

[7] Brillouin, L.: *Science and Information Theory*, Academic Press, N. Y., 1956.
 [8] 黄惠慈:《科学通报》,1980年25卷,300页。
 [9] 金龙焕、黄惠慈:《科学通报》,1981年,26卷,587页。

[10] 汤佩松:《化学通报》,1978年,4期,193页。

[本文于1981年11月11日收到]

dsDNA 的内在运动规律

张 德 安

(吉林大学化学系)

迄今,就 dsDNA (即双链 DNA) 的空间结构而言,无论是 DNA 纤维的 X 光衍射已观测到的 A、B、C、D、E 与 S 等各种构象^[1],还是为了解释 DNA 复制和转录所提出的 WC、CL、SBS、CPK 与 ZZ 等各种模型^[2],均可视为在一定条件下相对稳定的静态结构。尽管这些构象彼此相异,模型又不尽相同,但若把许许多多的孤立静态结构依其内在运动相关性联系起来考虑,不但给人以完整的动态概念,从中了

解到其独特的内在运动规律,还可以了解其何以发挥重要生物功能的本质。本文仅就此问题作一简要论述。

一、dsDNA 的内在运动

dsDNA 的 NMR、X 光衍射及理论研究表明^[1],尽管键长、键角和内旋转角均各自有许多差异,但是键长只有微小的变动,键角也无较大的变化,所以其内在运动主要取决于表 1 所示

表 1 dsDNA 内的单键转动规律*

键 \ 转动	构 象 角	可 能 范 围		优 势 构 象 式	
		构 象 式	范 围	核 苷	核苷酸或多核苷酸
C-N	χ	a	0°	a	a
		h	120°		
		s	210°	s (部分 Pu)	
C-O	α	t	180°	t	t
		g ⁻	-60°		
		g ⁺	+60°		
	δ	t<g'g'>	180°	t	t
		g ⁻ <t'g'>	-60°		
		g ⁺ <g't'>	+60°		
C-C	ξ	t< ² E>	180°	t	t
		g ⁻	-60°		
		g ⁺ < ³ E>	+60°	g ⁺	g ⁺
	σ	t<gt>	180°	t (部分)	t
		g ⁻ <tg>	-60°	g ⁻ (部分)	
		g ⁺ <gg>	+60°	g ⁺	g ⁺
P-O	β	g ⁻ g ⁻	270°		g ⁻ g ⁻
	γ	g ⁺ g ⁺	90°		
		⋮			

注: < > 内为不同命名符号

* 据文献[1],[4]制表

的构象角(即扭转角, 本文采取 Seeman^[3] 等于 1976 年所用的符号表示)变化。首先从各种单键的转动来看, 并非如人们原来所想象的那么自由, 而是被限制到很窄的范围内, 在此范围内且有其优势构象式: C-N 键为 α 式, C-O 键为 τ 式, C-C 键为 τ 或 g^+ 式, P-O 键为 g^-g^- 式 (β, γ 两角命名的符号^[4])。再从各转动单键之间的关系来看, 可有 49 种可能的两构象角之间的相关性, 即每两个构象角之间都有其一定的对应关系, 彼此限制到较窄的范围内。例如, $e\chi$ 为 g^+a , $e\alpha$ 为 g^+t 或 tt , $e\gamma$ 为 tt 或 g^+g^- , $e\delta$ 为 g^+t 、 tt 或 g^-t , $e\zeta$ 为 g^+g^+ 、 tg^+ 、 g^+t 或 tt , $\delta\beta$ 为 tt 或 tg^- , $\zeta\alpha$ 为 g^+t 、 tt 或 tg^- , $\alpha\gamma$ 为 g^-g^+ 、 g^-t 、 tt 、 tg^- 、 g^+g^- 或 g^+g^+ 等等, 其中 $\beta\gamma$ 是最柔顺的。此外, 还有两两或更远构象角之间的相关性, 例如 $\beta\gamma$ 强烈地依赖于 $\alpha\delta$ 与 $e\zeta$, 当 $\beta\gamma$ 转动足以破坏碱基堆积时, $e\zeta$ 的相应转动, 即 $\beta\zeta$ 为 g^-g^+ 或 tt , γe 为 tt 、 g^-g^+ 或 g^+g^- 时, 可保持碱基堆积不被破坏, 故称之为曲柄式(Cranks halt like)转动。

二、各类 dsDNA 的相关性

目前, 由于糖环的键扭转及环内键角均可视为僵硬的弹性变量, 单独用 ζ 就可足以表示, 所以各类构象的 dsDNA 可由六个主链构象角 ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, e, \zeta$) 与一个糖苷键构象角 (χ) 来确定^[1]。这样, dsDNA 的构象便可用 $\alpha, \beta, \dots, \zeta, \chi$ 相应的七个构象式符号来描述, 并依此进行简便的分类^[5]。如表 2 所示, 以糖环的不同皱折分成族, 再以不同的七字母构象式分成类, 然后以不同的 h (每个残基的轴位移) 与 t (每个残基的转动角) 值分成种。例如, A 族的糖环皱折为 3E , 共分成 $tg^-g^-tg^+g^+a$ 与 tg^-tttg^+a 两类, 前一类包括 16 种构象, A-DNA ($h=2.6 \text{ \AA}$, $t=32.7^\circ$) 与 A''-DNA ($h=3.3 \text{ \AA}$, $t=30.0^\circ$) 为其中的两种极端构象, 尽管这两种 DNA 的螺旋参数—螺旋形态不同, 但是构象没有显著变换, 七字母构象式仍然相同, 所以属于同一类; 至于后一类, 目前只发现有一种构

象 ($h=3.1 \text{ \AA}$, $t=36.0^\circ$), 非常类似于 WC-DNA (Watson-Crick 型 DNA^[6])。关于 B 族, 糖环皱折为 2E , 共分成 ttg^-tg^+ta 与 $ttttta$ 两类, 前一类包括 4 种构象, B-DNA ($h=3.4 \text{ \AA}$, $t=36.0^\circ$) 与 D-DNA ($h=3.0 \text{ \AA}$, $t=45.0^\circ$) 为其中的两种极端构象, 也是螺旋形态不同, 但七字母构象式相同, 属于同一类; 至于后一类, 只包括一种构象, 即 E-DNA ($h=3.3 \text{ \AA}$, $t=48.0^\circ$)。关于 A + B 族, 属于以二核苷酸为重复单位的新族 dsDNA, 构成该族的两种核苷酸具有不同的构象 (包括不同的糖环皱折), 共分成三类: 在 $g^-g^+g^+ttg^+s + g^-g^-g^-tg^+ta$ 类中有两种构象, 从 S-DNA (即 Z-DNA, $h=7.3 \text{ \AA}$, $t=-60.0^\circ$) 可见, 其中一种核苷酸具有通常的构象, 而另一种核苷酸则具有稀有的构象, 即 P-O 键的 $\beta\gamma$ 构象角为 g^+g^+ 式, 核苷为 S 式, 当其 h 值增加到 $7.6 \text{ \AA}$, t 值增加到 -51.4° 时, 便成为其一种变形; 至于 $g^-g^+g^+ttg^+s + tg^+g^-tg^-ta$ 类, 只有一种构象, 是用小牛胸腺 DNA 观察到的, t 值仅有 -25.7° ; 同样, 在 $g^-g^+g^+ttg^+s + ttg^-ttta$ 类中也只有一种构象, 是用铂金属嵌合剂与 dsDNA 的规则复合物观察到的, 由 $t=0^\circ$ 可见, 虽然碱基完全配对, 但是次级堆积全被破坏, 以容纳嵌合剂。

总之, 尽管一些构象之间 (例如 A-DNA 与 A''-DNA, B-DNA 与 D-DNA 等) 的螺旋形态不同, 但是七字母构象式却相同, 属于同一类构象; 虽然一些构象 (例如 D-DNA 与 E-DNA, WC-DNA 与 B-DNA 等) 的螺旋参数相近, 而七字母构象式却相异, 则属于不同类或族的构象。显然, 无论是族与族之间, 还是类与类之间, 只要构象角发生变化, 各种构象的 DNA 均可发生相互转变。

根据 dsDNA 的七字母构象式, 可以很清楚地看到各类 dsDNA 之间的相关性。如表 3 所示, 经过一对构象角的变化, B、A、WC 与 E-DNA 之间可以相互转换, 即:

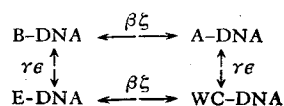


表 2a X 光衍射分析确定的 dsDNA 分类^[1]

族			A		B	
糖 构 种 螺 旋 参 数	构 象 类 数	象 数	³ E		² E	
			tg ⁻ g ⁻ tg ⁺ g ⁺ a	tg ⁻ tttg ⁺ a	ttg ⁻ tg ⁺ ta	ttttta
			16	1	4	1
			2.6—3.3	3.1	3.0—3.4	3.3
			30.0—32.7	36.0	36.0—45.0	48.0

表 2b X 光衍射分析确定的 dsDNA 分类^[1]

族			A + B	
糖 构 种 螺 旋 参 数	构 象 类 数	象 数	³ E + ² E	
			g ⁻ g ⁺ g ⁺ ttg ⁺ s + g ⁻ g ⁻ g ⁻ tg ⁺ ta	g ⁻ g ⁺ g ⁺ ttg ⁺ s + tg ⁺ g ⁻ tg ⁻ ta
			2	1
			7.3—7.6	7.2
			(-60) - (-51.4)	-25.7

表 3 dsDNA 的七字母构象式*

DNA 角	α	β	γ	δ	ϵ	ζ	χ
B	t	t	g ⁻	t	g ⁺	t	a
A	t	g ⁻	g ⁻	t	g ⁺	g ⁺	a
WC	t	g ⁻	t	t	t	g ⁺	a
E	t	t	t	t	t	t	a
B	t	t	g ⁻	t	g ⁺	t	a

注: * 据文献[1]制表

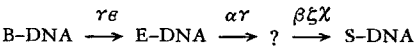
表 4 dsDNA 的七字母构象式*

DNA 角	α	β	γ	δ	ϵ	ζ	χ
B	t	t	g ⁻	t	g ⁺	t	a
E	t	t	t	t	t	t	a
?	g ⁻	t	g ⁺	t	t	t	a
S	g ⁻	g ⁻	g ⁺	t	t	g ⁺	s

注: * 据文献[1]制表

从 $\beta\zeta$ 与 $\gamma\epsilon$ 的变化情况可见, 恰好符合上述的曲柄式转动, 即 B、A、WC 与 E-DNA 之间的相互转换并不破坏碱基堆积。依此类推, 可用经典的 B-DNA 作参考系, 根据已知的单键转动规律及其相关性, 不但可以探明各类 dsDNA 的相互转换途径, 而且还可以预言某种新的 dsDNA 存在, 以探索新的内在运动

规律。例如表 4 所示, 由右手双螺旋的 B-DNA 向左手双螺旋的 S-DNA 转换的途径可能是:



这样, 便可由该途径预言其中的未知 dsDNA (?) 可能存在; 如果实验证明这种 dsDNA 确实存在, 并在一定条件下可以发生如此转换, 那么便证实该转换途径是正确的, 同时得到 $\beta\zeta\chi$ 可为 tta 或 g⁺g⁺s 的运动规律。

三、影响 dsDNA 内在运动的因素

经典的 dsDNA 纤维研究表明, 湿度、离子浓度与类型、以及有机溶剂等外来因素, 均可使 dsDNA 发生构象转换。例如, 相对湿度由 75% 增加到 92%, 可使 A-DNA 转换成 B-DNA^[7]; NaCl 浓度由 3% 增加到 6%, 只观察到 B-DNA^[8]; 在稳定的 A 与 B-DNA 所要求的相对湿度和盐浓度条件的中间, 可见到 C-DNA^[9]; 对于 NaDNA, 可观察到 A、B 与 C-DNA, 而 LiDNA 只有 B 与 C-DNA; 当其水溶液加乙醇时, 可观察到 B→C→A 的构象转换, 表明极性环境对 B-DNA 有利^[10,11]。无疑地, 这些外因对 dsDNA 构象的影响, 都是通过改变其内在运动实现的。

关于 dsDNA 的核苷酸组成、顺序和重复

表 5a 具有重复顺序的多聚二(三)核苷酸双螺旋^[1]

A T L V <i>B, D, (A)</i>	A C L G <i>S, B, A</i>	A G L C <i>B, C''</i>	G C C G <i>S, B, A</i>
A A A L L L <i>B'</i>	A A T L L V <i>B, D</i>	A A C L L G <i>B, A</i>	A A G L L C ?
	A G T L C V <i>B, C, A</i>	A G C L C G <i>B, A, C'</i>	
	G A T C L V <i>B, A,</i>	G A C C L G ?	
A G G L C C ?	G G T C C A <i>B, C', A</i>	G G C C C G ?	G G G C C C <i>B, A</i>

表 5b G 被 I 取代的多聚二(三)核苷酸双螺旋^[1]

	A C L I <i>B, C, D</i>	A I L C <i>B'</i>	I C I C <i>B, D</i>
		A A C L L I ?	A A I L L C ?
	A I T L C V <i>B, C, D, (E)</i>	A I C L C I <i>B, D</i>	
	I A T C L V ?	I A C C L I ?	
A I I L C C ?	I I T C C V <i>B, E</i>	I I C C C I ?	I I I C C C <i>(B), B'</i>

注: 斜体字母表示同质异型的变形

度等内因对其构象的影响, 人们在控制外因或模拟内环境的条件下, 也做了系统的研究^[4]。如表 5 所示, 在 G 被 I 取代的类似物中, 发现 $I:C = A:T \neq G:C$; 在新发现的构象中, B', C' 与 C'' 只是经典结构的变形, 而 S, D 与 E 却具有十分新的特征, 表明核苷酸顺序是决定构象的重要因素。例如 S -DNA, 既要求交替的 Pu/Py 顺序, 又要求 Pu 核苷为 S 式。

尽管人们努力模拟天然 $dsDNA$ 所处的胞内环境, 但是仍难以反映其与蛋白质(酶)等在

细胞内发生的复杂相互作用。人们只能通过模型化合物研究推想 $dsDNA$ 的一些顺序区, 例如富含 $A:T$ 的顺序区, 可能要比其它顺序区采取更多的非经典 $dsDNA$ 构象, 以适于同结合蛋白质(酶)相互识别、相互作用; 而带有足够正电荷浓度的蛋白质, 可为 $dsDNA$ 的特定顺序向 S 型转变提供必要条件。

四、胞内 $dsDNA$ 的可能状态

综上所述, 尽管一些证据支持 $dsDNA$ 在

细胞内采取单调的 B 构象；但是其余各类相对稳定构象的存在，以及它们在一定的条件下可相互转换，还有生物信息的传递与表达，乃至细胞分化与个体发育等过程的大量事实，都充分说明 dsDNA 在细胞内绝非绝对静止，而是在不停地运动着。正是由于这种内在运动，不但可使各种构象之间的差异得到统一，而且通过动态结构模型的建立，可使我们更确切地认识 dsDNA 在细胞内的真实状态。我们认为，dsDNA 在细胞内的不断变化的条件下，既可处于相对稳定的优势 B 构象，又能在特定的顺序区采取各种相对稳定的构象优势，即应该是具有多种构象的非均匀平衡体系。只有这样，dsDNA 才能按特定的空间编码原则与蛋白质(酶)等相互识别，发生特异的相互作用^[12]，使其生物信息的传递与表达得到严密的时空调控，以保证更有组织、有顺序地指导细胞分化及个体发育过程的进行。总之，随着 dsDNA 的更多更精确的内在运动参数的确立，以及更接近

胞内状态的 dsDNA 微细结构分析方法的建立，将会使我们更完整地理解其内在运动的规律，以认识其重要生物功能的本质。

参 考 文 献

- [1] Neidle, S.: *Topics in Nucleic Acid Structure*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981.
- [2] 张今等:《生物化学与生物物理进展》, 1980年, 第6期, 第4页。
- [3] Seeman, N. C., et al.: *J. Mol. Biol.*, **104**, 109, 1976.
- [4] Cohn, W. E.: *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, **18**, 230, 1976.
- [5] Arnott, S., et al.: *Nature(Lond.)*, **283**, 743, 1980.
- [6] Crick, F. H. C. and Watson, J. D.: *Proc. R. Soc. A.*, **223**, 80, 1954.
- [7] Franklin, R. E., et al.: *Acta Crystallogr.*, **6**, 673, 1953.
- [8] Cooper, P. J., et al.: *J. Mol. Biol.*, **16**, 562, 1966.
- [9] Leslie, A. G. W., et al.: *J. Mol. Biol.*, **143**, 49, 1980.
- [10] Brahms, J., et al.: *J. Mol. Biol.*, **10**, 73, 1964.
- [11] Malenkov, G., et al.: *FEBS Lett.*, **51**, 38, 1975.
- [12] 张德安等:《生化通讯》, 1981年, 第3期, 第3页。

[本文于 1981 年 9 月 9 日收到]

DNA 损伤修复及其在生物学和医学上的意义

郑 秀 龙

(上海第二军医大学)

DNA 在生物体内的自我复制和基因调控的重要性，已为人们所熟知。近十多年来对 DNA 修复机制的研究，进一步认识了 DNA 大分子功能活动在生命起源、物种遗传与细胞变异以及生物进化中的地位。

由于工业不断发展，环境污染日趋严重。例如美国每年将近有三亿四千五百万吨废物排入空气和水中，其中放射性物质和有毒物质约有四千五百万吨。这许多化学和物理因素能进入机体细胞，同时细胞 DNA 要遭受到许多环境因素如温度、射线(阳光中紫外线, X 和 γ 线)、药物、农药及重金属盐等一些化学诱变剂

和致癌剂的损伤，致使核苷酸序列发生破坏，而导致基因在调节细胞正常功能如物质代谢和繁殖能力等方面受到破坏。然而在这样大量诱变因素存在的情况下，却只有少数受损伤的 DNA 显现异常，这有力说明细胞内存在着 DNA 的修复机制。正是由于这种机制的存在，才使生物体保持了相对稳定的遗传特性。

自 1974 年以来先后在美、日、苏及西德等国举行了一系列的国际学术会议，分别从辐射生物学、辐射医学、遗传学及细胞学等方面探讨 DNA 损伤和修复的机制。现将有关此问题的一些研究情况介绍如下。