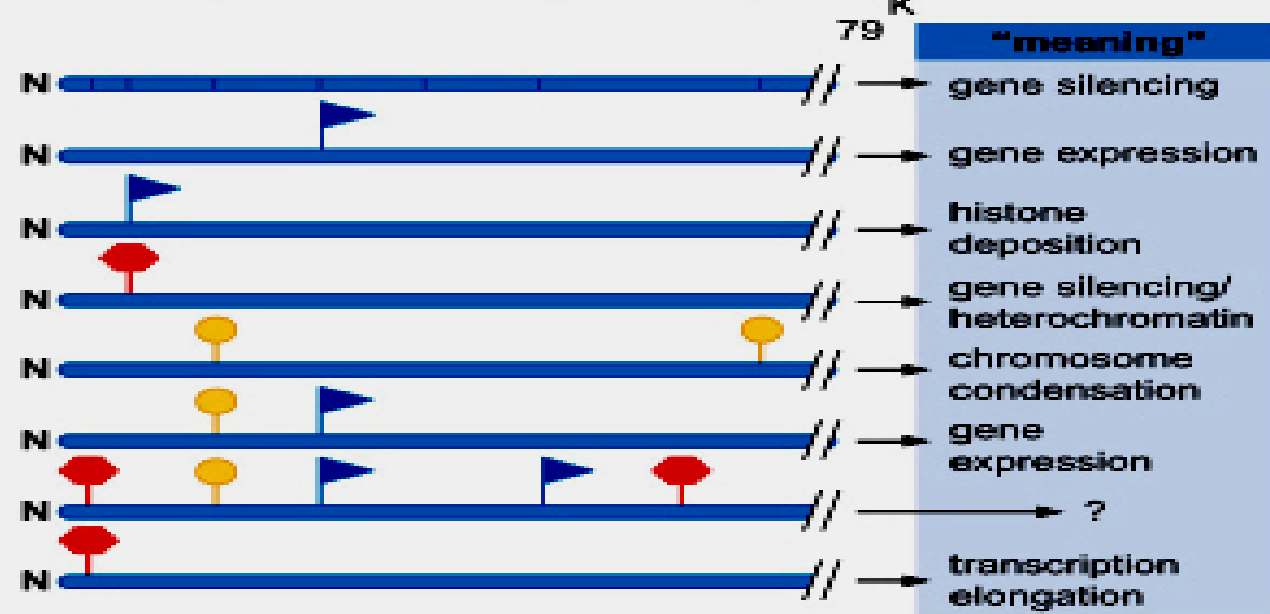
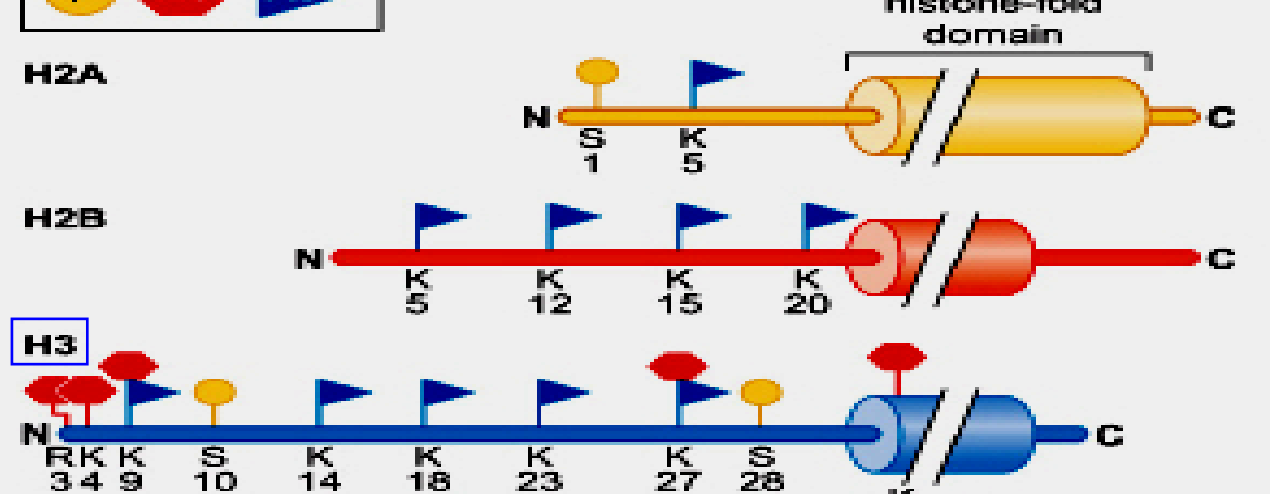
组蛋白的修饰 (Histone modification)



- 核心组蛋白**N**-端尾部在核小体结构、**DNA**-蛋白质相互作用中的活跃作用；
- 某些氨基酸残基可被修饰，如乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化，**etc.**

Sites of modifications on the histone N tails (mainly on K and R)





组蛋白的修饰改变染色质的功能

- 赖氨酸的乙酰化(形成50种异构体);
- 丝氨酸(H3, H4, H2B)的磷酸化;
- 赖氨酸和精氨酸(H3 和 H4)的甲基化;
- 其它修饰: 如泛素化和ADP-核糖基化。
- 四种核心组蛋白尾部携带巨大的表观遗传信息量。

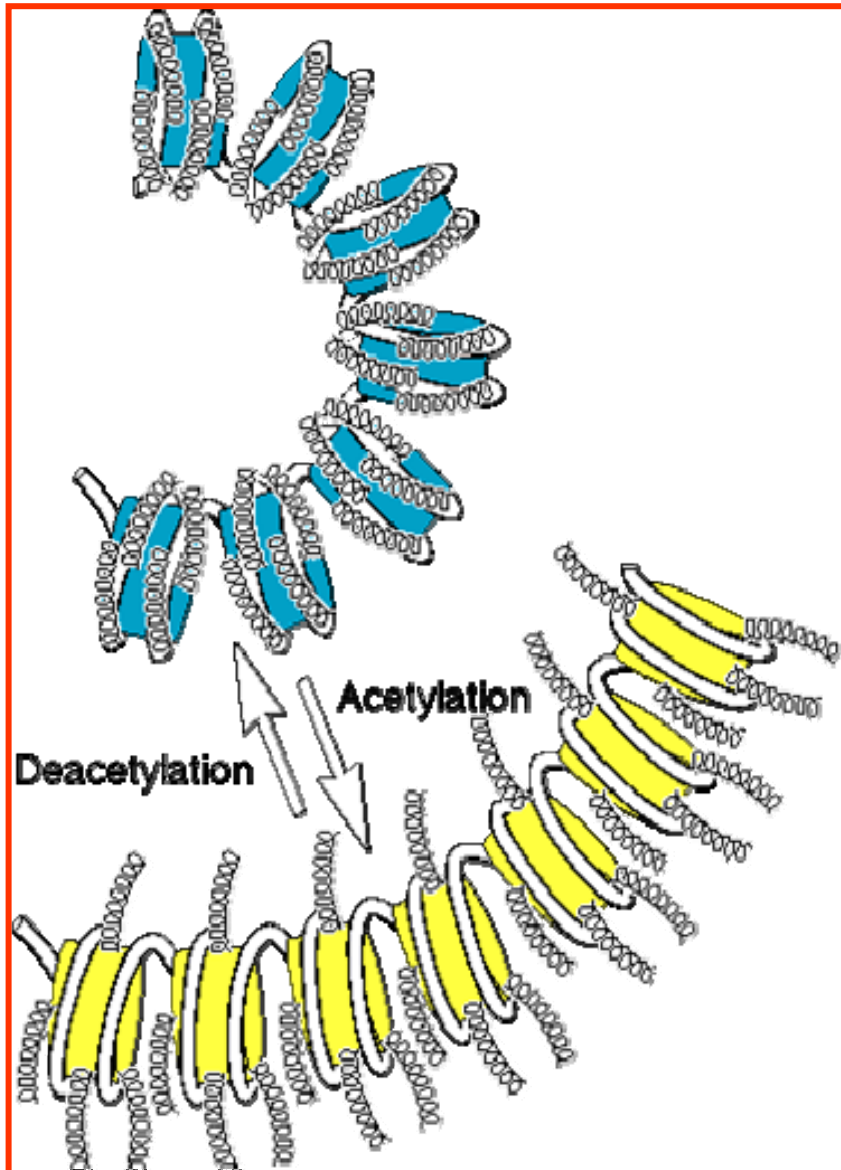
组蛋白的甲基化修饰

- 组蛋白的甲基化是由组蛋白甲基化转移酶 (**histonemethyl transferase, HMT**)完成的。
- 甲基化可发生在组蛋白的赖氨酸和精氨酸残基上：
赖氨酸残基能够发生单、双、三甲基化；精氨酸残基能够单、双甲基化，这些不同程度的甲基化极大地增加了组蛋白修饰和调节基因表达的复杂性。
- 组蛋白的甲基化与基因激活和与基因沉默相关。
- 组蛋白的甲基化修饰方式是最稳定的。

Active and silent modification at promoter

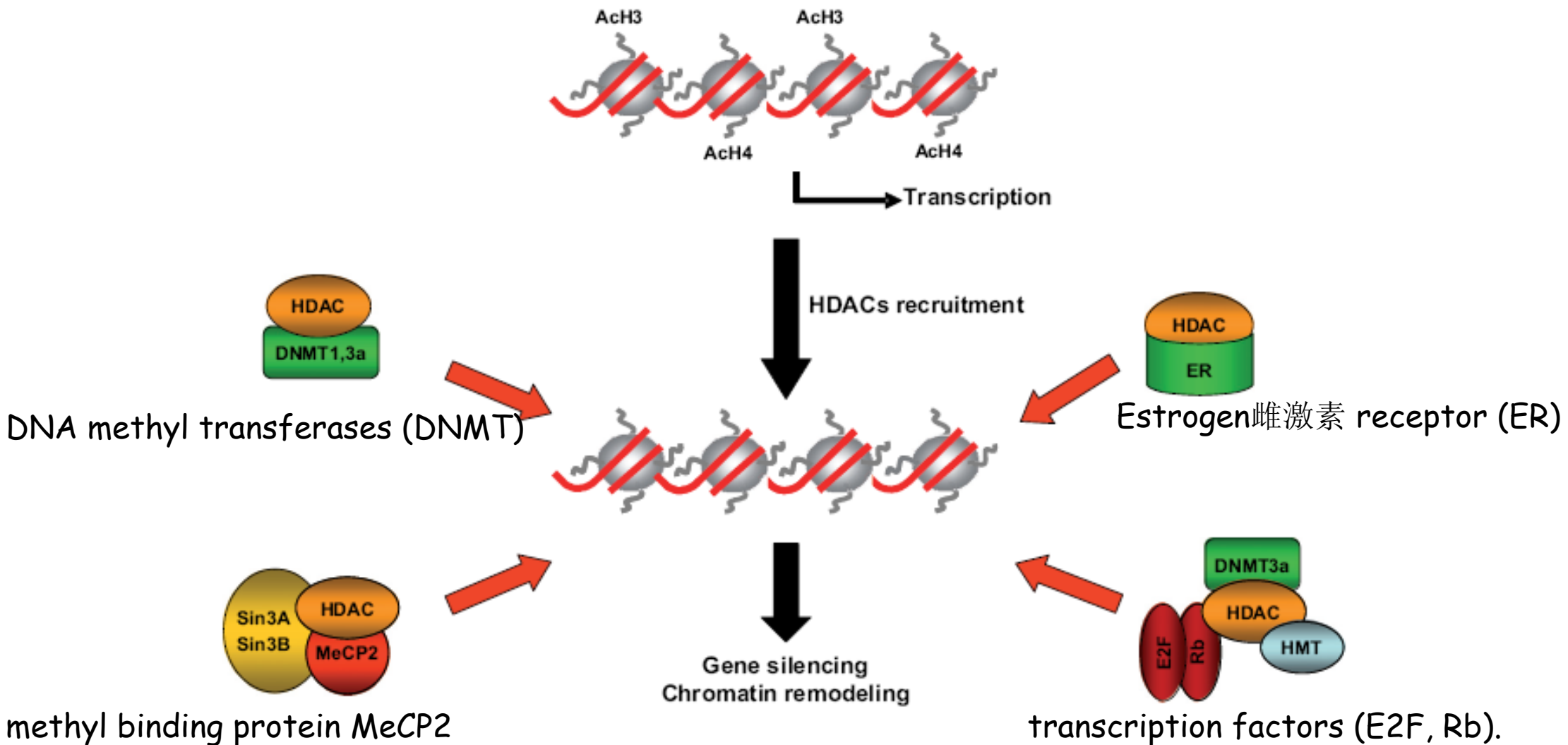
Organism	Cell Type	Histone Modifications	Locations
Human	T cells	H2BK5me1, H3K9me2, H3K9me1, H3K27me2, H3K27me1, H4K20me1	Active promoters
Human	T cells	H3K4me2	Active promoters
Human	T cells	H3K36me1, H3K79me3	Slightly enriched at active promoters
Human	T cells	H3K4me1	Enhancers, upstream and downstream of TSS
Human	T cells	H3K9/K14ac, H2A.Z	Active promoters, enhancers
Human, mouse	hES cell, mES cell, mNPC, MEF, human T cells	H3K36me3	Along actively transcribed regions
Human, mouse	hES cell, mES cell, mNPC, MEF, human T cells	H3K4me3	CpG islands, active promoters
Human, mouse	hES cell, mES cell, mNPC, MEF, human T cells	H3K9me3, H4K20me3	Transposons, repetitive sequences, pericentromere, telomere
Human	T cells	H3R2me1, H3R2me2	No enrichment at promoters
Human, mouse	hES cell, mES cell, mNPC, MEF, human T cells	H3K27me3	Inactive promoters

Histone acetyltransferase (HAT) / Histone deacetylase complexes (HDAC) 组蛋白乙酰基转移酶 / 组蛋白去乙酰化酶

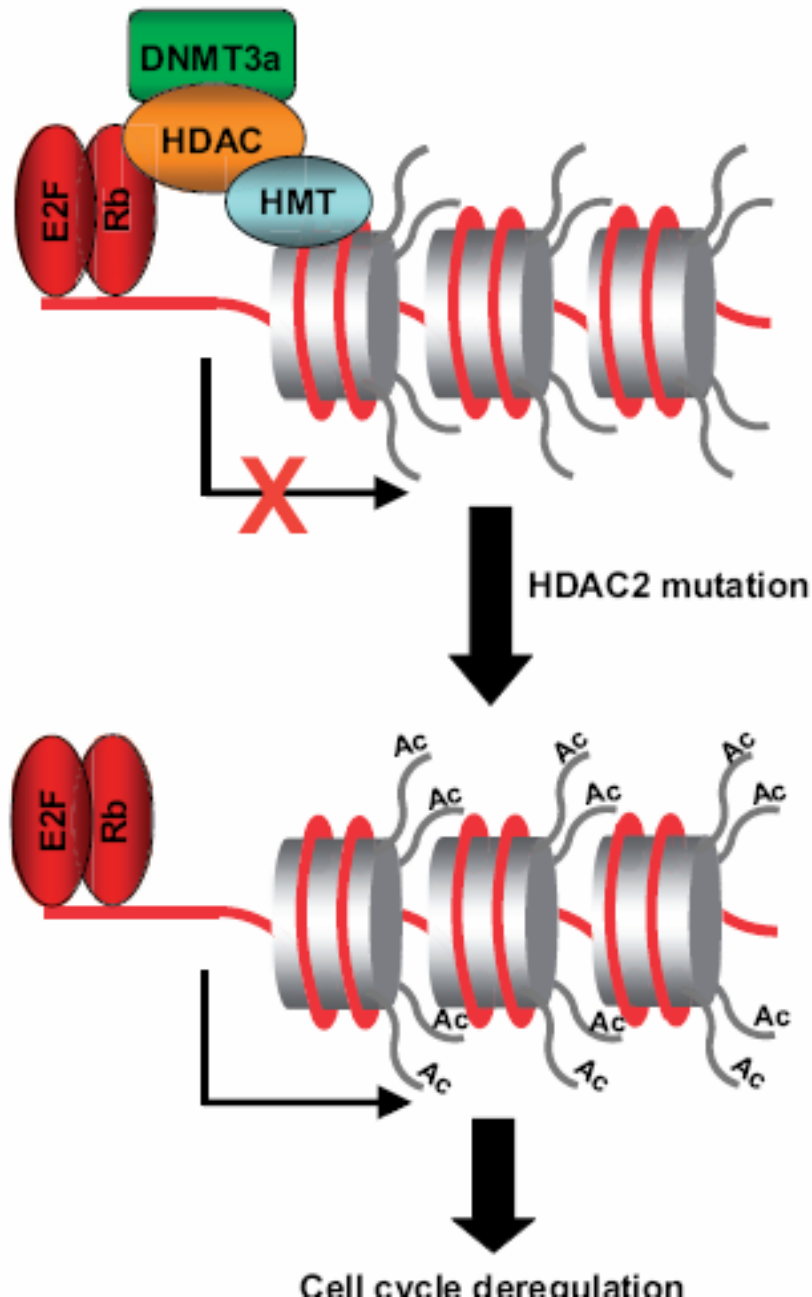


- HAT/HDAC催化H3, H4特定赖氨酸残基的乙酰化 / 去乙酰化修饰, 实现乙酰化水平的动态平衡;
- 特定基因部位的组蛋白乙酰化和去乙酰化是以一种非随机的、位置特异的方式进行;
- 乙酰化 / 去乙酰化修饰影响染色质结构和基因活化;
- 高乙酰化: 转录活化;
- 低乙酰化: 转录抑制

Histone deacetylation induced by recruitment of HDAC to gene promoters by different factors



A model showing a possible effect of HDAC2 mutation in cancer development



- Class I HDACs are involved in gene transcription-repression mediated by retinoblastoma (Rb, 眼 癌) protein.
- The loss of HDAC2 function could induce the hyperacetylation and Re-expression of genes regulated by retinoblastoma protein Rb (tumor-suppressor), and with crucial functions in cell cycle regulation.

*Santiago Ropero, Manel Esteller.
Molecular Oncology (2007) 19-25.*

组蛋白乙酰化 / 去乙酰化参与的功能

- 转录激活、转录延伸
- DNA修复、拼接、复制
- 染色体的组装
- 基因沉默
- 某些疾病的形成
- 细胞的信号转导
- 基因组的整体乙酰化

.....

组蛋白的其他修饰方式

- 组蛋白还有其他不稳定的修饰方式，如磷酸化、腺苷酸化、泛素化、**ADP**核糖基化等。
- 通过多种修饰方式的组合,更为灵活的影响染色质的结构与功能。所以有人称这些能被专识别的修饰信息为组蛋白密码。
- 各种修饰间也存在着相互的关联。

组蛋白修饰的作用机制

- 通过影响组蛋白与**DNA**双链的亲合性，从而改变染色质的疏松或凝集状态，
- 或通过影响转录因子与结构基因启动子的亲合性来发挥基因调控作用。

核心组蛋白尾部修饰的意义

- 核心组蛋白尾部的修饰，不仅仅影响DNA包装和染色质结构，更重要的是这些修饰是表观遗传信息的携带者。
- 这种信息既决定了基因是怎样表达的，也决定了它们的表达方式是怎样在一代细胞和下一代细胞之间保持的。
- 在肿瘤、免疫、心血管等疾病的发生及其防治中具有十分深远的意义。

组蛋白修饰是如何遗传给子染色体的

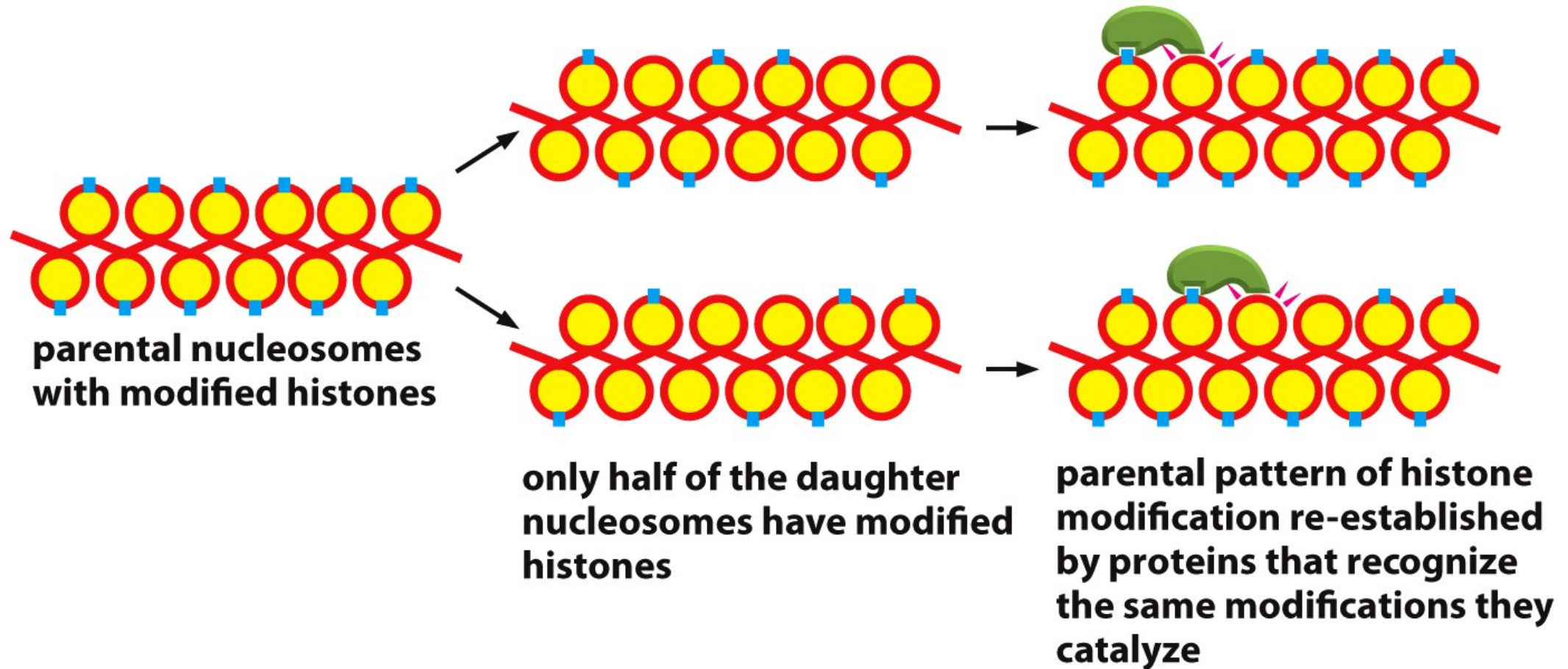


Figure 5-32 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

References

1. Eva Bártová, Jana Krejčí, Andrea Harnicarová, Gabriela Galiová and Stanislav Kozubek. Histone Modifications and Nuclear Architecture: A Review. *J Histochem Cytochem.* 2008, 56: 711-721.
2. Leigh Ellis, Peter W. Atadja, Ricky W. Johnstone. Epigenetics in cancer: Targeting chromatin modifications. *Mol Cancer Ther.* 2009, 8(6). 1409-1420.
3. Andre' Brand, Thorsten Heinze and Oliver H. Kramer. Histone deacetylases: salesmen and customers in the posttranslational modification market. *Biol. Cell.* 2009, 101, 193-205.

非组蛋白

非组蛋白约为组蛋白总量的**60%~70%**，可能有**20~100种**（常见的有**15~20种**）

- 主要包括酶类（RNA聚合酶）、与细胞分裂有关的蛋白。
- 也可能是染色质的结构部分。

非组蛋白

- **HMG蛋白(High mobility group protein)**
能与DNA结合但不牢固，也能与H₁作用；
可能与DNA的超螺旋结构有关。
- **DNA结合蛋白**
相对分子量较低，占非组蛋白的20%，染色质的8%；
可能与DNA的复制、转录、修复和重组有关。

DNA

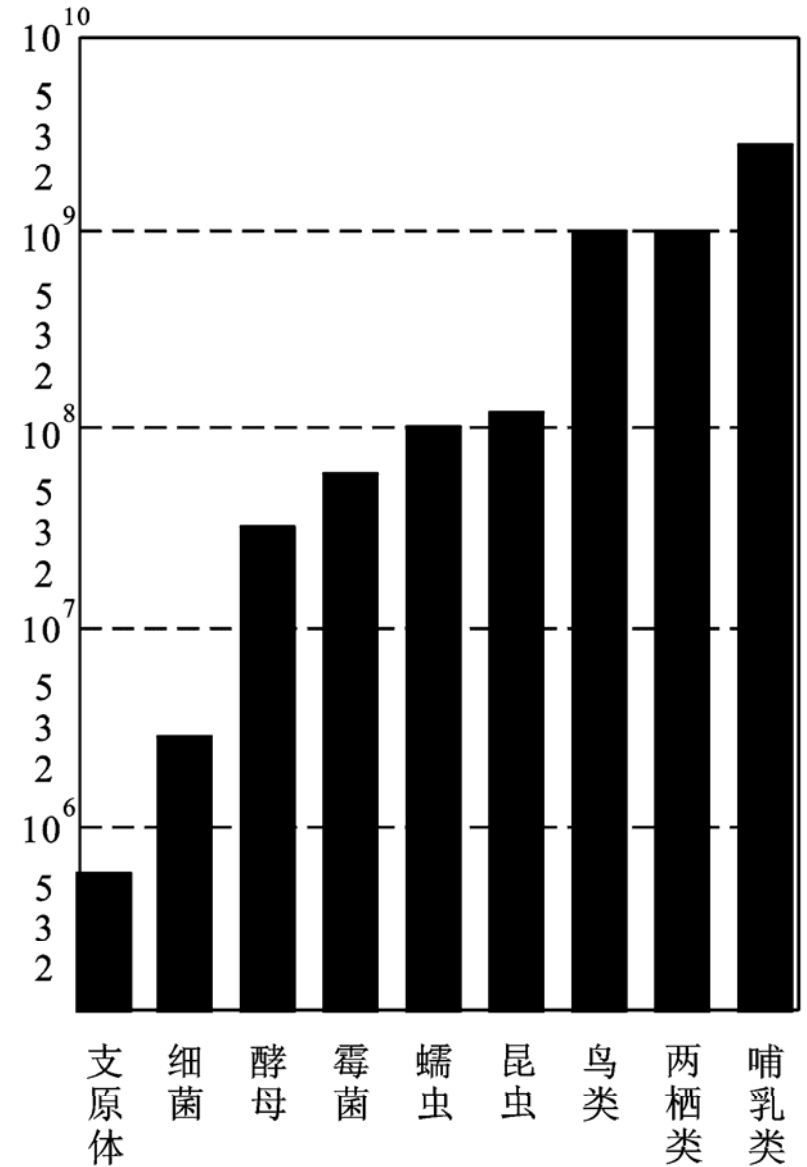
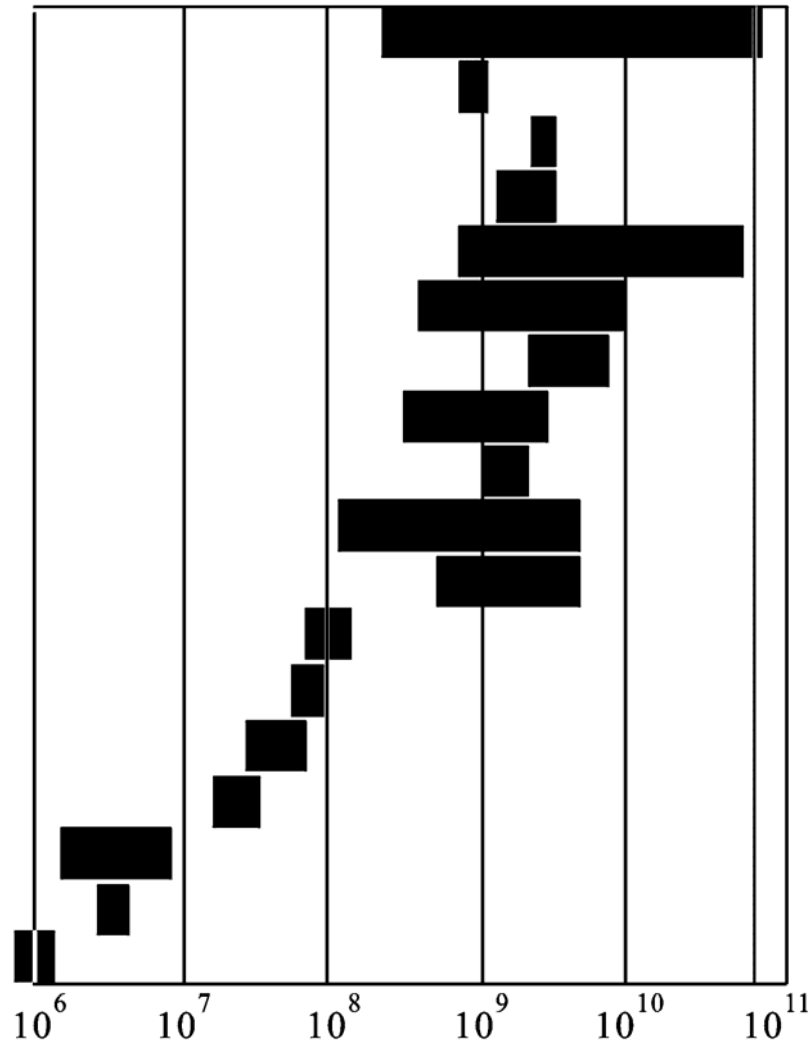
真核细胞基因组的最大特点是它含有大量的重复序列，而且功能DNA序列大多被不编码蛋白质的非功能DNA所隔开。

- **C值（ C-value ）：**

是指一种生物单倍体基因组**DNA**的总量

各种生物细胞内DNA总量的比较

有花植物
鸟类
哺乳类
爬行类
两栖类
硬骨鱼类
软骨鱼类
棘皮动物
甲壳动物
昆虫
软体动物
蠕虫
霉菌
藻类
真菌
格兰氏阳性菌
格兰氏阴性菌
支原体



在真核生物中，^(a) C值一般是随生物进化而增加的，高等生物的C值一般大于低等生物^(b)

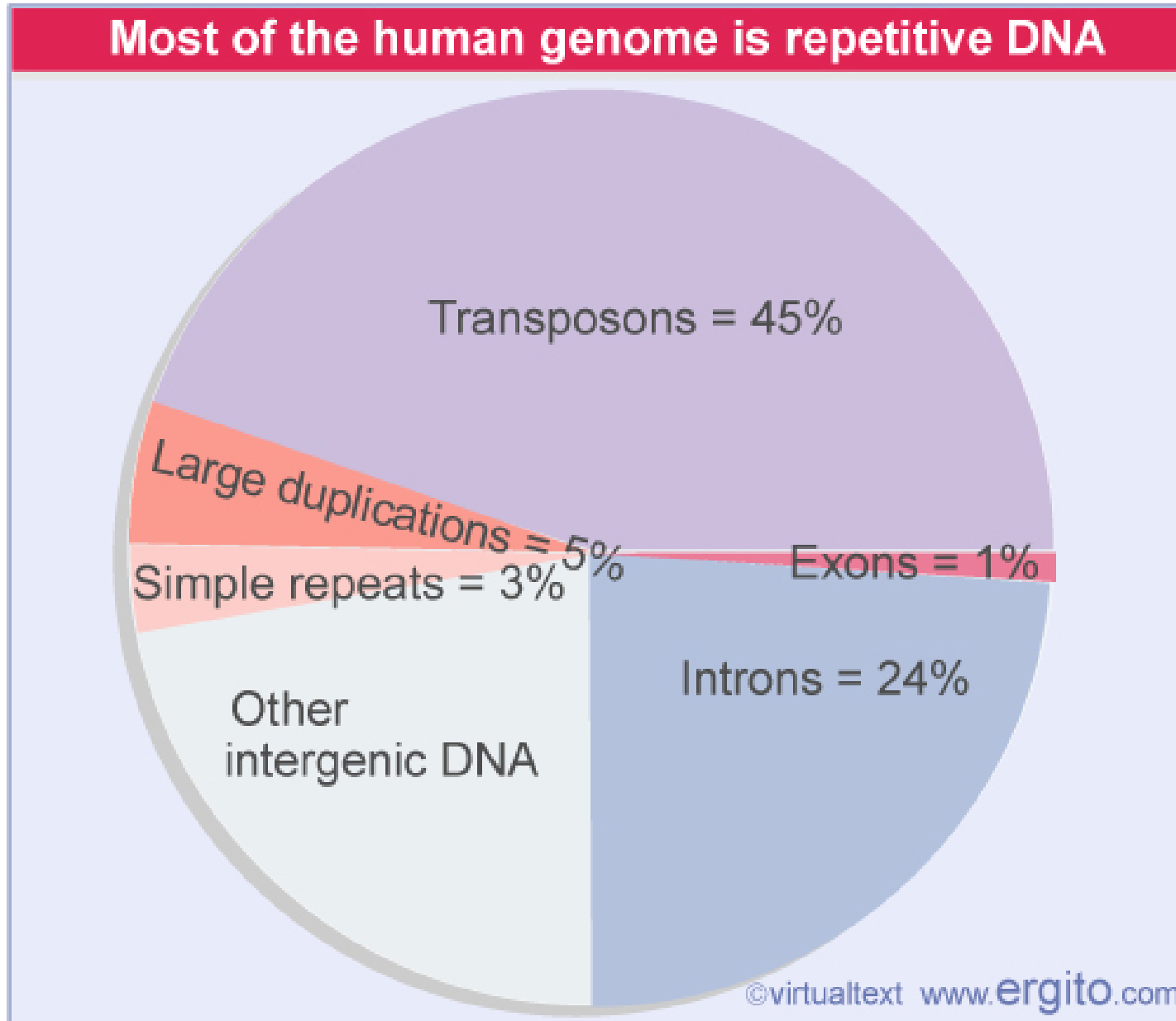
C值反常现象 (C-value paradox)

C值往往与种系进化的复杂程度不一致，某些低等生物却具有较大的C值。

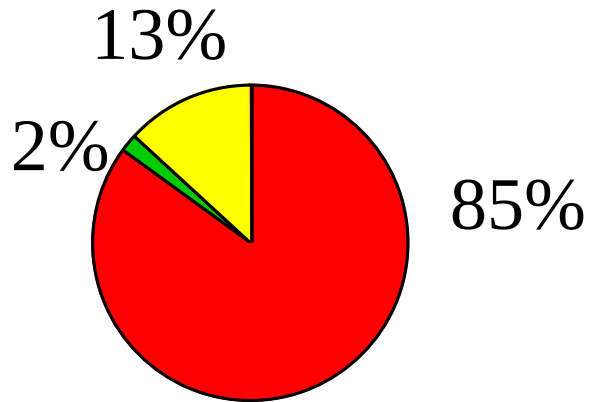
真核细胞DNA序列可被分为3类

	碱基组成	重复次数	占DNA总量 (%)	基因类型
不重复序列	750~2000	1~几个	10%~80%	结构基因
中度重复序列		$10^1 \sim 10^4$	10%~40%	rRNA, tRNA, 组蛋白基因
高度重复序列	6~100	数百万次	10%~60%	卫星DNA

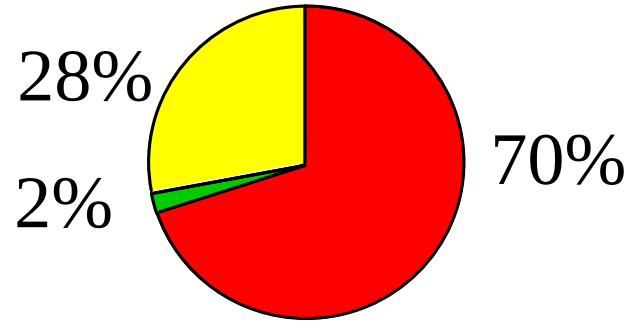
蛋白质编码区域只占人类基因组 非常小的部分



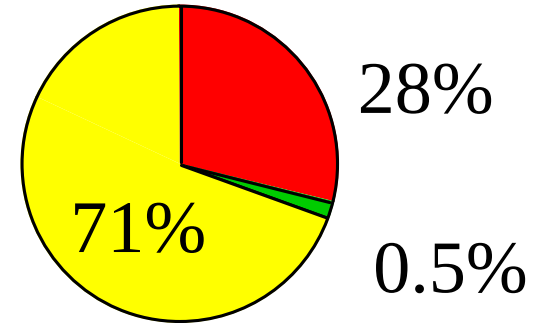
Proportion of functional elements within genomes



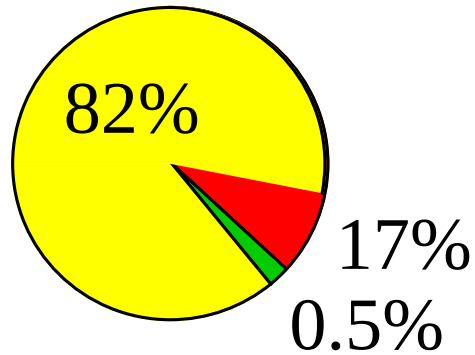
E. coli



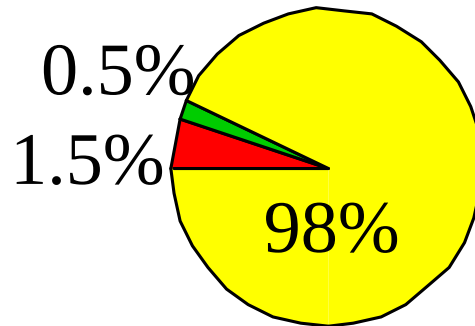
**Yeast
*S. cerevisiae***



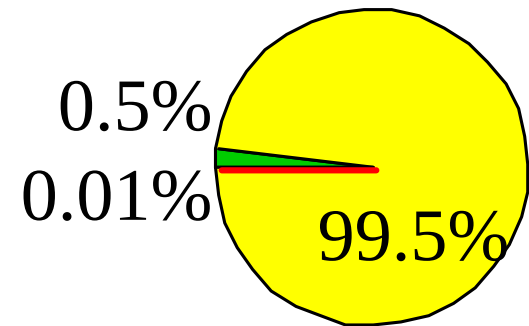
**Nematode
*C. elegans***



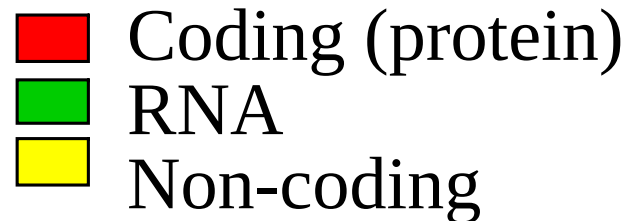
Drosophila



Human



**Lunfish
(dipnoi)**



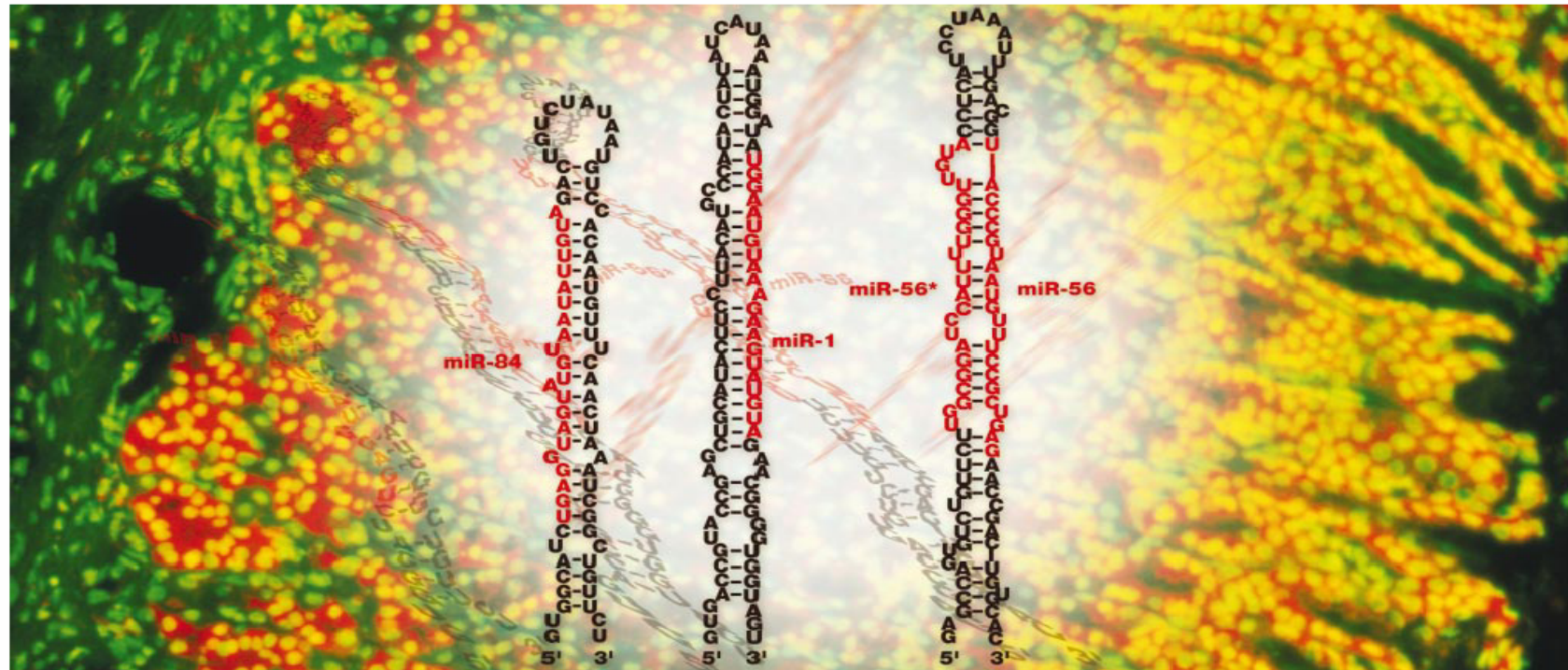
Transcriptional output/complexity

- Protein coding sequence
 - *Human* genome ~2-3 %
 - *C. elegans* genome ~25 %
- The majority of transcripts are **non-coding RNAs**

news feature

© 2002 Nature Publishing Group

NATURE | VOL 418 | 11 JULY 2002 | www.nature.com/nature



MAJO XERIDMT/PL

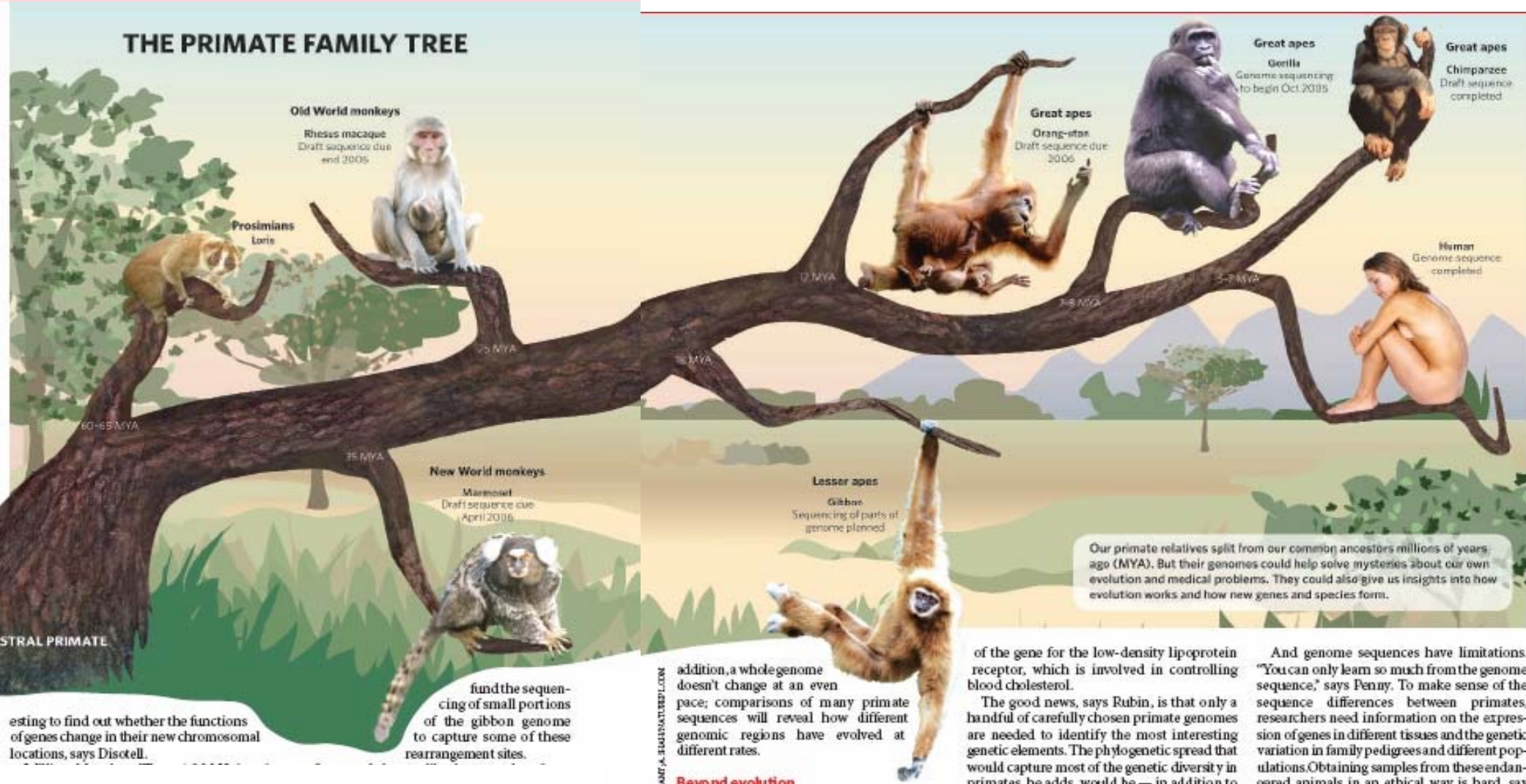
The brave new world of RNA

The major differences among different organisms are ncRNAs

is for traits, and the were mans icists hap-man g the pgers near ld be

n the 'tree, itand like, s are cho f ng of s just nce,* ate of art of mzee f pri- rlier und a

n com- e pla- ' says



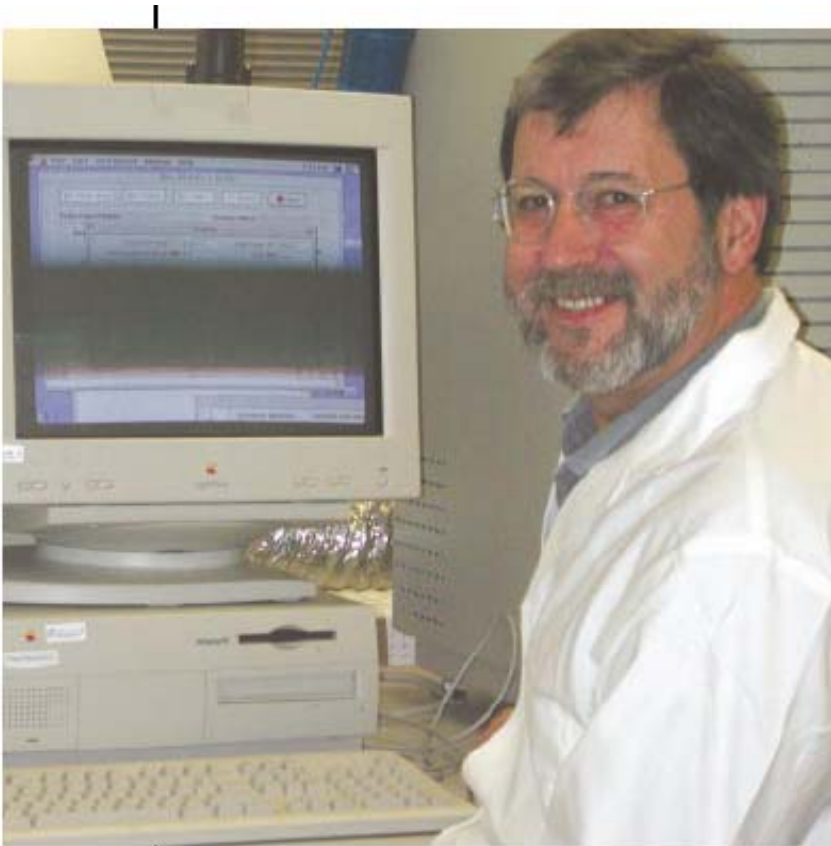
- 人和黑猩猩的基因差别为**1%**，来源于**非编码RNA**。
- 人和鼠的蛋白质编码基因**99%**是共同的。
- 人个体间单倍体基因组的**碱基差异300万个**，其中**1万个(0.3%)**出现在**蛋白质编码基因中**，且绝大多数存在于**非编码RNA**。

人类基因组草图带给科学家们的困惑



- 含有**30**亿对碱基的人类基因组仅含有**2—3**万个蛋白质基因，是果蝇的两倍，啤酒酵母的**4**倍。显而易见，生物的复杂性不由编码蛋白质的数目决定。
- 人类基因组的蛋白质编码区占总基因组长度为**1—2%**，那么其他**98%**的基因组有什么功能？
- 在这**98%**的非蛋白质编码基因组序列里，约**24%**为插入编码序列的内含子序列；人类基因平均每个基因有**7**个内含子。这么冗长的内含子序列有什么生物学功能？

人类基因组绝大部分都被转成RNA，**细胞内非编码RNA**的数量是**编码RNA**的上百倍。这促使许多科学家认为生物体复杂性被隐藏在它们所输出的非编码RNA内，而非编码序列内。



Denying dogma: John Mattick believes that non-coding RNAs underpin complex gene regulation.

University of Queensland, Australia



Feline contrary: Sean Eddy contends that many non-coding RNAs are just “transcriptional slop”.

Washington University School of Medicine, USA

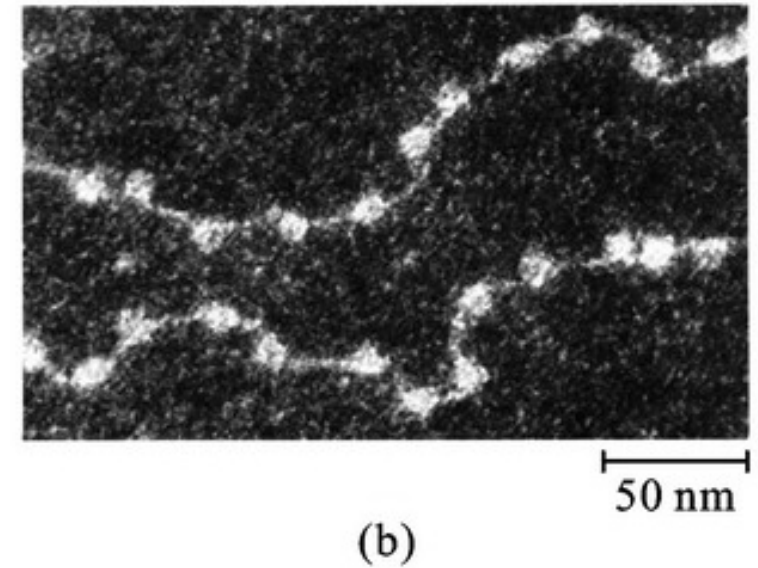
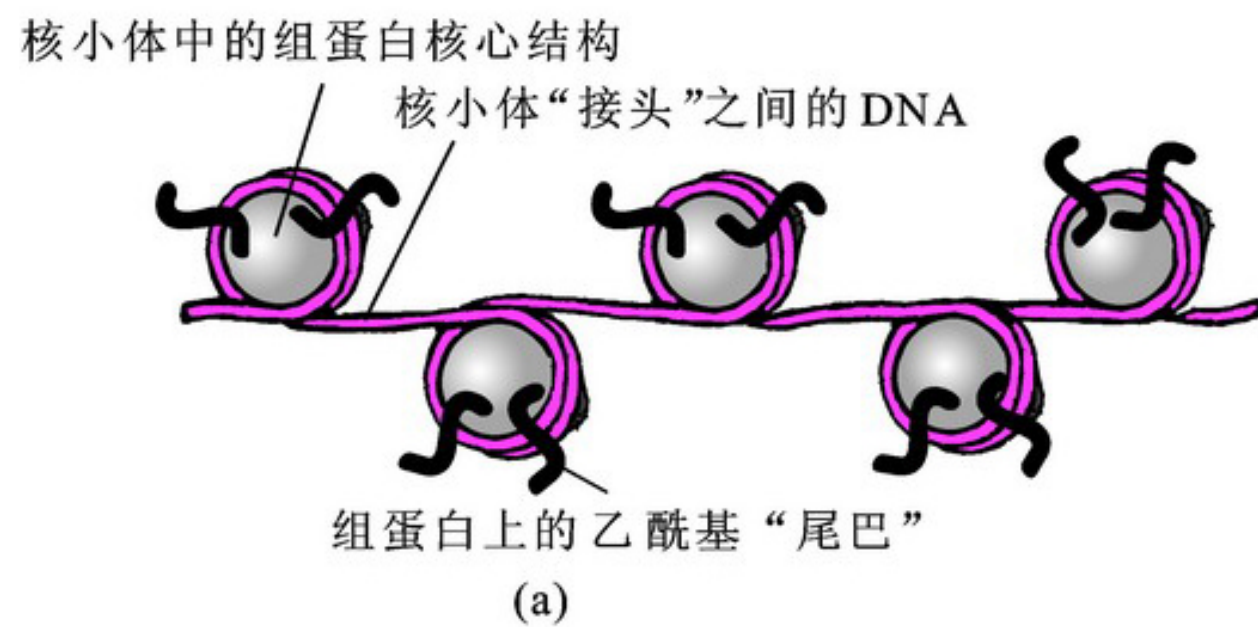


Phillip Zamore says that it would be a cruel joke if conserved microRNAs have no function.

University of Massachusetts Medical School, USA

染色质和核小体

由DNA和组蛋白组成的染色质纤维细丝是许多核小体连成的念珠状结构。



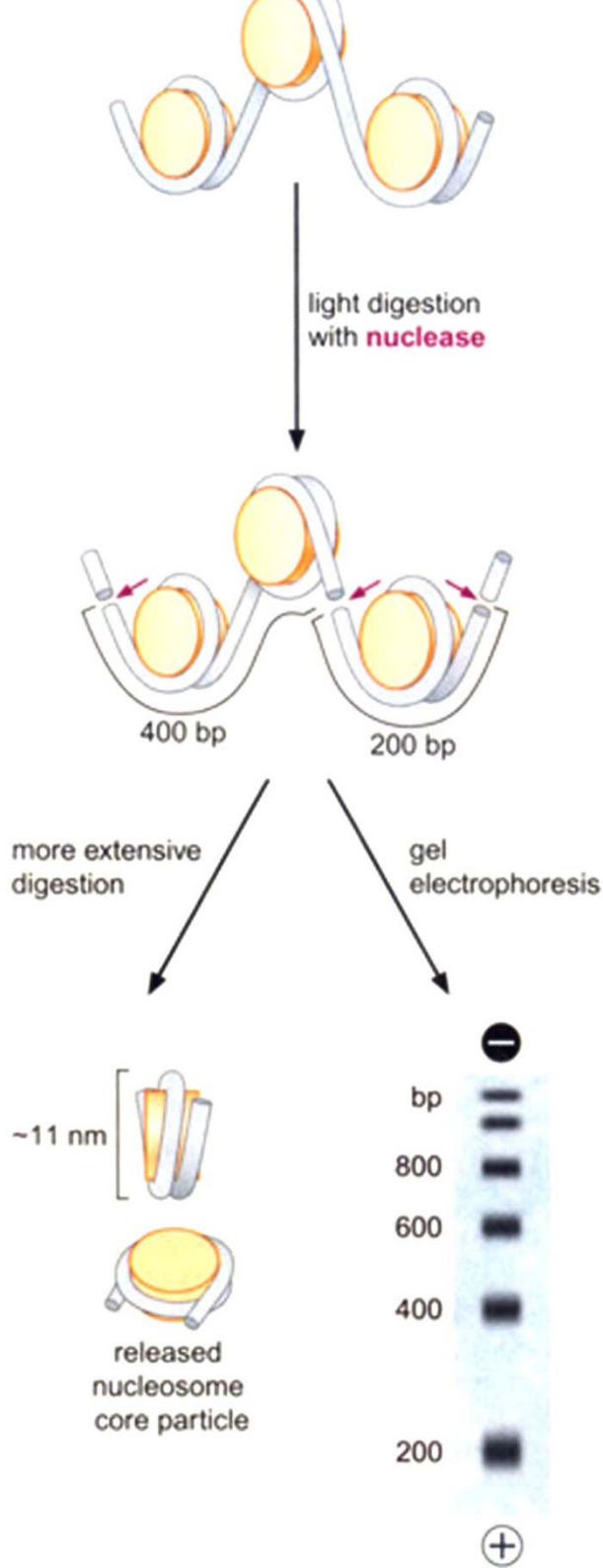
电镜下看到的染色质结构

实验证据:

- 1、染色质**DNA**的**T_m**值比自由**DNA**高，说明在染色质中**DNA**极可能与蛋白质分子相互作用。
- 2、在染色质状态下，由**DNA**聚合酶和**RNA**聚合酶催化的**DNA**复制和转录活性大大低于在自由**DNA**中的反应。
- 3、**DNA**酶I（**DNaseI**）对染色质**DNA**的消化远远慢于对纯**DNA**的作用。

实验证据:

用小球菌核酸酶处理染色质以后进行电泳，便可以得到一系列片段，这些被保留的**DNA片段均为200bp基本单位的倍数**。



核小体含有环绕一个由八个组蛋白分子组成的蛋白质核心的DNA

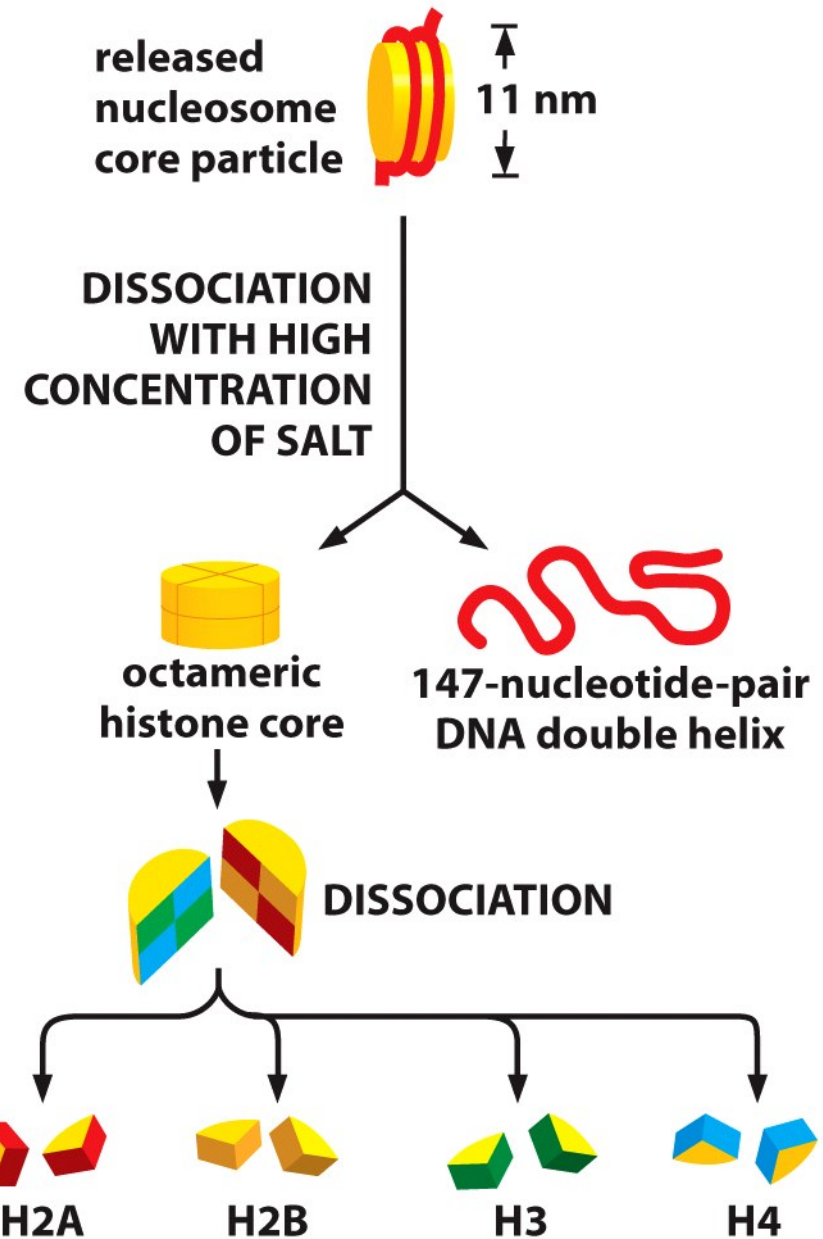
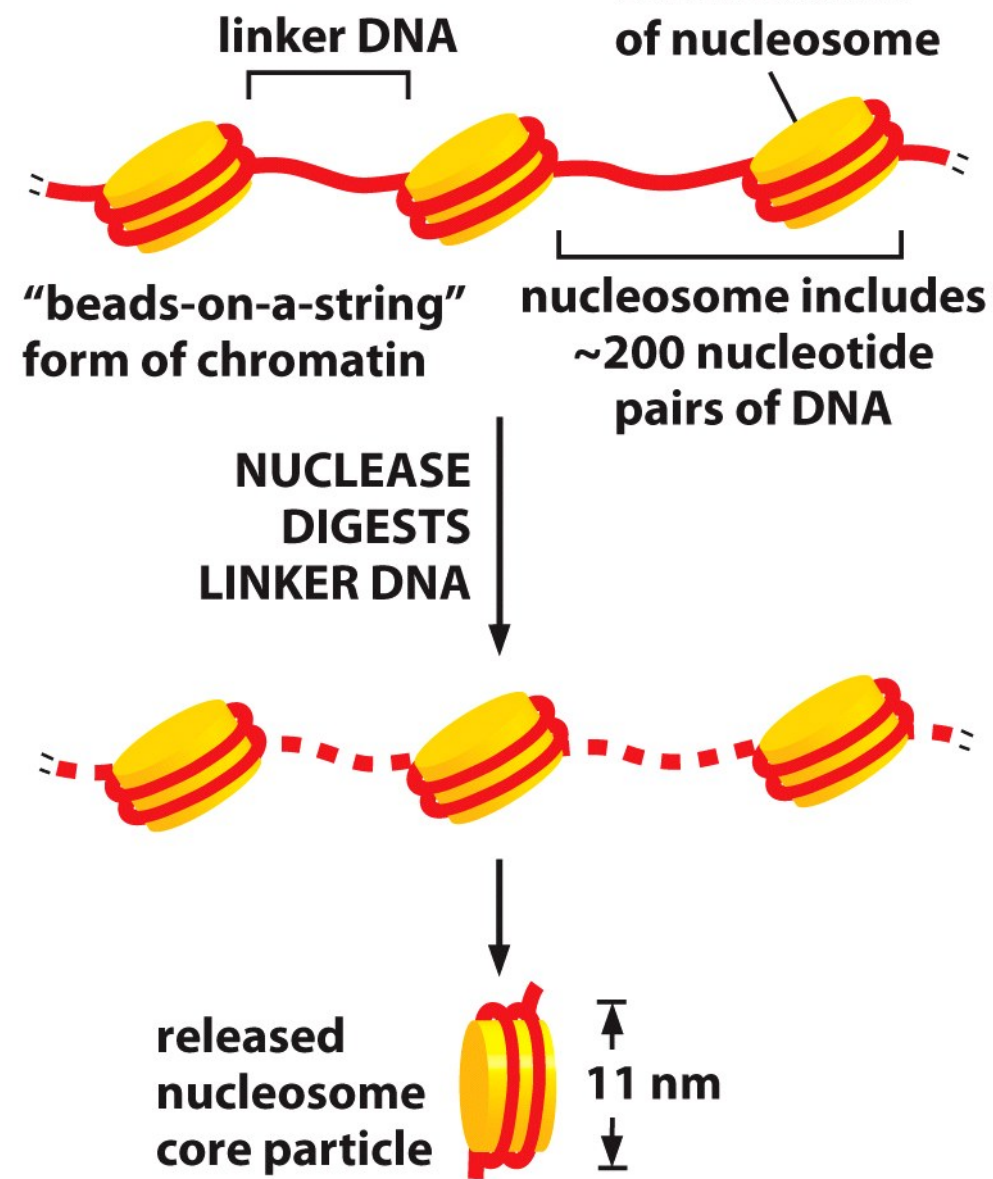
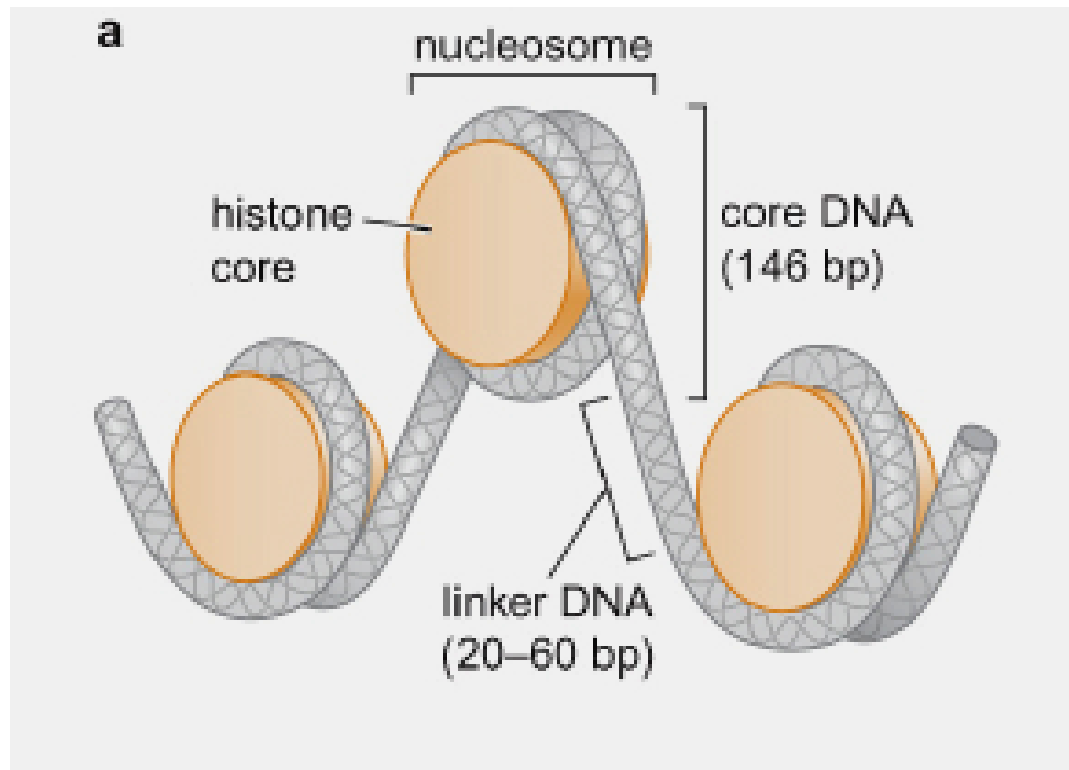


Figure 5-22 part 1 of 2 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

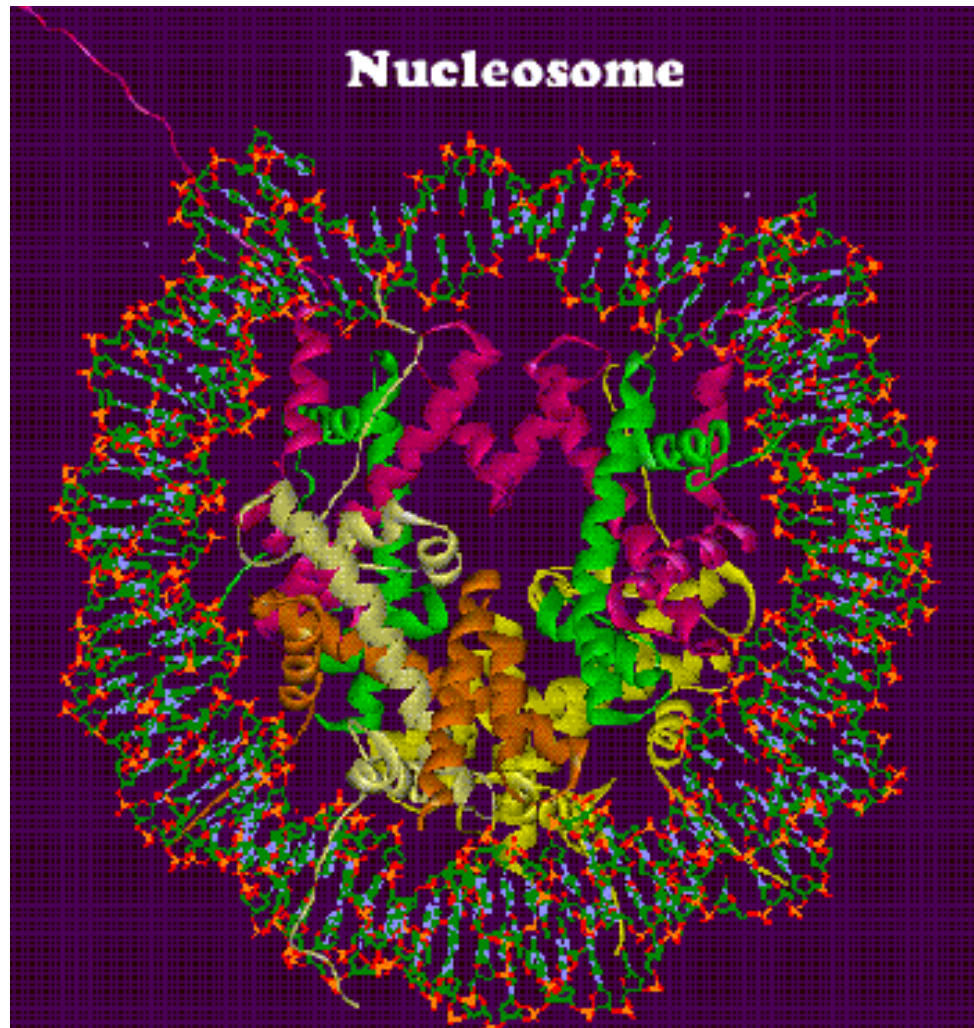
Nucleosome (核小体) 是染色质的基本结构单位，由~200 bp DNA和组蛋白八聚体组成



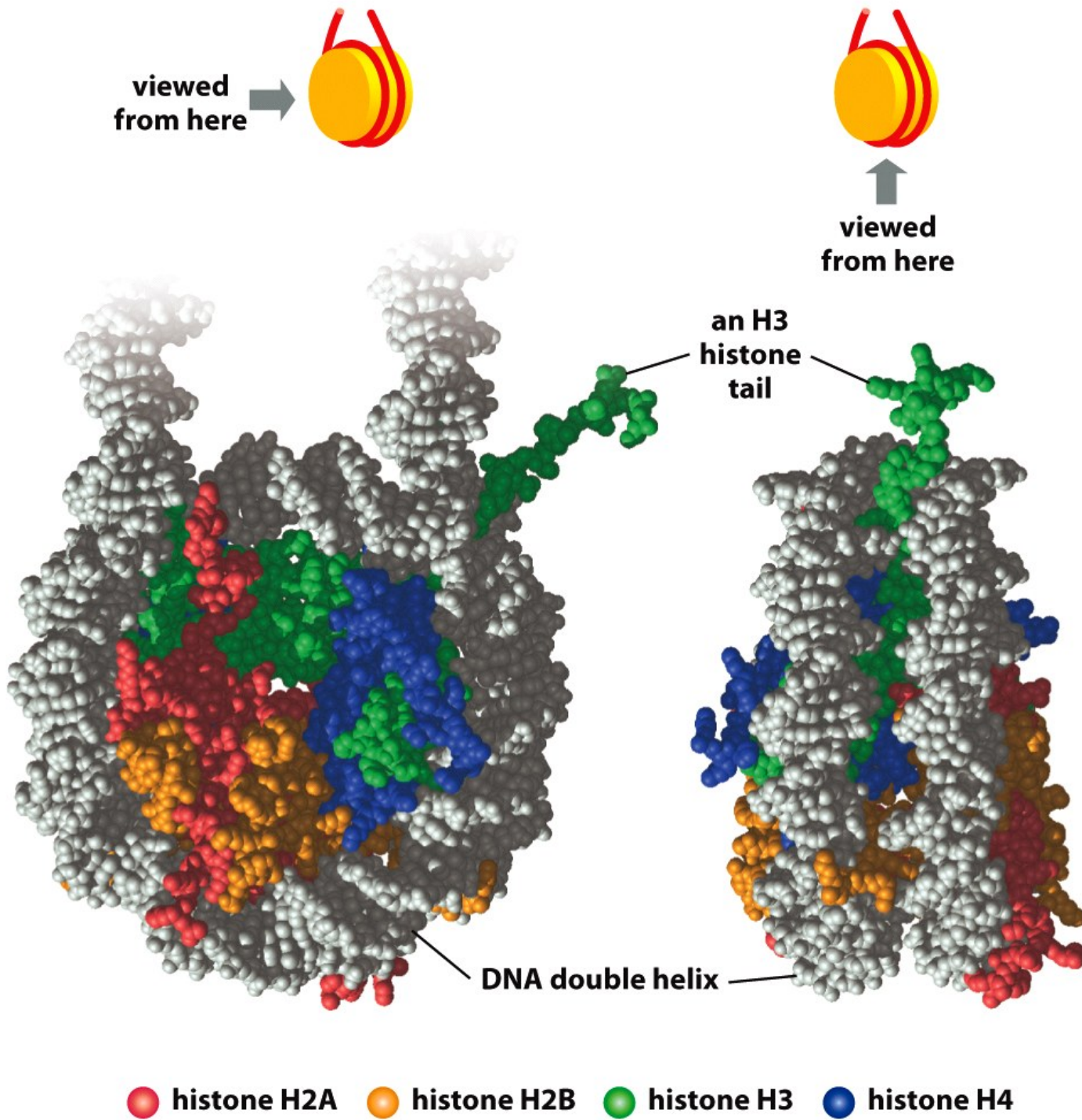
146bp DNA + Histone octamer (组蛋白八聚体) → Nucleosome core (核小体核心) + H1 → Chromatosome (染色小体 166bp) + linker DNA → Nucleosome (核小体) (~200 bp of DNA)

Nucleosomes:

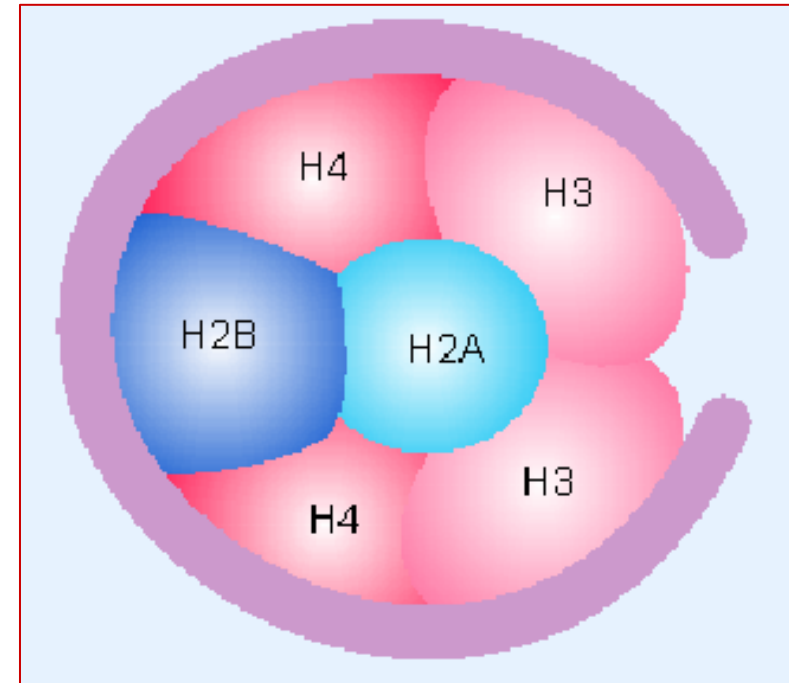
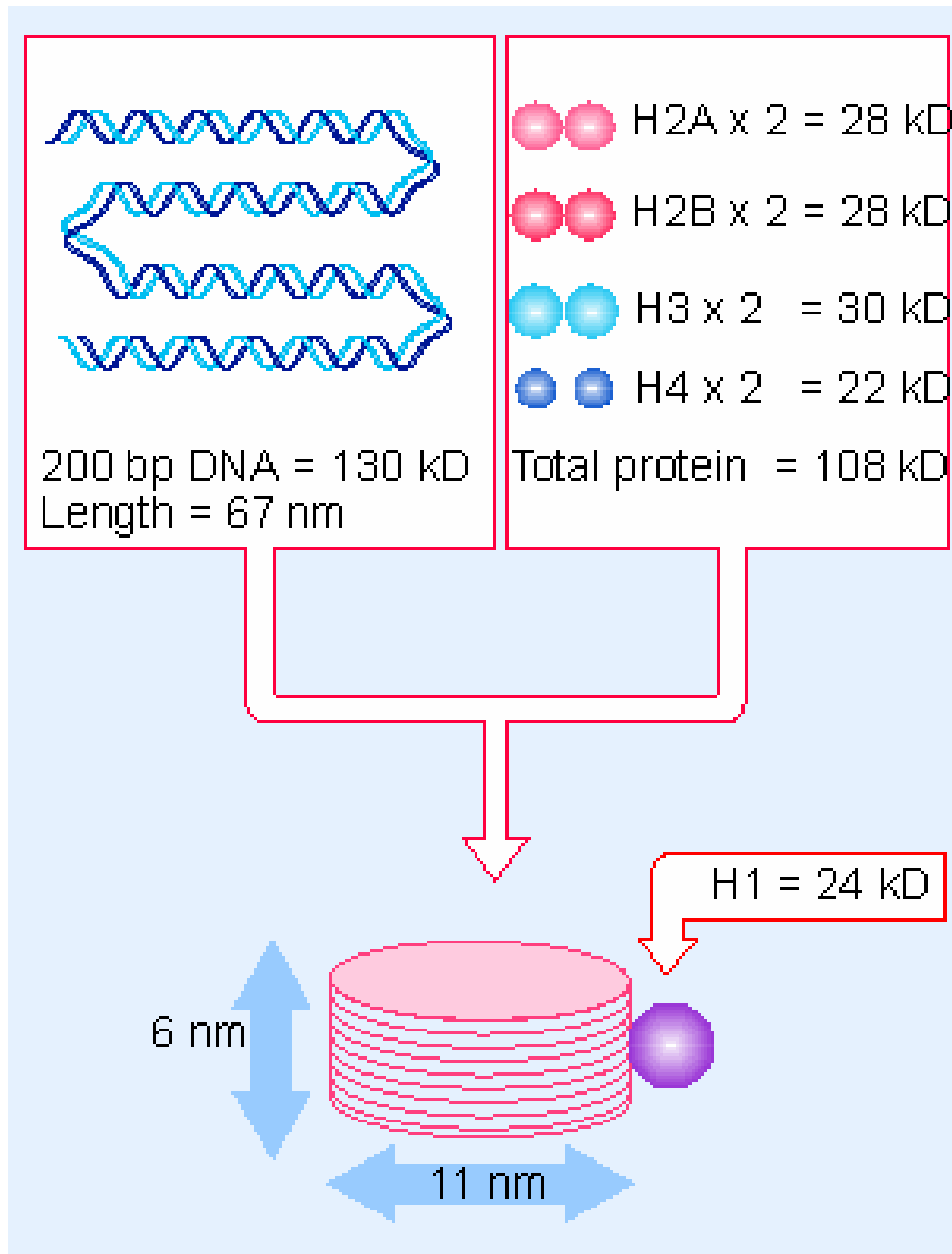
regular association of DNA with histones to form a structure effectively compacting DNA



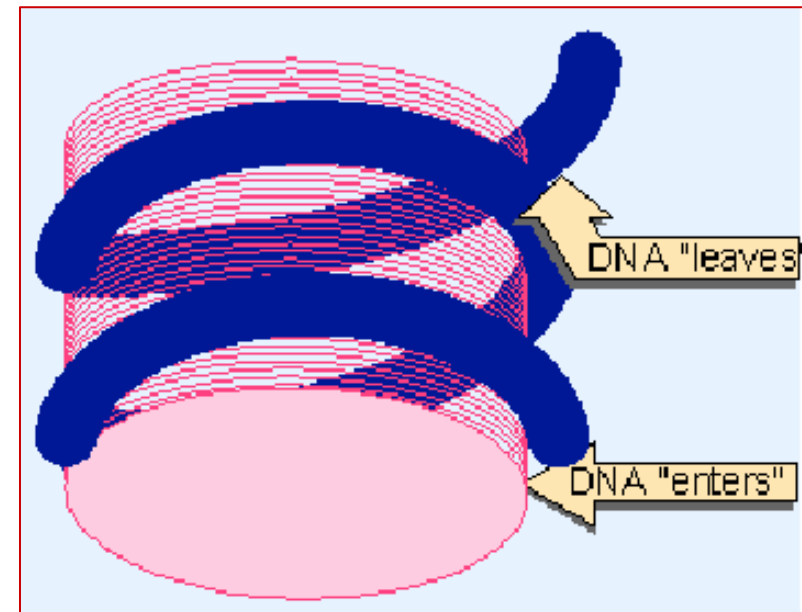
核小体核心颗粒结构



Histone octamer (组蛋白八聚体)

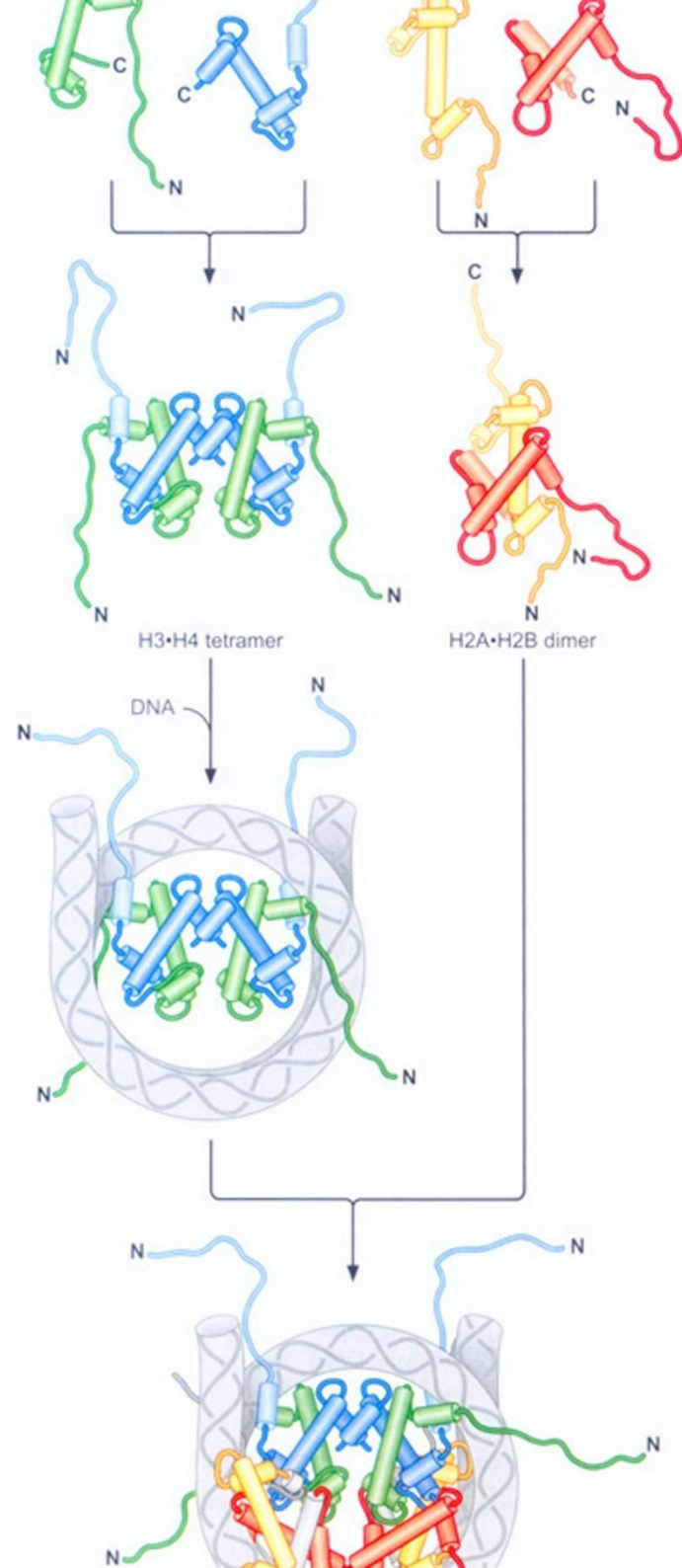


Top view



Side view

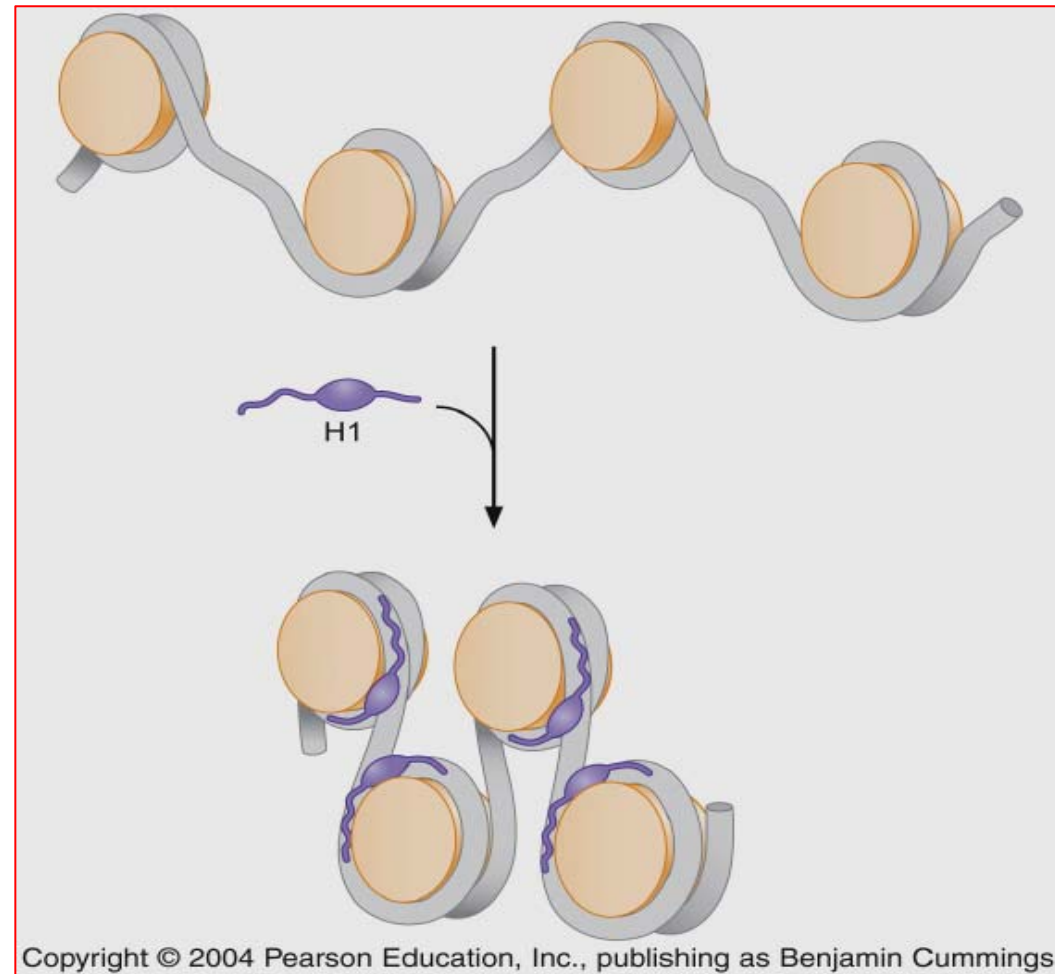
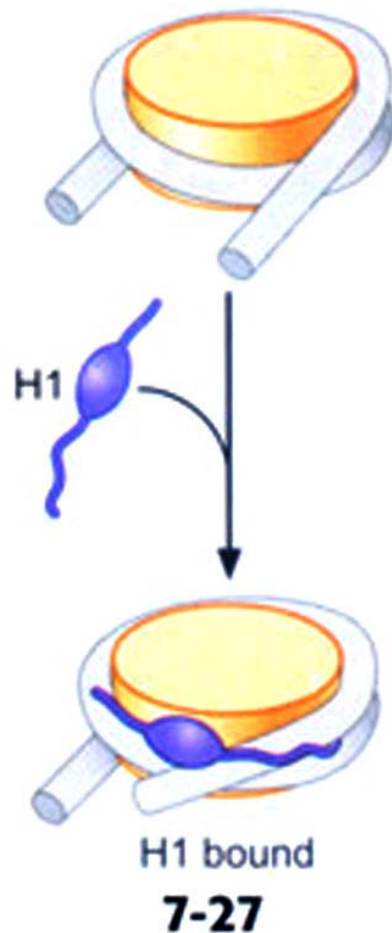
The assembly of a nucleosome



Molecular Biology of the Gene, Figure 7-20

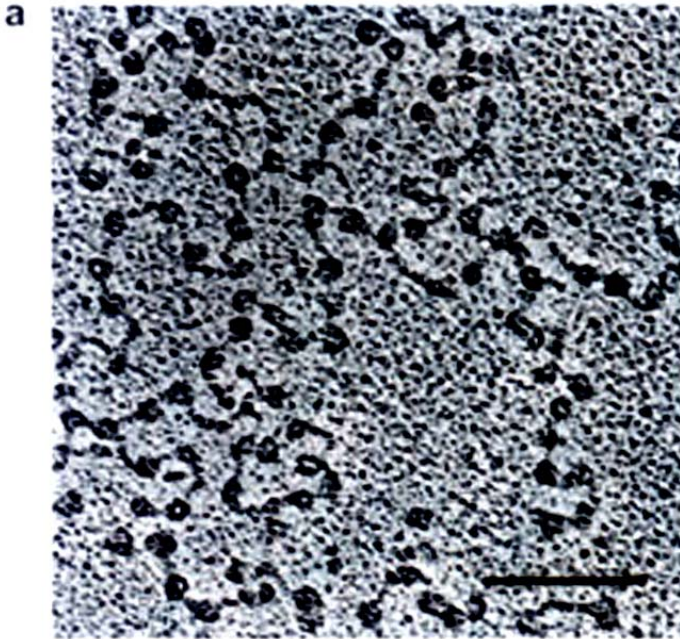
**How does the higher-order
chromatin structure form?**

(1) Histone H1 binds to the linker DNA between nucleosome, inducing tighter DNA wrapping around the nucleosome

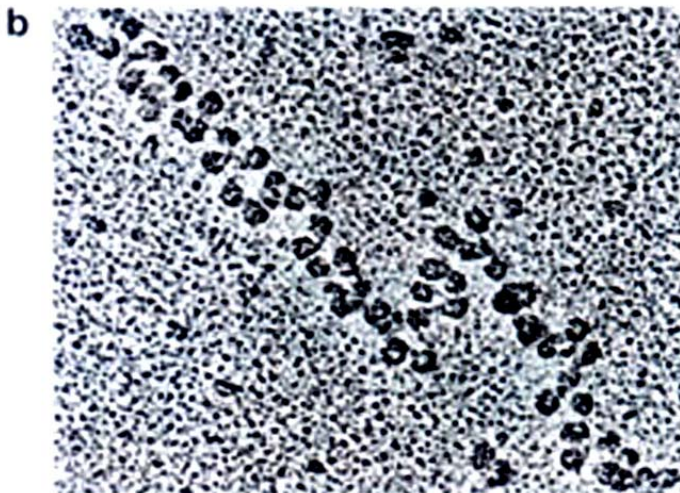


10 nm fibers

The addition of H1 leads to more compact nucleosomal DNA

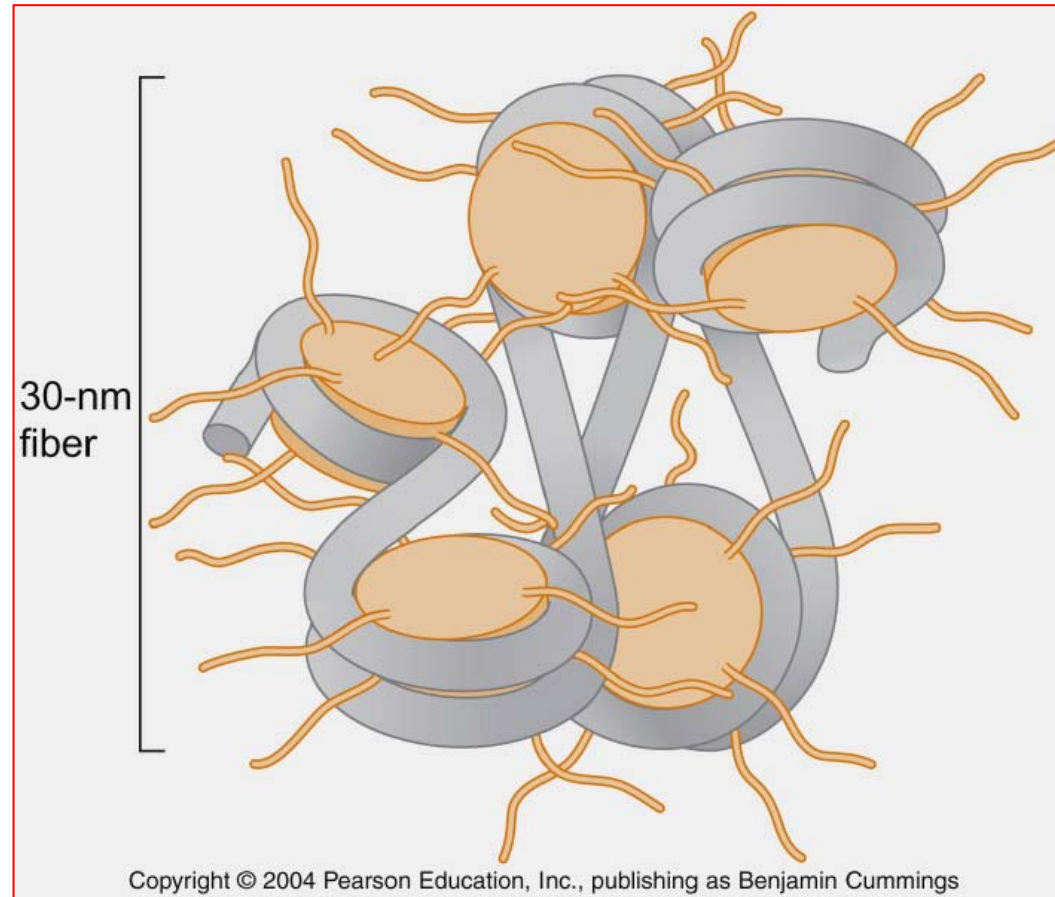


Nucleosomal DNA in the presence of histone H1.



Nucleosomal DNA in the absence of histone H1.

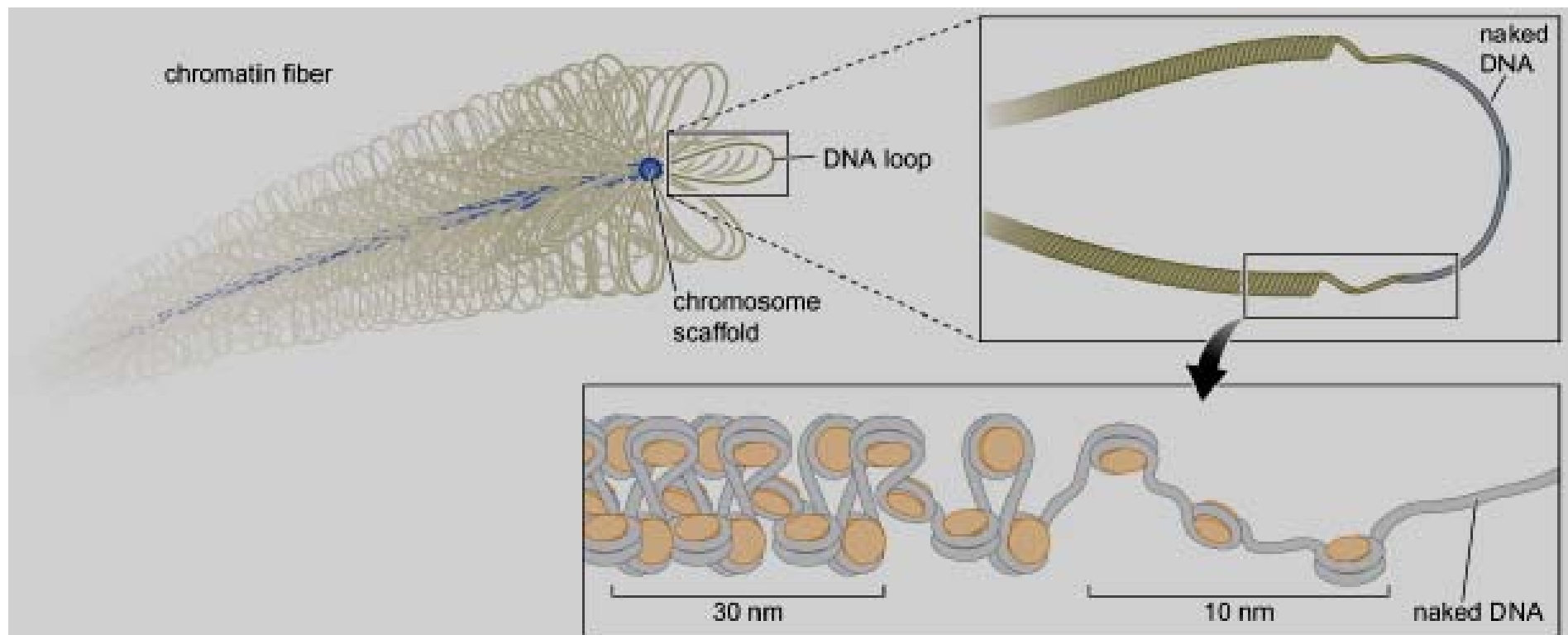
(2) Nucleosome arrays can form more complex structures: the 30-nm fiber ("zigzag model")



- 30 nm fibers have 6 nucleosomes/turn, organized into a solenoid
- Histone **H1** and histone **N-terminal tails** are required for formation of the 30 nm fiber.
 - This fiber is the basic constituent of both interphase chromatin and mitotic chromosomes. **(40-fold compaction)**

(3) Further compaction of DNA involves large loops of nucleosomal DNA

- Additional 10^3 - 10^4 -fold compaction is required, but the mechanism is unclear
- The nuclear scaffold model is proposed



From DNA to chromosome

Short region of DNA double helix

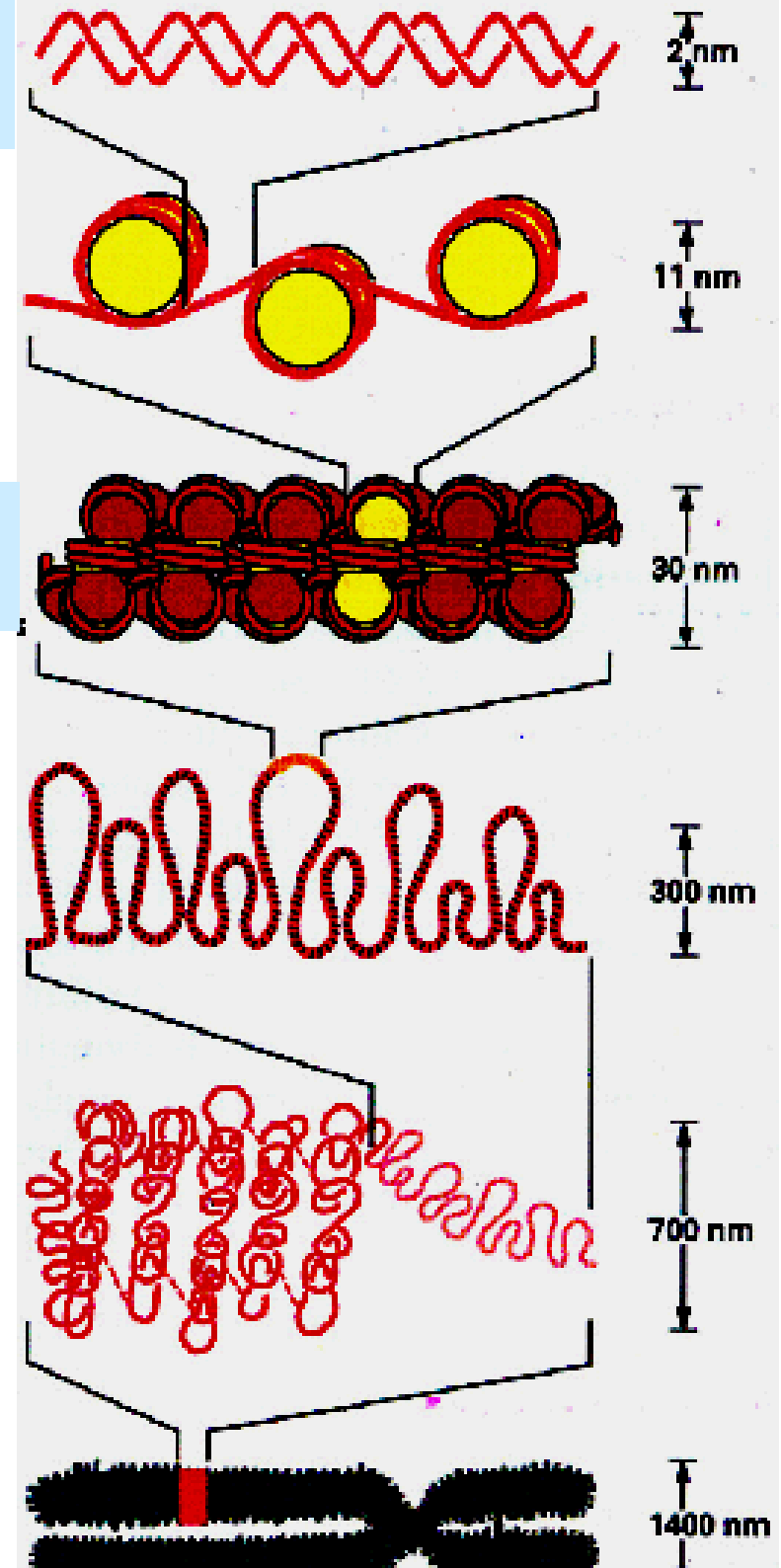
"Beads on a string" form of Chromatin

30-nm chromatin fiber of packed nucleosomes

Section of chromosome in an extended form

Condensed section of Metaphase chromosome

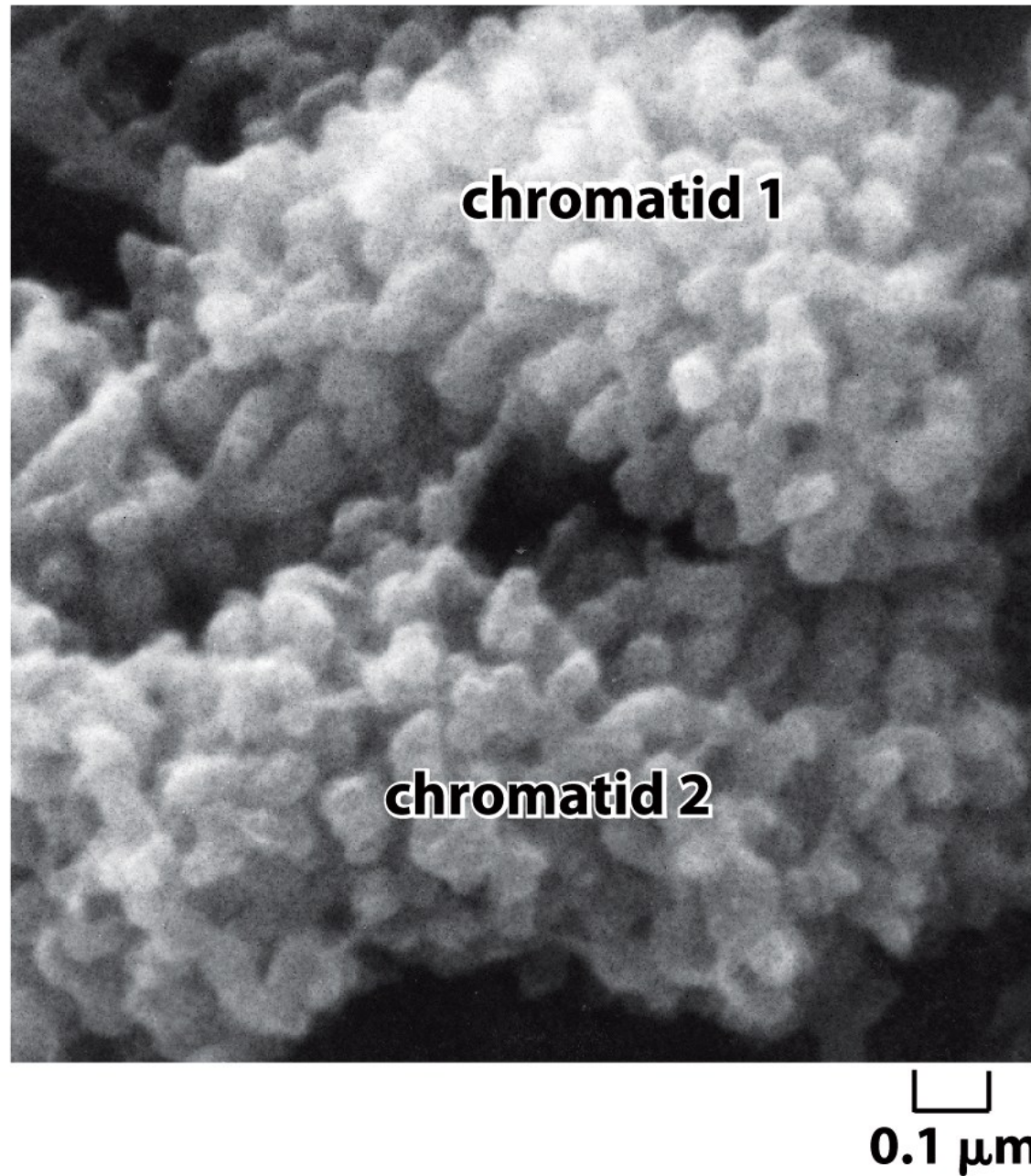
Entire metaphase chromosome



染色体形成过程中长度与宽度的变化

				宽度增加	长度压缩
第一级	DNA+组蛋白	↔	核小体	5倍	7倍
第二级	核小体	↔	螺线管	3倍	6倍
第三级	螺线管	↔	超螺旋	13倍	40倍
第四级	超螺旋	↔	染色体	2.5-5倍	5倍
				500-1000倍	8400倍 (8000-10000)

有丝分裂染色体是由紧紧压缩的 染色质形成的



The importance of packing of DNA into chromosomes

- Chromosome is a compact form of the DNA that readily fits inside the cell
- To protect DNA from damage
- DNA in a chromosome can be transmitted efficiently to both daughter cells during cell division
- Chromosome confers an overall organization to each molecule of DNA, which facilitates gene expression as well as recombination

真核生物基因组的结构特点

- 真核基因组**庞大**，一般都远大于原核生物的基因组。
- 真核基因组存在大量的**重复序列**。
- 真核基因组的大部分为**非编码序列(>90%)**，是真核生物与细菌和病毒之间最主要的区别。
- 真核基因组的转录产物为**单顺反子**。
- 真核基因是**断裂基因**，有内含子结构。
- 真核基因组**存在大量的顺式作用元件**(启动子、增强子、沉默子)。
- 真核基因组中**存在大量的DNA多态性**：单核苷酸多态性和串连重复序列多态性。
- 真核基因组具有**端粒(telomere)**结构。保护线性**DNA**的完整复制、保护染色体末端和决定细胞的寿命等功能。

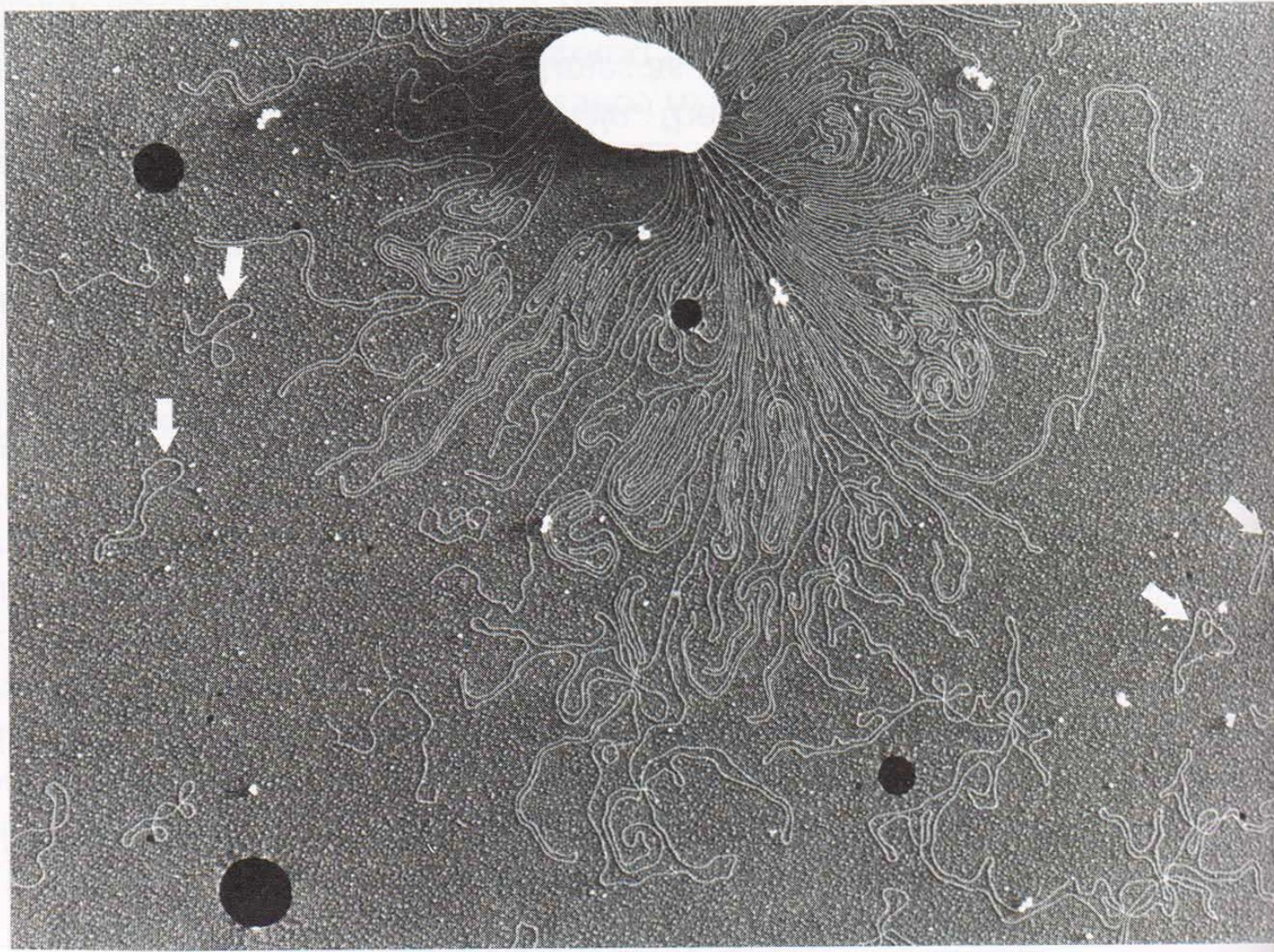
原核生物基因组

原核生物的基因组很小，大多只有一条染色体，且DNA含量少。

如大肠杆菌DNA的相对分子质量仅为 $4.6 \times 10^6 \text{bp}$ ，其完全伸展总长约为1.3mm，含4000多个基因。

- 原核生物基因主要是单拷贝基因，只有很少数基因（如rRNA基因）以多拷贝形式存在；
- 整个染色体DNA几乎全部由功能基因与调控序列所组成；
- 几乎每个基因序列都与它所编码的蛋白质序列呈线性对应状态。

大肠杆菌细胞中基因组DNA的电镜显微照片



箭头为环状质粒
DNA

细菌DNA是一条相对分子量在 10^9 左右的共价、闭合双链分子，通常也称为染色体。

原核细胞DNA特点

- 结构简炼
- 存在转录单元
- 有重叠基因

原核细胞DNA特点:

1、结构简炼

原核DNA分子的绝大部分是用来编码蛋白质的，只有很小一部分控制基因表达的序列不转录。

这些不转录DNA序列通常是控制基因表达的序列。

2、存在转录单元

原核生物DNA序列中功能相关的RNA和蛋白质基因，往往丛集在基因组的一个或几个**特定部位**，形成**转录单元**，并转录产生含多个mRNA的分子，称为**多顺反子mRNA**。

3、有重叠基因

一些细菌和动物病毒存在重叠基因：

同一段DNA能携带两种不同蛋白质的信息。

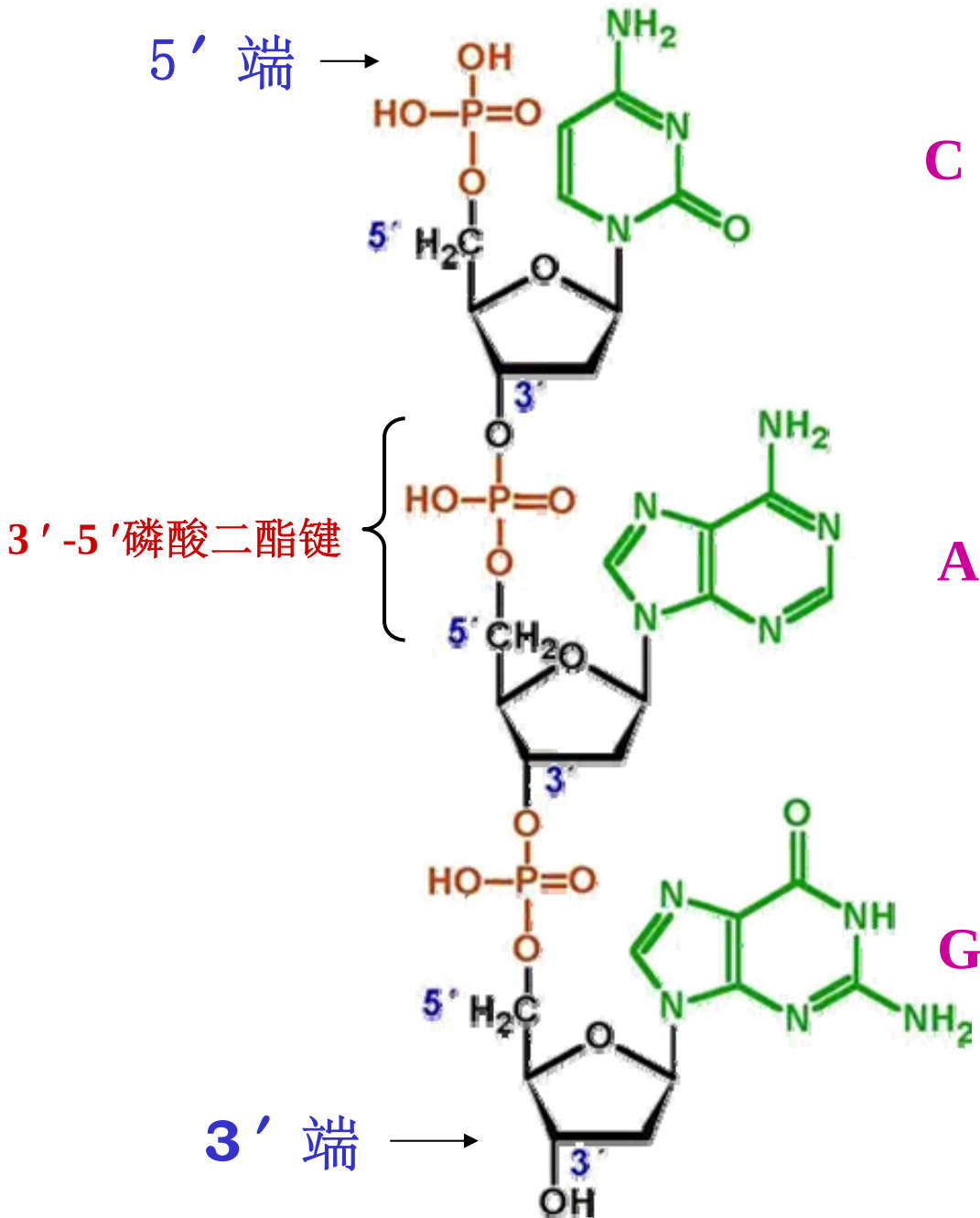
1977年，Sanger正式发现了重叠基因：

- Φ X174感染寄主后共合成9个蛋白质--分子量约 2.5×10^5 -- 6,078个核苷酸，
- 而病毒DNA本身只有5,375个核苷酸。
- Sanger发现9个基因中有些是重叠的：
 - 1、一个基因完全在另一个基因里面；
 - 2、部分重叠；
 - 3、两个基因只有一个碱基对的重叠。

DNA的结构

- 一级结构
- 二级结构
- 三级结构

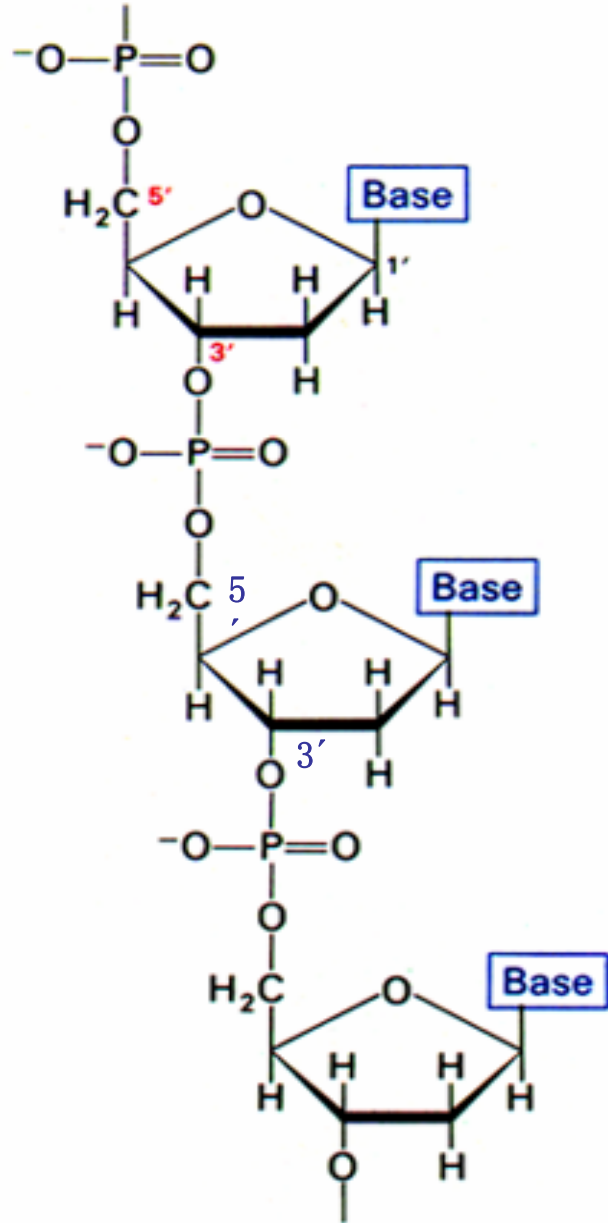
DNA的一级结构



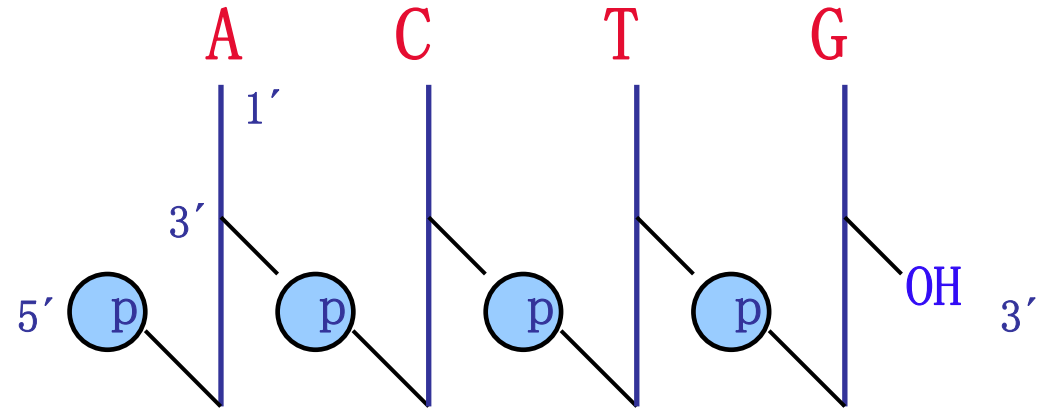
• 指4种核苷酸的**连接**及其排列顺序，表示了该DNA分子的**化学构成**。

• 许多个脱氧核苷酸经**3'-5'磷酸二酯键**聚合而成为DNA链。

DNA一级结构的表示法



结构式



线条式

5' **ACTGCATAGCTCGA** 3'

字母式

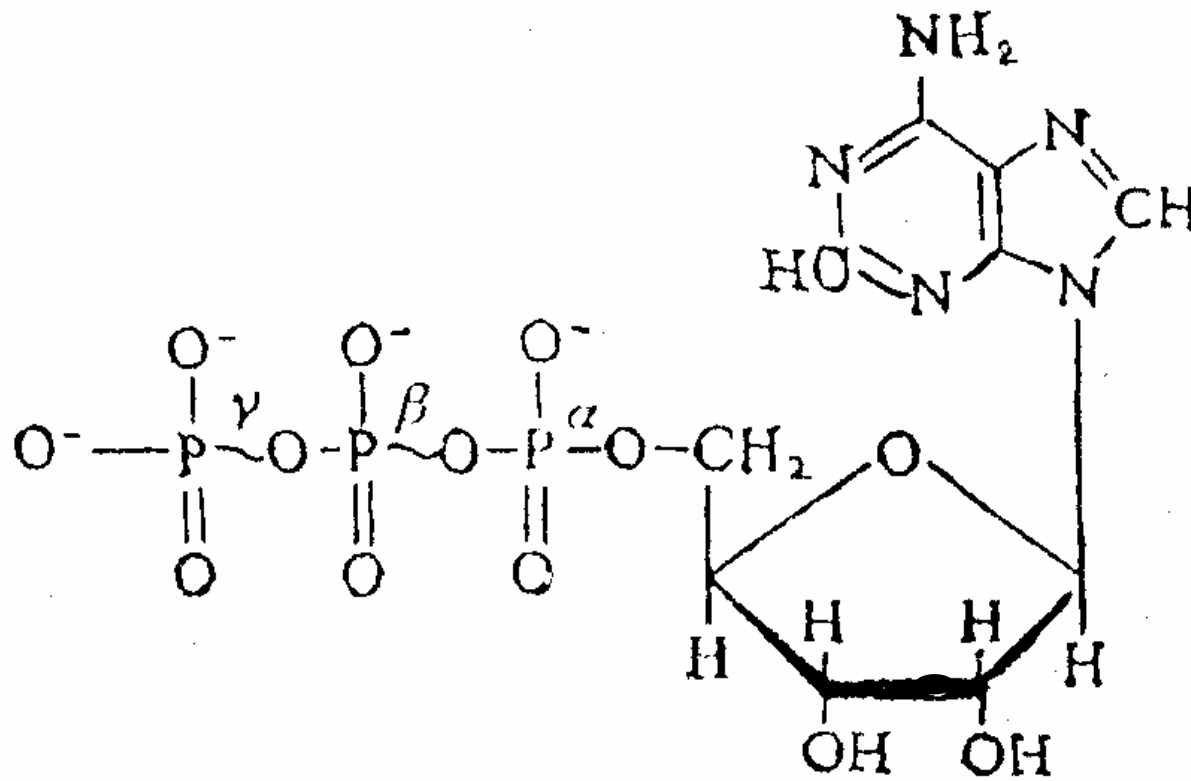


碱基、核苷和核苷酸

碱基	核苷	核苷酸	RNA	DNA
腺嘌呤 (adenine)	腺苷 (adenosine)	腺苷酸 (adenylic acid)	AMP	dAMP
鸟嘌呤 (guanine)	鸟苷 (guanosine)	鸟苷酸 (guanylic acid)	GMP	dGMP
胞嘧啶 (cytosine)	胞苷 (cytidine)	胞苷酸 (cytidylic acid)	CMP	dCMP
胸腺嘧啶 (thymine)	胸苷 (thymidine)	胸苷酸 (thymidylic acid)		dTMP
尿嘧啶 (uracil)	尿苷 (uridine)	尿苷酸 (uridylic acid)	UMP	

碱基与糖的结合物称为核苷，如果再与一个磷酸脂基相连则形成核苷酸

腺苷酸及其多磷酸化合物



AMP

Adenosine monophosphate

ADP

Adenosine diphosphate

ATP

Adenosine triphosphate

5' -NMP

5' -NDP

5' -NTP

N=A, G, C, U

5' -dNMP

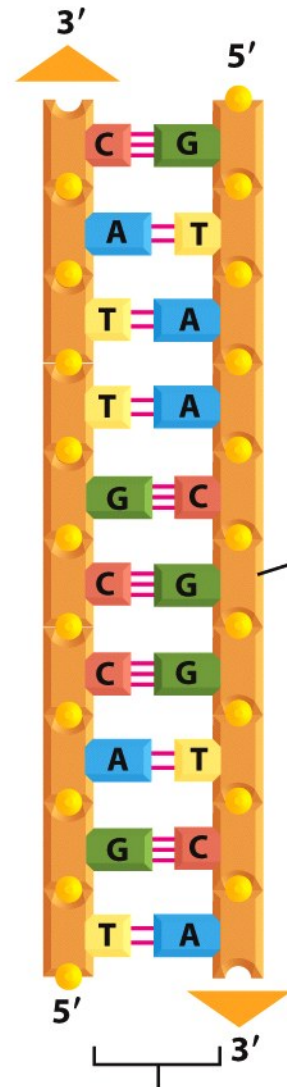
5' -dNDP

5' -dNTP

N=A, G, C, T

DNA双链的组成

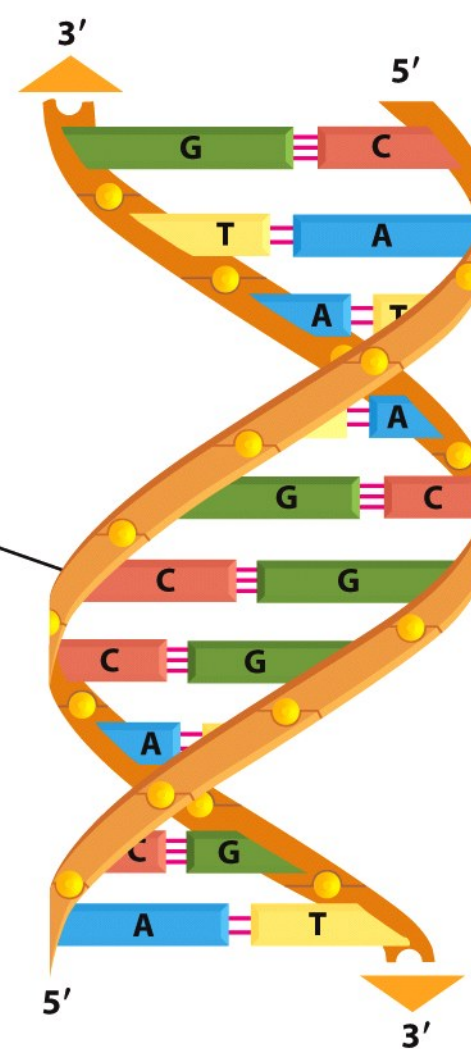
(C) double-stranded DNA



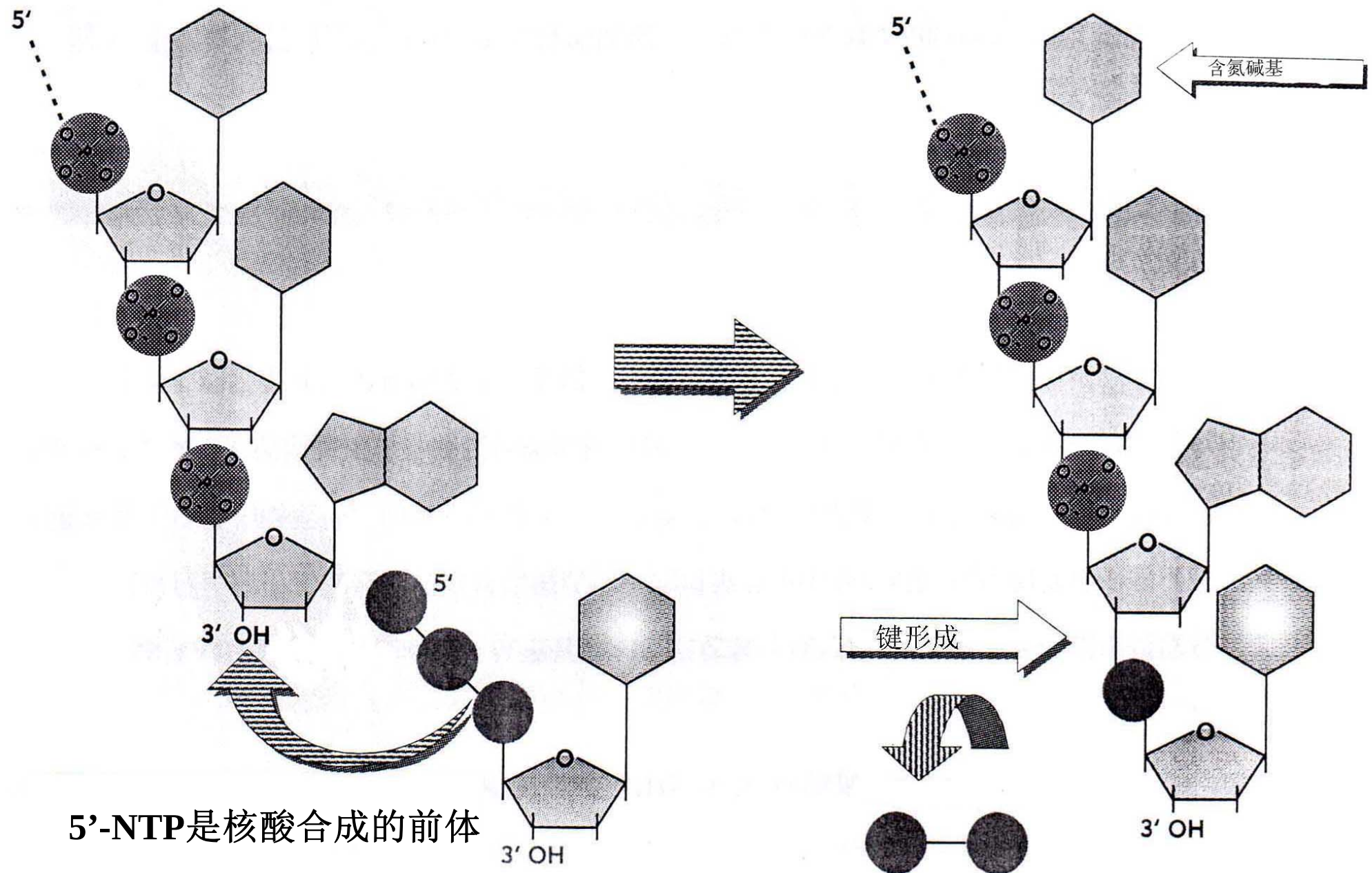
hydrogen-bonded
base pairs

sugar-phosphate
backbone

(D) DNA double helix



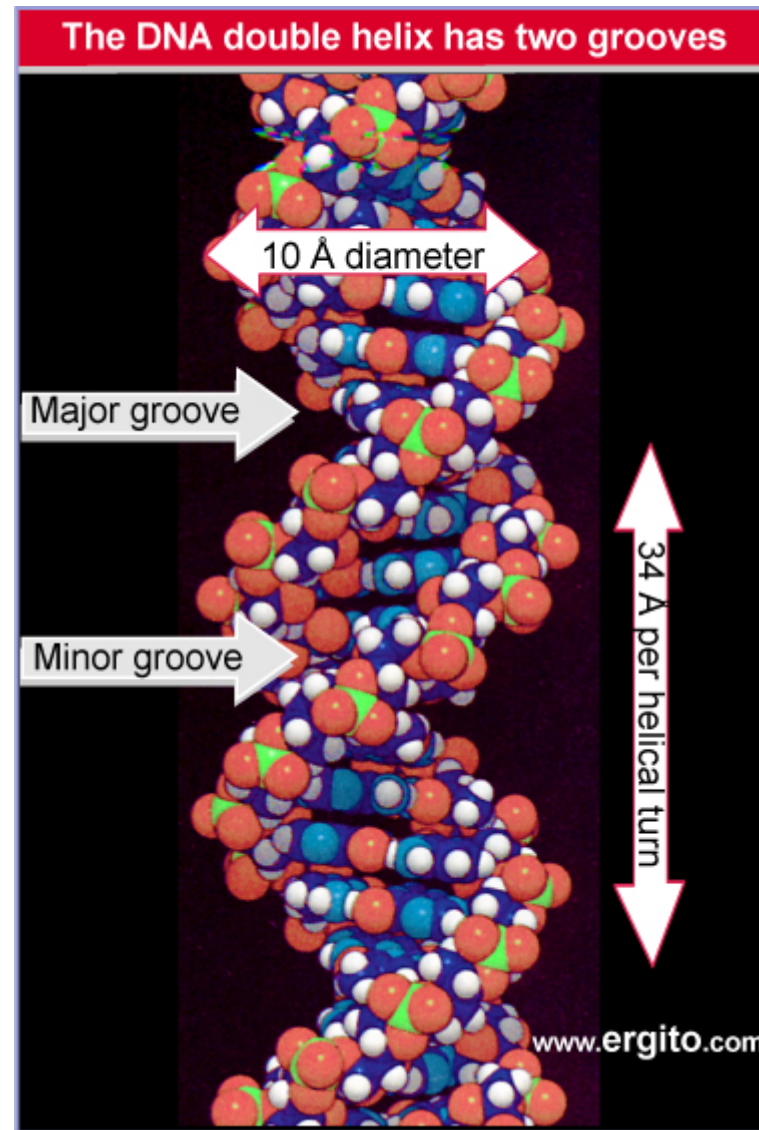
多聚核苷酸链中新生磷酸糖苷键的产生过程



5'-NTP是核酸合成的前体

单核苷酸5'-磷酸基团向核酸链的3'-OH发起进攻

DNA的二级结构



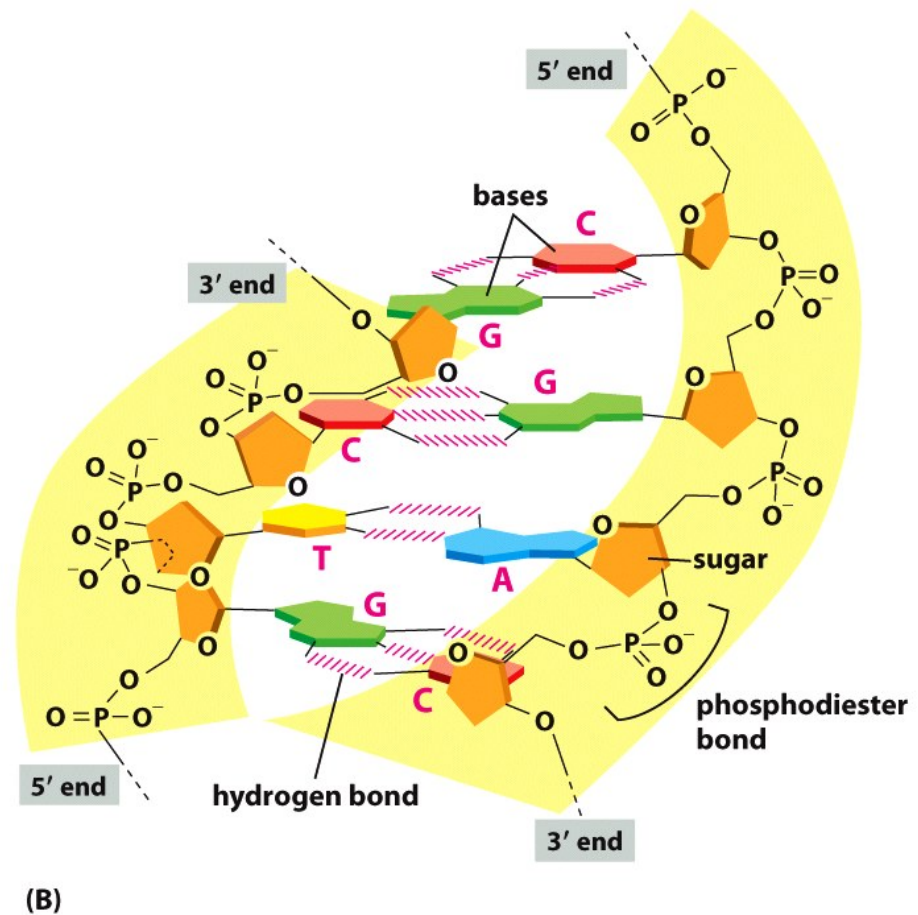
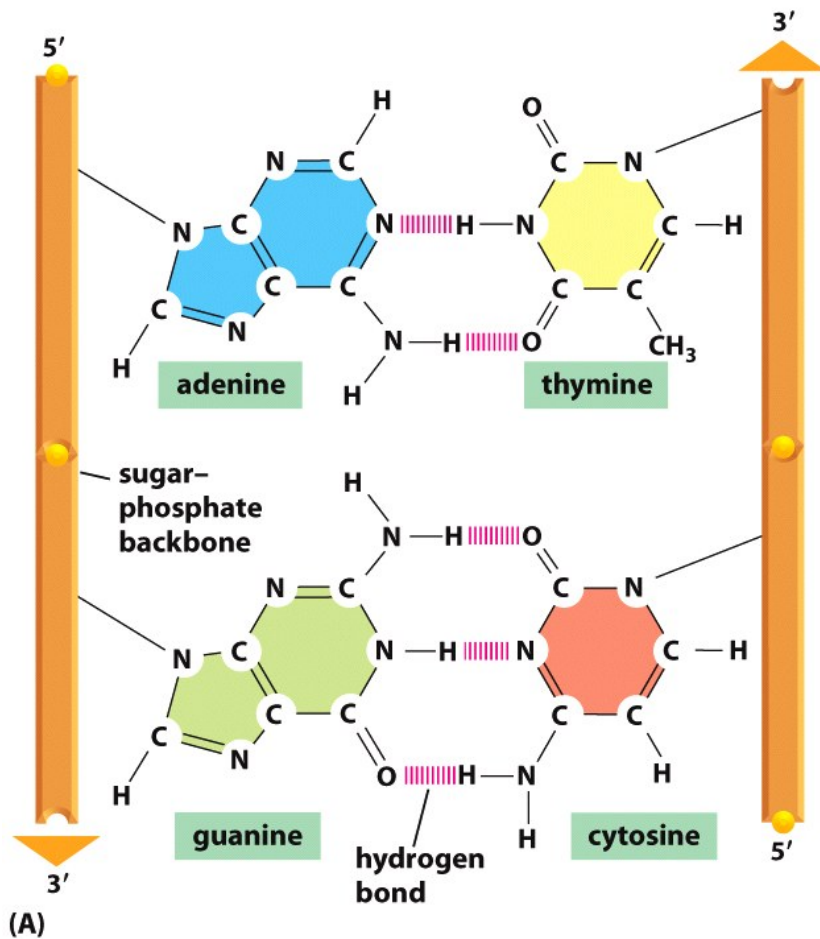
- 指两条多核苷酸链反向平行盘绕所生成的双螺旋结构。

碱基互补配对原则：

在DNA分子中，嘌呤永远与嘧啶配对，

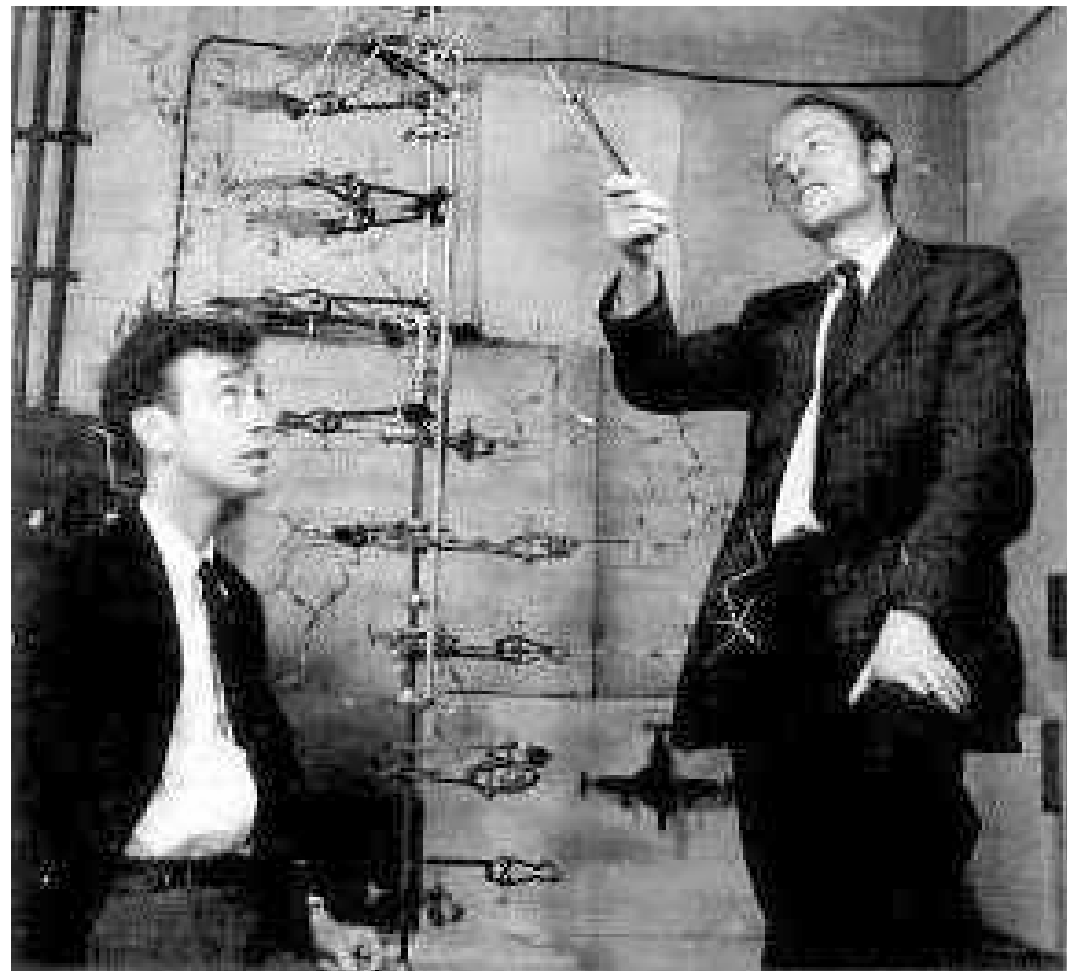
腺嘌呤 (A) = 胸腺嘧啶 (T)

鸟嘌呤 (G) = 胞嘧啶 (C)

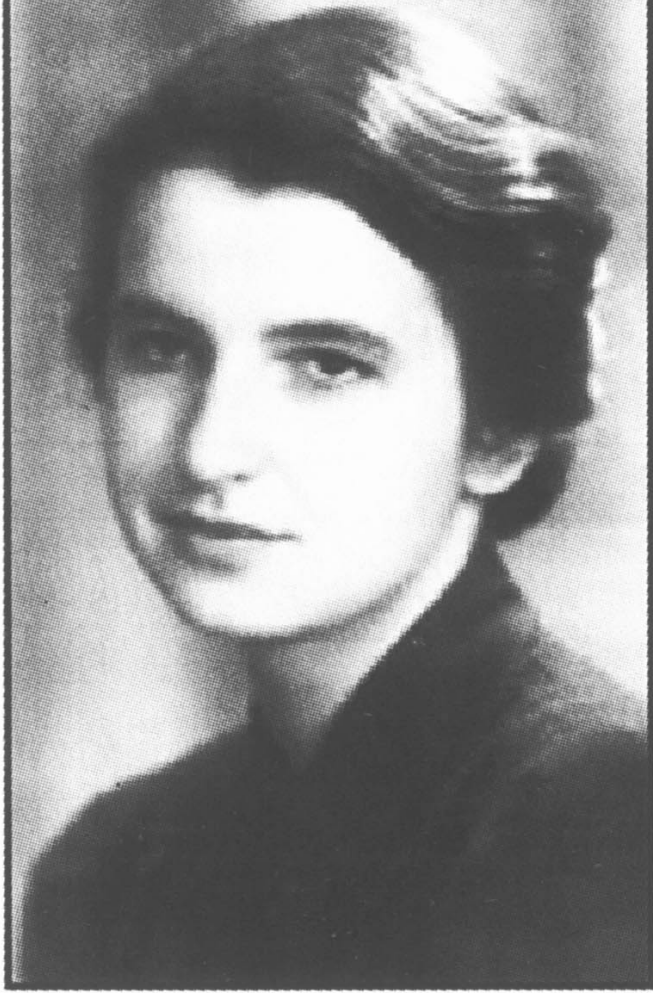


DNA double helix (DNA双螺旋结构)

1953, Watson 和 Crick 基于三个方面的发现, 提出了DNA双螺旋模型:



1. X-光衍射实验数据表明DNA是一种规则螺旋结构。
2. DNA密度测量说明这种螺旋结构应有两条链。
3. 不论碱基数目多少, G的含量总是与C一样, 而A与T也是一样的。

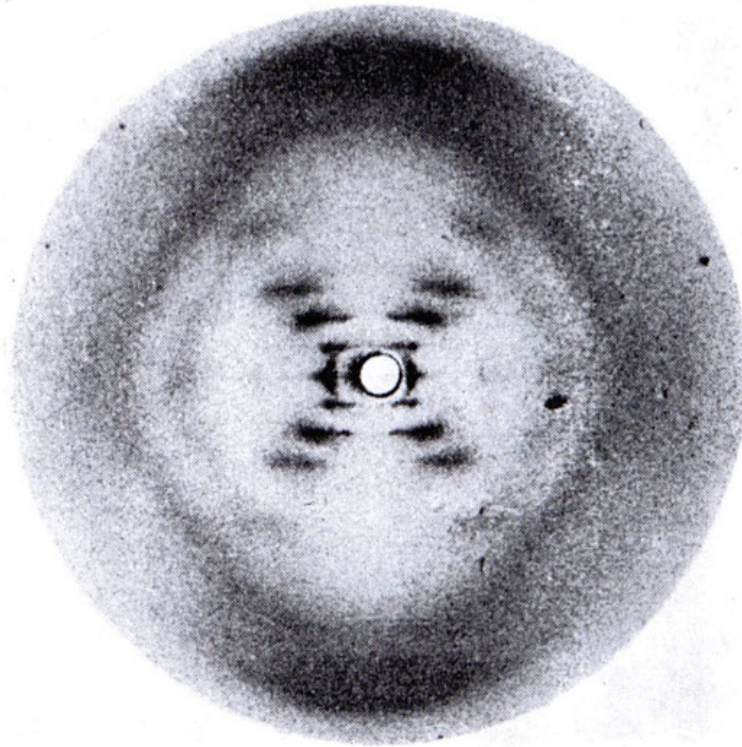


罗莎琳·富兰克林

(Rosalind Elsie Franklin, 1920–1958)

(图像来自于 www.spartacus.schoolnet.cc)

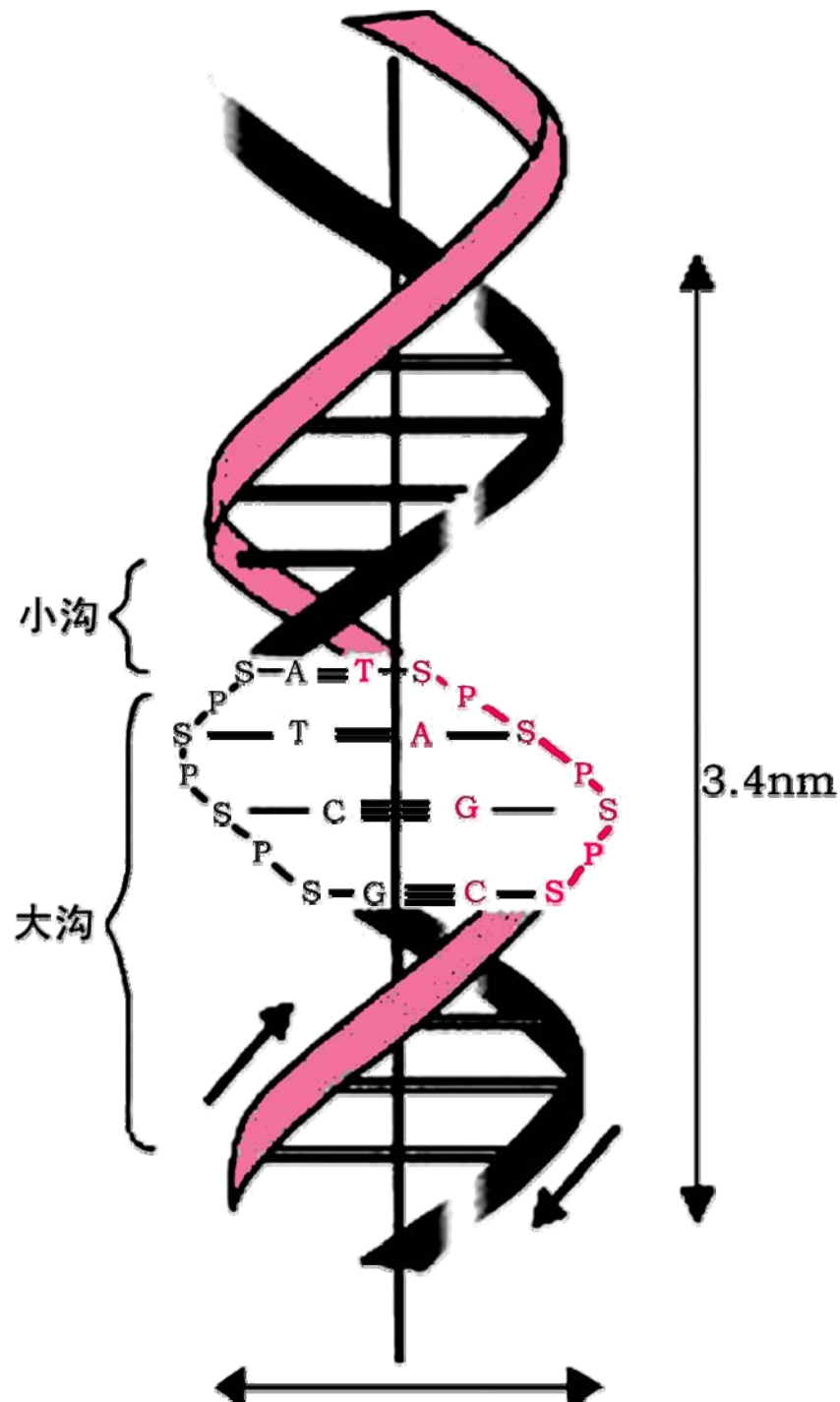
**Rosalind E. Franklin对
DNA晶体结构的研究为
Wilkins的获奖奠定了基础。**



Wilkins

1962 Nobel Prize

DNA链的基本特点

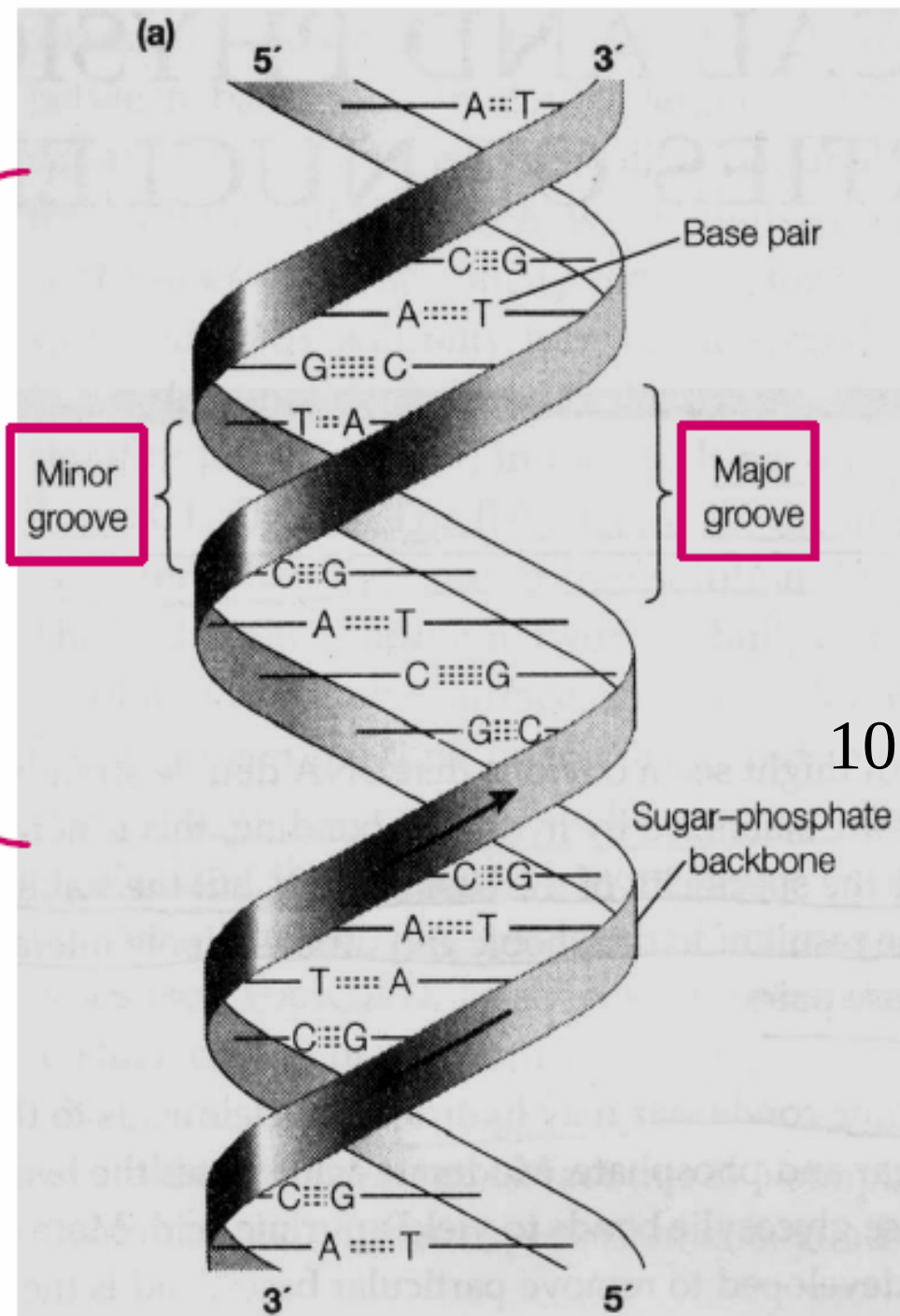


1、DNA是由两条互相平行的脱氧核苷酸长链盘绕而成的。

2、DNA分子中的脱氧核糖和磷酸交替连接，排在外侧，构成基本骨架，碱基排列在内侧。

3、两条链上的碱基通过氢键相结合，形成碱基对。

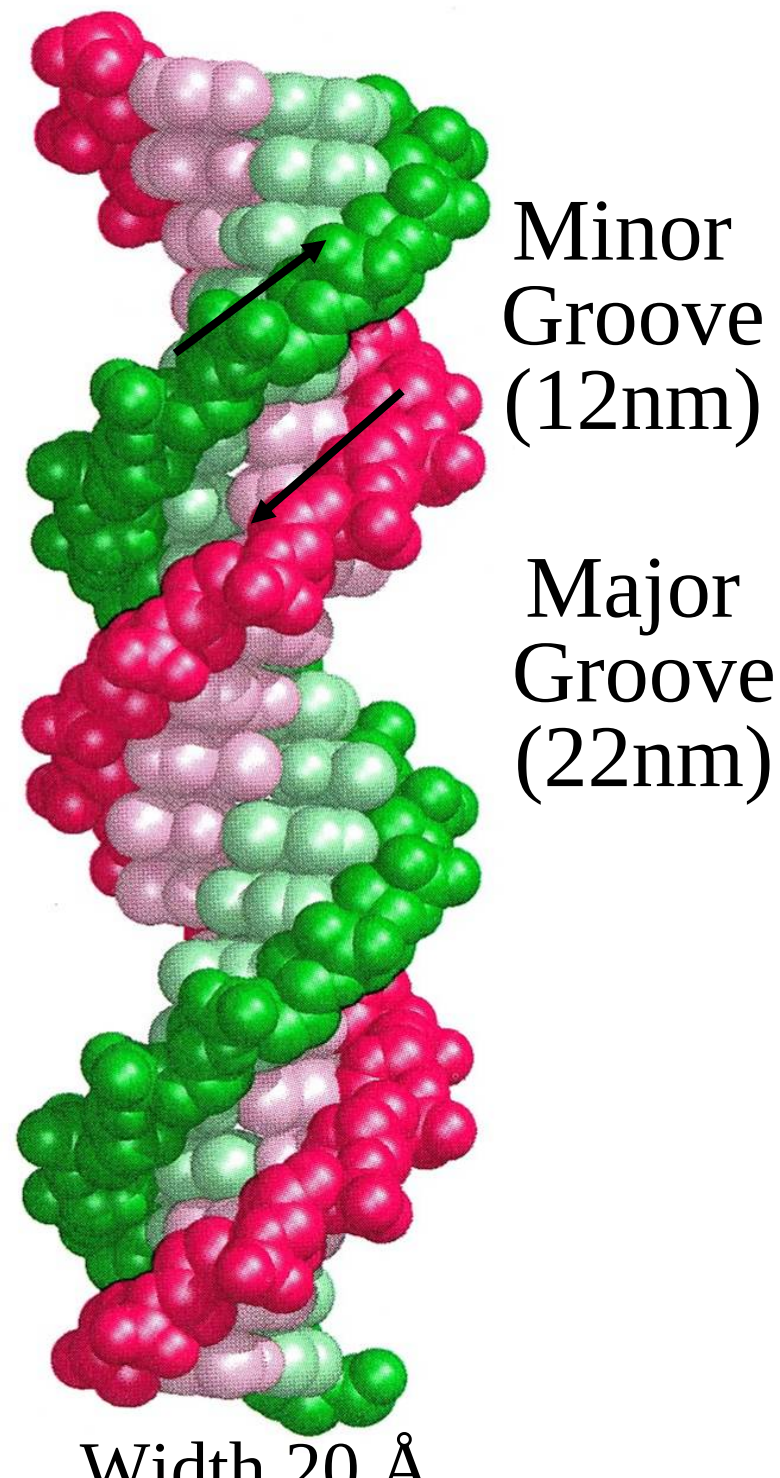
DNA的反向平行双螺旋结构



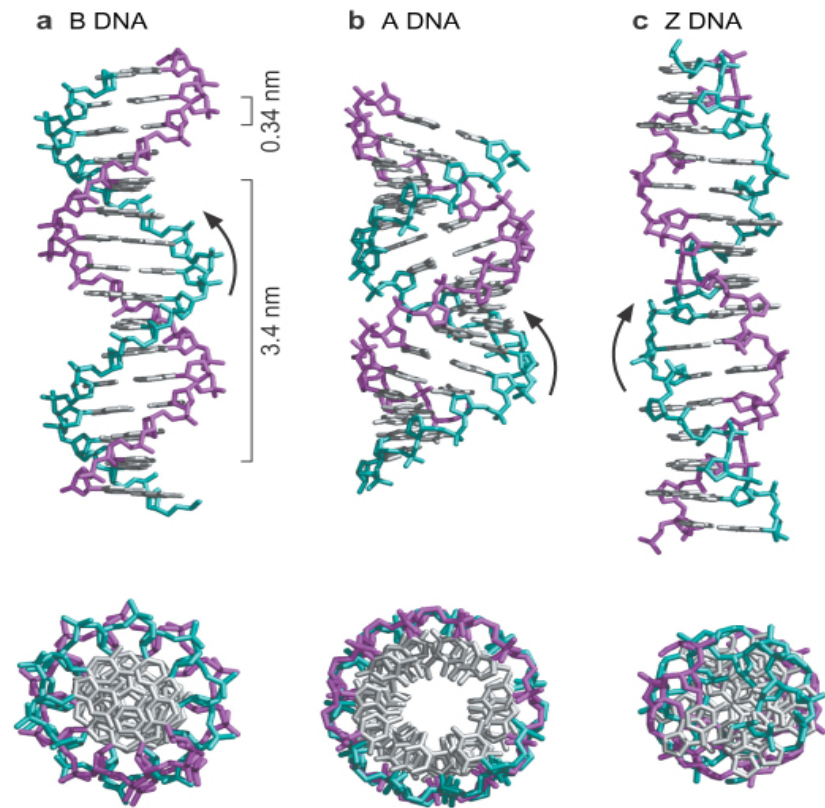
Rise
3.4 Å

Pitch
34 Å

10.4 bp/turn



A-, B-, Z-型DNA三种结构比较



	A	B	Z
外型	粗短	适中	细长
螺旋方向	右手	右手	左手
螺旋直径	2.55nm	2.37nm	1.84nm
碱基直升	0.23nm	0.34nm	0.38nm
每圈碱基数	11	10	12
碱基倾角	20°	0°	7°
大沟	很窄很深	很宽较深	平坦
小沟	很宽、浅	窄、深	较窄很深

右手螺旋DNA:

1. B-DNA:

A-T丰富的DNA片段

2. A-DNA(对基因表达有重要意义)

a. DNA-RNA(处于转录状态的DNA)

b. RNA-RNA (dsRNA)

左手螺旋DNA——Z-DNA的研究

1979年，Rich提出左手螺旋Z-DNA结构。它是右手螺旋结构模型的一个补充和发展。

B-DNA是最常见的DNA构象，

A-DNA和Z-DNA可能具有不同的生物活性。

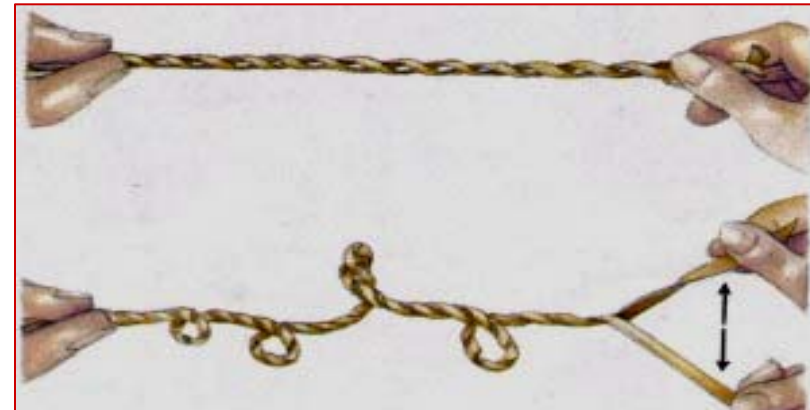
DNA的高级结构

DNA的高级结构是指DNA双螺旋进一步扭曲盘绕所形成的特定空间结构。

超螺旋结构是DNA高级结构的主要形式，可分为**正超螺旋**与**负超螺旋**两大类，它们在特殊情况下可以**相互转变**，如：

负超螺旋 $\xrightarrow[\text{溴乙锭}]{\text{拓扑异构酶}}$ 松弛DNA $\xrightarrow[\text{溴乙锭}]{\text{拓扑异构酶}}$ 正超螺旋

双螺旋DNA的松开导致负超螺旋，而拧紧则导致正超螺旋。



研究细菌质粒DNA时发现，天然状态下该DNA以负超螺旋为主，稍被破坏即出现开环结构，两条链均断开则呈线性结构。

在电场作用下，相同分子质量的超螺旋DNA迁移率>线性DNA迁移率>开环的DNA迁移率，以此可判断质粒结构是否被破坏。

Summary

- 遗传物质的主要载体是染色体。
- 染色体的主要成分：**DNA**和蛋白质（组蛋白、非组蛋白），组蛋白上存在很多修饰。
- **Nucleosome** (核小体) 是染色质的基本结构单位。
- **DNA**的结构
 - 一级结构：4种核苷酸的连接及其排列顺序。
 - 二级结构：反向平行双螺旋。
 - 三级结构：超螺旋。

Thank you!

