



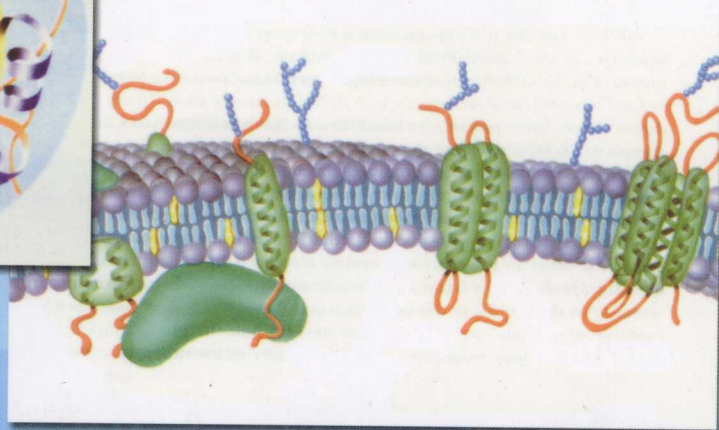
普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校教材

生物化学与分子生物学

第2版

黄诒森 张光毅 主编



科学出版社
www.sciencep.com

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校教材

生物化学与分子生物学

第2版

主 编 黄治森 张光毅
副主编 何凤田 钱民章 吕建新 沈 勤 宋方洲
编 者(按姓氏笔画排序)

王继红	重庆医科大学	周晓霞	扬州大学
吕建新	温州医学院	侯筱宇	徐州医学院
关亚群	新疆医科大学	袁榴娣	东南大学
李学礼	同济大学	钱民章	遵义医学院
李建萍	湘南学院	钱 晖	江苏大学
何凤田	第三军医大学	徐德明	贵阳医学院
沈 勤	南通大学	黄治森	江苏大学
宋方洲	重庆医科大学	黄新祥	江苏大学
张光毅	徐州医学院	喻 红	武汉大学
陈华绪	川北医学院	鄢佳程	川北医学院
陈俊杰	四川大学	翟 静	泰山医学院
周迎会	苏州大学		

学术秘书 侯筱宇 钱 晖

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书是教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材,由全国 18 所院校联合编写。本书内容丰富、图文并茂、实用性强。全书四篇共 22 章。第一篇生物大分子的结构与功能:包括蛋白质的结构与功能、核酸的结构与功能、糖复合物、酶和维生素;第二篇物质代谢与调节:包括糖代谢、脂类代谢、生物氧化、氨基酸代谢、核苷酸代谢、物质代谢的联系与调节、血液生物化学和肝胆生物化学;第三篇生命信息的传递与调控:包括 DNA 的生物合成、RNA 的生物合成、蛋白质的生物合成、基因表达调控、细胞信号转导和细胞增殖、分化与凋亡的分子基础;第四篇分子生物学技术与应用:包括分子生物学常用技术、基因工程、基因诊断与基因治疗、基因组学与蛋白质组学。每章正文后有思考题,全书后附英中名词对照索引,以便读者学习。

本书可供医学院校本科临床、基础、药学、预防、口腔、护理、检验、影像、麻醉等专业学生使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学与分子生物学 / 黄诒森,张光毅主编. - 2 版. 北京:科学出版社, 2008

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国高等医药院校教材
ISBN 978-7-03-021232-0

I. 生… II. ①黄…②张… III. ①生物化学-医学院校-教材②分子生物学-医学院校-教材 IV. Q5 Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 027863 号

策划编辑:胡治国 / 责任编辑:胡治国 / 责任校对:刘小梅

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2008 年 5 月第 二 版 印张:27 1/4

2008 年 5 月第十一次印刷 字数:978 000

印数:31 001—46 000

定价:54.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈路通〉)

第2版前言

《生物化学与分子生物学》教材第一版于2003年8月出版,并在有关院校使用。使用几轮后从各使用院校收集到的反映,总的认为该教材基础理论和知识体系较为系统,基本达到“适用性”和“先进性”的要求,但也根据使用中遇到的问题提出了很多有创见的和中肯的建议。另外,生物化学与分子生物学近年来发展极为迅速,新概念、新理论和新技术不断涌现。为了适应医学发展和培养21世纪创新型医学人才的需要,参编者都要求对本教材进行修订,力求完善以适应发展的需要。在这期间,本教材的修订经江苏大学和科学出版社推荐,获教育部批准被列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

在这次修订中,改写及更新的内容占原教材的一半以上;对一些章节作了调整。生物化学与分子生物学的发展日新月异,在编写中作者们注意选辑一些研究较成熟的新进展,大多数章的内容有程度不等的更新和新内容的延伸;努力避免一般性重复;注意专业名词的统一。

本书第一版作者中有一部分未参加再版的编写工作,这部分作者对第一版的写作有诸多贡献,特在此表示感谢。

本书在编写过程中得到江苏大学、徐州医学院、科学出版社的积极支持和指导,侯筱宇教授和钱晖副教授担任本版学术秘书,在编辑加工中做了大量细致、繁琐的工作,在此一并致谢。由于水平有限,书中错误和问题肯定不少,欢迎读者批评指正。

黄诒森 张光毅

2008年1月16日

第1版前言

2002年4月科学出版社召开了医学教材交流会,在会上提出了出版一套医学教材的规划,并决定由我们主编《生物化学与分子生物学》。本教材与过去各种版本的《生物化学》教材比较,重点加强了分子生物学有关内容。考虑到部分院校同时招收五年制和七年制医学本科,以及七年制医学本科有扩大招生的趋势,本教材也适合七年制医学专业本科用。有些院校在生物化学课程以后,分子生物学已独立开课,有些院校则还没有,还是只开设生物化学课程,当然近年来已都增加了分子生物学的内容,各院校可根据各自的课程设置情况使用本教材。

参加本教材编写的人员中有几位是从事生物化学教学40年以上、有深厚的学术造诣的老教授,所编写的章节又是他们的专长,他们是在培养博士研究生的繁忙之余完成书稿的。参加本教材编写的中、青年教师,都是在生物化学和分子生物学领域学有专长的硕士、博士,都积累有丰富的教学经验,他们作风严谨、思想活跃、工作艰辛、全心奉献。但限于主编的水平、能力和经验,在统稿中未能更好地提高全书的总体质量,书中也肯定有一些差错和不妥之处,恳请广大读者提出批评和宝贵意见。

目前在国内出版的各种版本的生物化学教材,各有特色,不乏精品教材,我们多年来也都使用过。在这次编写过程中,我们也参阅了这些教材,并从中学习了很多长处。

本书编写过程中,得到江苏大学、徐州医学院领导的大力支持和具体指导,江苏省生物化学与分子生物学学会对本书的编写给予了热情关怀,在此致以诚挚的谢意。

黄诒森 张光毅

2003年4月

目 录

绪论

- 第一节 生物化学与分子生物学发展简史 … (1)
- 一、蛋白质是生命的主要基础物质 …… (1)
- 二、物质代谢通路图的描绘 …… (1)
- 三、生物遗传的物质基础是核酸 …… (2)
- 四、遗传信息传递中心法则的建立 …… (2)
- 五、基因工程技术的发展 …… (3)

- 六、基因组研究的发展 …… (3)
- 七、细胞信号转导机制的研究 …… (4)
- 八、我国科学工作者对近代生物化学与分子生物学的贡献 …… (4)
- 第二节 生物化学、分子生物学与其他学科的关系 …… (6)
- 第三节 本书的内容 …… (7)

第一篇 生物大分子的结构与功能

第1章 蛋白质的结构与功能 …… (8)

第一节 蛋白质的分子组成 …… (8)

- 一、蛋白质中的氨基酸 …… (8)
- 二、肽键与肽 …… (11)
- 三、蛋白质的分类 …… (12)

第二节 蛋白质的分子结构 …… (13)

- 一、蛋白质的一级结构 …… (13)
- 二、蛋白质的空间结构 …… (14)

第三节 蛋白质结构与功能的关系 …… (19)

- 一、蛋白质一级结构与功能的关系 …… (19)
- 二、蛋白质空间结构与生物学功能 …… (20)

第四节 蛋白质的理化性质及其应用 …… (22)

- 一、蛋白质的理化性质 …… (22)
- 二、蛋白质的分离和纯化 …… (23)

第2章 核酸的结构与功能 …… (26)

第一节 核苷酸的结构 …… (27)

- 一、碱基 …… (27)
- 二、戊糖 …… (28)
- 三、核苷 …… (28)
- 四、核苷酸 …… (28)

第二节 核酸的一级结构 …… (30)

第三节 DNA 的空间结构与功能 …… (31)

- 一、DNA 的二级结构 …… (31)
- 二、DNA 的三级结构 …… (32)
- 三、DNA 的功能 …… (34)

第四节 RNA 的空间结构与功能 …… (34)

- 一、信使 RNA …… (34)
- 二、转运 RNA …… (35)
- 三、核糖体 RNA …… (36)

四、细胞内其他的 RNA …… (37)

五、核酶 …… (37)

第五节 核酸的理化性质 …… (37)

- 一、核酸的一般理化性质 …… (37)
- 二、DNA 的变性、复性 …… (37)

第六节 核酸酶 …… (38)

第3章 糖复合物 …… (40)

第一节 糖蛋白 …… (41)

- 一、糖蛋白的结构 …… (41)
- 二、糖蛋白中寡糖链的功能 …… (44)

第二节 蛋白聚糖 …… (45)

- 一、糖胺聚糖的结构 …… (45)
- 二、蛋白聚糖的生物合成 …… (46)
- 三、蛋白聚糖的功能 …… (47)

第三节 糖脂 …… (48)

- 一、鞘糖脂 …… (48)
- 二、糖脂的功能 …… (51)
- 三、糖脂与疾病 …… (51)

第四节 细胞外基质成分 …… (51)

- 一、胶原 …… (51)
- 二、纤连蛋白 …… (53)
- 三、层黏连蛋白 …… (55)

第4章 酶和维生素 …… (57)

第一节 酶的分子结构与功能 …… (58)

- 一、酶的分子组成 …… (58)
- 二、酶的活性中心 …… (59)
- 三、酶活性单位 …… (59)

第二节 酶的命名与分类 …… (60)

- 一、酶的分类 …… (60)

二、酶的命名	(61)	一、酶原激活	(72)
第三节 酶促反应的特点与机制	(61)	二、同工酶	(72)
一、酶催化作用的特点	(61)	三、酶的共价修饰与级联效应	(73)
二、酶催化机制	(63)	四、别构酶	(74)
第四节 酶动力学	(65)	五、酶含量的调节	(75)
一、化学反应速度和酶促反应速度	(65)	第六节 酶与生物医学的关系	(75)
二、底物浓度对酶促反应速度的影响	(65)	一、酶与疾病的发生	(75)
三、酶浓度对反应速度的影响	(67)	二、酶与疾病的诊断	(75)
四、温度对反应速度的影响	(68)	三、酶与疾病的治疗	(77)
五、pH 对反应速度的影响	(68)	四、酶在生物医学研究等方面的应用	(78)
六、抑制剂对酶促反应速度的影响	(69)	第七节 维生素与辅酶	(79)
七、激活剂对酶活性的影响	(71)	一、水溶性维生素与辅酶	(79)
第五节 酶活性调节	(71)	二、脂溶性维生素	(84)

第二篇 物质代谢与调节

第 5 章 糖代谢	(88)	第八节 血糖及血糖浓度调节	(109)
第一节 概述	(88)	一、血糖的来源和去路	(110)
一、糖的主要生理功能	(88)	二、血糖浓度的调节	(110)
二、糖的消化、吸收和转运	(88)	三、糖代谢障碍	(111)
第二节 糖的无氧分解	(90)	第 6 章 生物氧化	(113)
一、糖酵解的反应过程	(90)	第一节 生物氧化概述	(113)
二、糖酵解的反应特点	(92)	一、氧化反应的类型	(113)
三、糖酵解的调节	(93)	二、生物氧化的酶类	(114)
四、糖酵解的生理意义	(94)	第二节 线粒体氧化体系	(116)
第三节 糖的有氧氧化	(94)	一、呼吸链	(116)
一、糖的有氧氧化的反应过程	(94)	二、氧化磷酸化	(120)
二、糖有氧氧化中 ATP 的生成	(98)	三、ATP	(123)
三、糖有氧氧化的调节	(98)	四、通过线粒体内膜的物质转运	(126)
四、糖有氧氧化的生理意义	(99)	第三节 其他氧化体系	(127)
五、有氧氧化和糖酵解的相互调节	(99)	一、微粒体氧化体系	(127)
第四节 磷酸戊糖途径	(99)	二、过氧化物酶体中的氧化体系	(128)
一、磷酸戊糖途径的反应过程	(100)	三、超氧化物歧化酶	(129)
二、磷酸戊糖途径的生理意义	(101)	第 7 章 脂类代谢	(130)
第五节 其他糖的代谢	(101)	第一节 脂类概述	(130)
一、糖醛酸代谢途径	(101)	一、脂类的一般概念	(130)
二、其他单糖的代谢	(101)	二、脂类的分布及生理功能	(131)
第六节 糖异生	(102)	三、脂类的消化吸收	(132)
一、糖异生的代谢途径	(102)	第二节 脂肪的代谢	(133)
二、糖异生的调节	(104)	一、脂肪的分解代谢	(133)
三、糖异生的生理意义	(105)	二、脂肪的合成代谢	(138)
第七节 糖原的合成与分解	(105)	第三节 磷脂的代谢	(145)
一、糖原的合成	(106)	一、磷脂的分类、结构与功能	(145)
二、糖原的分解	(107)	二、甘油磷脂的代谢	(146)
三、糖原合成和分解代谢的调节	(108)	三、鞘磷脂的代谢	(148)

第四节 胆固醇代谢	(150)	七、可调性	(202)
一、胆固醇概述	(150)	八、ATP 是能量载体	(202)
二、胆固醇的生物合成	(150)	九、NADPH 是还原当量的主要载体 ..	(203)
三、胆固醇在体内的转变与排泄	(152)	十、网络化运行	(204)
第五节 血浆脂蛋白代谢	(153)	第二节 组织、器官的代谢特点及相互联	
一、血脂	(153)	系	(204)
二、血浆脂蛋白	(153)	一、几个重要组织、器官的代谢特点 ..	(204)
三、血浆脂蛋白代谢	(156)	二、主要器官间的代谢联系	(205)
第 8 章 氨基酸代谢	(161)	第三节 物质代谢的相互联系	(206)
第一节 氨基酸的生理功用、营养价值及		一、在能量代谢上的相互联系	(206)
代谢概况	(161)	二、糖、脂和蛋白质之间的相互联系 ..	(206)
一、氨基酸的生理功用	(161)	第四节 代谢调节	(207)
二、氨基酸的营养价值	(162)	一、细胞水平调节	(207)
三、氨基酸的代谢概况	(165)	二、激素水平的代谢调节	(208)
第二节 氨基酸的来源	(165)	三、整体水平的调节	(208)
一、食物蛋白质的消化、吸收与腐败 ..	(165)	第 11 章 血液生物化学	(210)
二、体内蛋白质分解	(168)	第一节 血液的化学成分	(210)
三、营养非必需氨基酸的生物合成 ..	(171)	一、水和电解质	(211)
第三节 氨基酸的一般分解代谢	(173)	二、血浆蛋白质	(211)
一、氨基酸的转氨及脱氨作用	(173)	三、非蛋白含氮化合物	(212)
二、氨的代谢	(176)	四、气体和其他有机化合物	(213)
三、 α -酮酸的代谢	(181)	第二节 红细胞代谢	(213)
第四节 氨基酸的分类代谢	(181)	一、血红素的合成	(213)
一、氨基酸的脱羧基作用	(181)	二、成熟红细胞的代谢特点	(218)
二、一碳单位的代谢	(183)	第三节 血红蛋白的结构和功能	(220)
三、含硫氨基酸的代谢	(184)	一、血红蛋白的结构	(220)
四、肌酸的代谢	(186)	二、血红蛋白的生理功能	(222)
五、芳香族氨基酸的代谢	(187)	第 12 章 肝胆生物化学	(227)
六、支链氨基酸的分解代谢	(189)	第一节 肝的结构与在物质代谢中的作	
第 9 章 核苷酸代谢	(190)	用	(228)
第一节 嘌呤核苷酸的代谢	(190)	一、肝的结构和组成与功能的关系 ..	(228)
一、嘌呤核苷酸的合成	(190)	二、肝在物质代谢中的作用	(228)
二、嘌呤核苷酸的分解	(195)	第二节 肝的生物转化作用	(229)
第二节 嘧啶核苷酸的代谢	(196)	一、生物转化的概念	(229)
一、嘧啶核苷酸的合成	(196)	二、生物转化反应的主要类型	(230)
二、嘧啶核苷酸的分解	(199)	三、生物转化的特点	(233)
第 10 章 物质代谢的联系与调节	(200)	四、影响生物转化作用的因素	(234)
第一节 物质代谢的特点	(200)	第三节 胆汁与胆汁酸的代谢	(235)
一、开放性	(200)	一、胆汁	(235)
二、有序性	(201)	二、胆汁酸代谢	(235)
三、整体性	(201)	第四节 胆色素代谢	(238)
四、统一性	(201)	一、胆红素的生成与转运	(238)
五、合理性	(202)	二、胆红素在肝中的转变	(239)
六、酶催化	(202)	三、胆红素在肠道的变化和胆色素肠肝	

循环	(241)
----------	-------

四、血清胆红素与黄疸	(242)
------------------	-------

第三篇 生命信息的传递与调控

第13章 DNA的生物合成	(244)
---------------------	-------

第一节 DNA 指导的 DNA 合成——

DNA 复制概述	(244)
----------------	-------

一、半保留复制	(244)
---------------	-------

二、半不连续复制	(246)
----------------	-------

三、双向复制	(247)
--------------	-------

第二节 DNA 复制的酶学	(248)
---------------------	-------

一、解螺旋酶	(248)
--------------	-------

二、DNA 拓扑异构酶	(248)
-------------------	-------

三、单链 DNA 结合蛋白	(249)
---------------------	-------

四、引物酶	(249)
-------------	-------

五、DNA 聚合酶	(249)
-----------------	-------

六、DNA 连接酶	(252)
-----------------	-------

第三节 DNA 复制的过程	(252)
---------------------	-------

一、原核生物的 DNA 复制过程	(252)
------------------------	-------

二、真核生物的 DNA 复制过程	(254)
------------------------	-------

第四节 DNA 损伤的修复	(256)
---------------------	-------

一、基因突变的诱发因素及其作用	(256)
-----------------------	-------

二、基因突变的类型	(257)
-----------------	-------

三、基因突变的后果	(258)
-----------------	-------

四、DNA 损伤的修复	(259)
-------------------	-------

第五节 RNA 指导的 DNA 合成——

逆转录	(260)
-----------	-------

第14章 RNA的生物合成	(262)
---------------------	-------

第一节 DNA 指导的 RNA 合成——转

录体系	(263)
-----------	-------

一、RNA 聚合酶	(263)
-----------------	-------

二、转录的模板	(264)
---------------	-------

第二节 转录过程	(267)
----------------	-------

一、原核生物的转录过程	(267)
-------------------	-------

二、真核生物的转录过程	(269)
-------------------	-------

第三节 RNA 的转录后加工	(271)
----------------------	-------

一、原核生物中 RNA 的加工	(271)
-----------------------	-------

二、真核生物中 RNA 的加工	(272)
-----------------------	-------

第四节 RNA 指导 RNA 的合成——

RNA 的复制	(277)
---------------	-------

第15章 蛋白质生物合成	(279)
--------------------	-------

第一节 蛋白质生物合成体系

一、携带遗传密码的 mRNA	(280)
----------------------	-------

二、转运氨基酸的 tRNA	(281)
---------------------	-------

三、合成多肽链场所的核糖体	(281)
---------------------	-------

第二节 蛋白质生物合成过程	(282)
---------------------	-------

一、氨基酸的活化与转运	(282)
-------------------	-------

二、核糖体循环	(283)
---------------	-------

三、真核细胞与原核细胞蛋白质合成的

异同	(287)
----------	-------

第三节 翻译后加工	(288)
-----------------	-------

一、一级产物的修饰	(288)
-----------------	-------

二、高级结构的修饰	(289)
-----------------	-------

三、蛋白质合成的靶向输送	(291)
--------------------	-------

第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制

.....	(292)
-------	-------

一、抗生素	(292)
-------------	-------

二、干扰蛋白质生物合成的生物活性

物质	(293)
----------	-------

三、干扰素	(293)
-------------	-------

第16章 基因表达调控	(295)
-------------------	-------

第一节 基因表达调控及其生物学意义

.....	(295)
-------	-------

一、基因表达调控	(295)
----------------	-------

二、基因表达调控的生物学意义	(295)
----------------------	-------

第二节 顺式作用元件	(295)
------------------	-------

一、启动子	(296)
-------------	-------

二、增强子	(296)
-------------	-------

三、终止子	(296)
-------------	-------

四、沉默子	(297)
-------------	-------

五、隔离子	(297)
-------------	-------

第三节 反式作用因子	(297)
------------------	-------

一、反式作用因子的类别	(297)
-------------------	-------

二、普通转录因子	(297)
----------------	-------

三、激活因子	(299)
--------------	-------

四、共调节因子	(299)
---------------	-------

第四节 调节蛋白质的结构特征	(299)
----------------------	-------

一、螺旋-转角-螺旋(HTH)模体	(299)
-------------------------	-------

二、碱性亮氨酸拉链(bLZ)模体	(300)
------------------------	-------

三、锌指模体	(300)
--------------	-------

四、“溴”结构域	(302)
----------------	-------

第五节 原核基因转录调控	(302)
--------------------	-------

一、原核基因转录调控的基本概念	(302)
-----------------------	-------

二、乳糖操纵子	(303)
---------------	-------

第六节 真核基因转录调控	(304)
--------------------	-------

一、真核基因组织结构特征	(304)
--------------------	-------

二、真核染色质基因转录调节	(307)	作用	(326)
第 17 章 细胞信号转导	(311)	第七节 细胞信号转导与医学	(327)
第一节 细胞信号和受体	(311)	一、细胞信号转导与肿瘤	(327)
一、细胞间通讯类型	(311)	二、细胞信号转导与动脉粥样硬化	(327)
二、化学信号的种类	(311)	三、细胞信号转导与缺血性脑损伤	(328)
三、细胞分泌化学信号的作用方式	(312)	第 18 章 细胞增殖、分化与凋亡的分子	
四、受体	(312)	基础	(329)
第二节 G 蛋白偶联型受体的信号转导		第一节 细胞增殖及其调控	(329)
.....	(314)	一、细胞周期	(329)
一、G 蛋白	(314)	二、细胞周期的调控点	(330)
二、跨膜信号转导的机制	(315)	三、参与细胞周期调控的主要蛋白因子	
三、胞内信号转导通路	(316)		(330)
第三节 细胞内 Ca^{2+} 稳态平衡与 Ca^{2+} 信		四、细胞周期调控系统与肿瘤发生的	
号通路	(318)	关系	(332)
一、 Ca^{2+} 信号的产生与终止	(318)	第二节 细胞分化	(333)
二、钙调素	(319)	一、细胞分化特征	(333)
三、CaM 激酶信号通路	(319)	二、基因差别表达是细胞分化基础	(333)
第四节 催化型受体和酶偶联型受体的		第三节 细胞凋亡	(334)
信号转导	(319)	一、细胞凋亡的概念	(334)
一、催化型受体的信号转导	(320)	二、细胞凋亡的生理意义	(335)
二、酪氨酸蛋白激酶偶联型受体的信号		三、细胞凋亡的主要途径	(335)
转导	(323)	第四节 癌基因与抑癌基因	(337)
第五节 细胞核内信号转导	(324)	一、癌基因	(337)
一、核受体介导的信号转导	(324)	二、抑癌基因	(340)
二、转录因子调控的信号转导	(324)	第五节 生长因子	(342)
三、细胞周期调控的信号转导	(325)	一、生长因子	(342)
第六节 细胞信号转导网络	(325)	二、生长因子受体	(343)
一、信号转导网络的分子基础	(325)	三、生长因子及其受体的作用机制	(343)
二、信号转导网络	(326)	四、生长因子及其受体与癌基因	(343)
三、蛋白质可逆磷酸化在信号转导中的			

第四篇 分子生物学技术与应用

第 19 章 分子生物学常用技术	(345)	一、寡核苷酸介导的定点突变法	(353)
第一节 分子杂交与印迹技术	(345)	二、PCR 介导的定点诱变	(353)
一、分子杂交与印迹技术基本原理	(345)	三、基因突变的检测方法	(354)
二、分子杂交与印迹技术的应用	(347)	四、基因定点诱变技术的应用	(354)
第二节 聚合酶链反应	(348)	第五节 RNA 干扰技术	(354)
一、聚合酶链反应的基本原理与过程		一、RNA 干扰的机制	(354)
.....	(348)	二、RNA 干扰的实验方法	(355)
二、几种常用的 PCR 衍生技术	(349)	三、RNA 干扰技术的应用	(356)
第三节 基因测序	(351)	第六节 生物芯片	(356)
一、Sanger 双脱氧链末端终止法	(352)	一、基因芯片	(356)
二、Maxam-Gilbert 化学降解法	(353)	二、蛋白质芯片	(357)
第四节 基因定点诱变技术	(353)	第七节 双向电泳	(357)

第八节 酵母双杂交技术	(358)	四、基因诊断与基因治疗	(379)
一、酵母双杂交技术的原理	(358)	第 21 章 基因诊断与基因治疗	(380)
二、酵母双杂交体系的应用	(358)	第一节 基因诊断	(380)
第九节 基因转移和基因剔除技术	(359)	一、基因诊断的概念和特点	(380)
一、基因转移技术	(359)	二、基因诊断的内容与基本策略	(381)
二、基因剔除技术	(359)	三、基因诊断的基本步骤	(382)
第 20 章 基因工程	(361)	四、基因诊断的常用技术方法	(382)
第一节 自然界的基因重组	(361)	五、基因诊断的应用	(385)
一、转化作用	(361)	第二节 基因治疗	(387)
二、转导作用	(362)	一、基因治疗的概念与分类	(388)
三、转位	(362)	二、基因治疗的动物模型	(389)
第二节 基因克隆的工具酶	(363)	三、基因治疗的总体策略	(390)
一、限制性核酸内切酶	(363)	四、基因治疗的基本程序	(391)
二、其他工具酶	(364)	五、基因治疗的应用现状	(393)
第三节 基因克隆的载体	(365)	六、基因治疗面临的问题与展望	(394)
一、克隆载体	(365)	第 22 章 基因组学与后基因组学	(396)
二、表达载体	(367)	第一节 基因组学	(397)
第四节 基因克隆的一般过程	(368)	一、基因组和基因组学的概念	(397)
一、目的基因的获取	(369)	二、人类基因组计划	(397)
二、克隆载体的选择与制备	(369)	第二节 后基因组学	(401)
三、目的基因与克隆载体的连接	(369)	一、功能基因组学	(401)
四、重组 DNA 的导入	(371)	二、转录组学	(402)
五、重组体的筛选与鉴定	(372)	第三节 蛋白质组学	(402)
第五节 克隆基因的表达	(374)	一、蛋白质组和蛋白质组学的概念	(403)
一、原核生物表达系统	(374)	二、蛋白质组与基因组的比较	(403)
二、真核生物表达系统	(375)	三、蛋白质组学研究的内容和方法	(404)
第六节 蛋白质工程	(376)	四、蛋白质组数据库	(406)
一、蛋白质结构的分析	(376)	五、蛋白质组学的应用及进展	(407)
二、蛋白质结构、功能的设计和预测	(376)	第四节 后基因组时代生命科学的发展	
三、蛋白质的改造和创造	(376)	与趋势	(407)
第七节 基因工程技术的应用及意义	(377)	一、基因组学研究的进一步发展	(407)
一、对人类遗传信息的认识	(377)	二、基因组学相关学科的诞生	(407)
二、基因工程药物与疫苗	(378)	三、基因组与后基因组研究将引发的	
三、转基因动物和植物	(378)	医学革命	(409)
主要参考资料	(411)		
英中名词对照索引	(412)		

绪 论

生物化学(biochemistry)是一门在分子水平上研究生命现象的科学,它主要应用化学原理和方法来探讨生命的奥秘和本质,着眼于搞清组成生物体物质的分子结构和功能,维持生命活动的各种化学变化及其与生理机能的联系。分子生物学(molecular biology)是从生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学等多种学科经过相互杂交、相互渗透而生长出来的,Jacques Monod 给分子生物学下的简短定义:“分子生物学的新意是认识到生物体的基本性质可以用其大分子结构来解释。”分子生物学主要是以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息传递和细胞信号转导过程中的作用为研究对象。因此,分子生物学与生物化学的密切关系是不言而喻的,从广义的角度来看,分子生物学是生物化学的重要组成部分。

生物化学研究的对象是所有的生命形式,包括动物、植物、昆虫、微生物等,人体是生物化学研究的重要对象。生物化学对医药学的发展起着重要的促进作用。生物化学在医药院校是一门重要的专业基础理论课。

第一节 生物化学与分子生物学发展简史

人类对生物体化学现象的研究,已经有两百余年的历史。19~20 世纪之交,正是化学突飞猛进的发展时期。从 19 世纪道尔顿等人的“原子-分子论”到门捷列夫“元素周期律”的发现,从卢瑟福(E. Rutheford)原子结构的“行星模型”到薛定谔(E. Schrodinger)和海森伯(W. K. Heisenberg)“量子力学”的创立,加上热力学、动力学及分析化学等快速发展,已构成较为完整的化学理论体系,足以使致力于研究生命科学的科学家能运用化学原理和技术在分子水平上开展对生物体的研究,用化学的语言来描述生命活动过程。于是,在生命科学的范畴中,生物化学这门新兴学科应运崛起,1903 年,Neuberg 首次使用“生物化学”这个词。

一、蛋白质是生命的主要基础物质

一个多世纪以来,致力于研究生物化学的科学家用了前半个世纪的精力明确了很多关于生命体物质组成,物质的结构与功能,物质在体内的代谢

过程及代谢多酶体系等重大问题。首先要提到的是 Emil Fisher 于 1902~1907 年证明蛋白质是由 L- α 氨基酸缩合成的多肽,进入蛋白质分子结构的这类氨基酸共有 20 种。20 世纪 10~30 年代发现了许多已知功能的蛋白质,其中很多是酶。1926 年 Sumner 第一次提纯和结晶出尿素酶,继而有学者结晶出胰蛋白酶、胃蛋白酶、黄酶、细胞色素 C 等,证明酶的本质都是蛋白质。随后陆续发现生命的许多基本活动,如物质代谢、能量代谢、消化、呼吸、运动等都与酶和蛋白质相联系,可以用提纯的酶或蛋白质在体外实验中重复出来。在此期间,很多生物学家已逐渐认识到,要了解细胞功能的方方面面,就必须从生物分子着手进行研究,要进入构成细胞的分子世界,这样才能揭示生命的本质,这在很大程度上消除了生命的神秘色彩。

1953 年,Sanger 完成了胰岛素的氨基酸全序列分析,这是确定氨基酸顺序的第一个蛋白质,有两条多肽链组成:A 链有 21 个氨基酸,B 链有 30 个氨基酸,两条多肽链通过两个二硫键连接起来。Sanger 的工作还开辟了做较长的多肽链顺序分析的途径。不久有两个研究团体各自报道了垂体前叶分泌的一种激素——促肾上腺皮质激素的氨基酸顺序,由含 39 个氨基酸的单一肽链组成。几年以后 More 和 Stein 完成了第一个酶蛋白核糖核酸酶的顺序分析,这是一条有 124 个氨基酸的肽链,链内有四个二硫键。同时 Anfinsen 对核糖核酸酶也独立地做了重要的研究,首次证明核糖核酸酶的氨基酸顺序能决定天然酶分子的构象,而酶分子的天然构象对表达酶活性是必要的。由于结晶 X 线衍射分析技术的发展,1950 年 Pauling 和 Corey 提出了 α -角蛋白的 α -螺旋结构模型。所以在这阶段对蛋白质一级结构和空间结构以及蛋白质在生命活动中的重要性都有了相当认识,也逐步确定了蛋白质是生命的主要基础物质的认识。

二、物质代谢通路图的描绘

自从 Schoenheimer 及 Rittenberg 开展同位素示踪技术(1935)并以同位素标记代谢物进行示踪实验以后,使得作为营养素或能源物质的三大物质在细胞内代谢变化及能量转换的研究有了迅速发展。在获得丰富而详实资料的基础上,已弄清各代谢物多酶反应体系及各代谢途径及其相互联系,构

成了一幅较为完整的代谢通路图。这个图是由 Krebs 1937 年提出的,以三羧酸循环为核心,汇集葡萄糖、脂肪酸氧化分解产生的乙酰辅酶 A 和蛋白质的氨基酸分解产生的 α -酮酸,经周而复始的循环使其彻底氧化生成 CO_2 ,并与氧化磷酸化联合使氢氧化生成 H_2O ,同时产生高能磷酸化合物三磷酸腺苷。Kenned 和 Lehninger 在 1948~1950 年先后证明:三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化和氧化磷酸化等代谢通路都是在线粒体内进行的,进一步发现,不同多酶体系(分解与合成)所构成的代谢通路是在亚细胞间隔分布的,并认为这是代谢调节的一种方式。

三、生物遗传的物质基础是核酸

虽然在 19 世纪 70 年代 Miescher 就发现了核酸,但是在此后的半个多世纪中并未引起重视,相当一段时期总是把蛋白质和酶作为研究的重点,有一大部分学者主张蛋白质(包括酶)是携带遗传信息的分子,阻碍了人们对核酸是遗传物质的深入研究。美国科学家(俄裔)Levene 在 20 世纪之初就采用化学方法研究核酸,贡献颇多,他的研究成果是确认核酸中有两种戊糖,确认自然界有 DNA 和 RNA 两类核酸,阐明了核苷酸的组成以及核苷酸之间以酯键连接等。但由于当时对核苷酸和碱基的定量分析不够精确,得出 DNA 中 A、G、C、T 含量是大致相等的结论,因而曾长期认为 DNA 结构只是“四核苷酸”为单位重复聚合的大分子,不具有多样性,其可能载运的信息量是很有限的。20 世纪 40 年代以后,实验的事实使人们对核酸的功能和结构两方面的认识都有了长足的进步。1944 年 Avery 等证明了肺炎球菌转化因子是 DNA;1952 年 Hershey 和 Chase 分别用 ^{35}S 和 ^{32}P 分别标记 T_2 噬菌体的外壳蛋白和核酸芯子,让该噬菌体感染大肠杆菌,然后将被感染菌破碎并离心分离,检测放射性元素的种类与分布,得出了是 DNA 进入菌体而外壳蛋白则留于菌体外边的结论,进一步证明了遗传物质是 DNA 而不是蛋白质。1948~1953 年 Chargaff 运用紫外分光光度法结合纸层析技术对多种生物的 DNA 做碱基和核苷酸的定量分析,积累了大量数据,按照摩尔百分数计算,提出了 DNA 分子碱基组成 $\text{A}=\text{T}$ 、 $\text{G}=\text{C}$ 、 $\text{A}+\text{G}=\text{T}+\text{C}$ (嘌呤核苷酸总数等于嘧啶核苷酸总数)的 Chargaff 法则,但 $\text{A}+\text{T}$ 和 $\text{G}+\text{C}$ 的比值在不同物种是不同的,且几乎没有等于 1 的情况,这才彻底否定了 Levene 的“四核苷酸假说”,为碱基配对的 DNA 结构认识打下了基础。生物学家 Watson 利用已知的 Chargaff 法则及参考 Wilkins 和 Franklin 等人拍得的 DNA X 射线衍射图,与物理学家 Crick 合作终于创建了 DNA 双螺旋结构模型。Watson 和 Crick 在 1953

年发表在 Nature 杂志上短短只有一页的论文,是生物化学发展进入分子生物学时期的重要标志。DNA 双螺旋结构发现的重要意义在于确立了核酸作为信息分子的结构基础,提出了碱基配对是 DNA 复制,遗传信息传递的基本方式,从而最后确定了核酸是遗传的物质基础,为认识核酸与蛋白质的关系及其在生命活动中的作用打下了最重要的基础。

四、遗传信息传递中心法则的建立

在发现 DNA 双螺旋结构同时, Watson 和 Crick 就提出 DNA 复制的可能模型。其后在 1956 年 Kornberg 首先发现 DNA 聚合酶,1958 年 Messlson 和 Stahl 用 ^{15}N 标记和超速离心分离实验为 DNA 半保留复制提供了证据,1968 年 Okazaki (冈崎)提出 DNA 不连续复制模型,1992 年证实了 DNA 复制开始需要 RNA 作为引物,20 世纪 70 年代初发现 DNA 拓扑异构酶,并对真核 DNA 聚合酶特性做了分析研究,这些都逐步完善了 DNA 复制机制的认识。

在研究 DNA 复制将遗传信息传递给子代的同时, Jacob 和 Monod 提出了在遗传信息表达过程中有新 RNA 合成的假设, RNA 在遗传信息传递到蛋白质过程中起着中介作用。1958 年 Weiss 和 Hurwitz 等发现依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,1961 年 Spiegelman 证明在转录中有 DNA-RNA 杂合双链的存在,证明 mRNA 与 DNA 序列互补,于是,转录后解开的 RNA 分子就转录了 DNA 碱基序列信息,逐步阐明了 RNA 转录合成的机制。

RNA 的序列信息又是如何与氨基酸结合成肽链的序列信息相对应? 当时 Crick 提出二者之间有——“转接器”存在的设想,1957 年 Hoagland、Zamecnik 及 Stephenson 等分离出 tRNA,并对它们在合成蛋白质过程中转运氨基酸起转接器的功能提出了假设,1961 年 Brenner 及 Gross 等观察到在蛋白质合成过程中 mRNA 与核糖体的结合,1965 年 Holley 首先测出了酵母丙氨酸 tRNA 的一级结构,特别是在 20 世纪 60 年代 Nirenberg、Leder、Ochoa 以及 Khorana 等的共同努力,由于 Nirenberg 构思巧妙的实验设计,加之 Khorana 发明的 RNA 合成法,相继合成 $(\text{UG})_n$ 、 $(\text{GUA})_n$ 和 $(\text{AGUC})_n$ 等大量聚合物进行密码解读,于较短的时间内破译了 RNA 上编码合成蛋白质的遗传密码,制成了三联体密码表,随后研究表明,这套遗传密码在生物界具有通用性,从而认识了蛋白质翻译合成的基本过程。至此, DNA-RNA 碱基序列信息—肽链的氨基酸序列信息—蛋白质(或酶)的功能信息传递的中心法则理论体系得以确立,表现型(phenotype)从基因型(genotype)的表达实质上就是将 DNA 的核苷

酸序列翻译成蛋白质的氨基酸序列。1970 年 Temin 和 Baltimore 又同时从鸡肉瘤病毒颗粒中发现依赖 RNA 合成 DNA 的逆转录酶,进一步补充和完善了遗传信息传递的中心法则。

五、基因工程技术的发展

分子生物学理论和技术的发展和积累使得基因工程技术的出现成为必然。基因工程技术的出现标志着人类深入认识生命本质并能主动地改造生命的新时期开始。1970 年 Smith 发现了限制性核酸内切酶 *Hinf* I, 开创了以特殊方法操纵大分子 DNA 的新途径,为基因工程提供了有力的工具;1992 年 Berg 等将 SV-40 病毒 DNA 与噬菌体 P22 DNA 在体外重组成功,转化大肠杆菌,使本来在真核细胞中合成的蛋白质能在细菌中合成,打破了种属界限;1977 年 Boyer 等首先将人工合成的生长激素释放抑制因子(14 肽)的基因重组入质粒,成功地在大肠杆菌中表达,得到这 14 肽;1978 年 Itakura (板仓)等使人生长激素(191 肽)在大肠杆菌中表达成功;1979 年美国基因技术公司用人工合成的胰岛素基因重组转入大肠杆菌中合成人胰岛素。至今我国已有人干扰素、人白介素 2、人集落、刺激因子、重组人乙型肝炎疫苗、基因工程幼畜腹泻疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床应用,世界上还有几百种基因工程药物及其他基因工程产品在研制中,成为当今农业和医药业发展的重要方向。

转基因动植物和基因敲除动植物的成功是基因工程技术发展的结果。1982 年 Palmiter 等将克隆的生长激素基因导入小鼠受精卵细胞核内,培育得到的转基因鼠比原来的大几倍,激起了人们创造优良品系家畜的热情。我国水生生物研究所将生长激素基因转入鱼受精卵,培育出的转基因鱼不仅个体增大,生长速度也显著加快;转基因猪也正在研制中。用转基因动物还能获取用于治疗人类疾病的具重要功能的蛋白质,如将凝血因子Ⅸ基因转入绵羊,使绵羊分泌的乳汁中含有丰富的凝血因子Ⅸ,能有效地用于血友病的治疗。在转基因植物方面,如转基因西红柿比普通西红柿保鲜时间更长,已于 1994 年投放市场,转基因玉米、转基因大豆也都相继投入生产,我国科学家将自己发现的蛋白酶抑制基因转入棉花获得抗棉铃虫的优良棉花株。

基因诊断与基因治疗是基因工程技术用于医学领域的另一重要方面。基因诊断是利用分子生物学技术,从 DNA/RNA 水平检测分析基因的存在和结构、变异和表达状态,从而对疾病做出诊断的方法,目前基因诊断已广泛应用于遗传病、肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等,除在早期诊断,预测预后中发挥作用外,在判断个体疾病易感性、器

官移植组织配型和法医学等方面均起着重要作用,在我国用做基因诊断的试剂盒已有近百种之多。基因治疗指将某种遗传物质转移到患者细胞内,使其在体内表达并发挥作用,从而达到治疗疾病的一种方法。1990 年美国 Blaese 等人对由于腺苷酸脱氨酶基因缺陷而产生的先天性免疫缺陷病的女孩,向其体内导入重组的腺苷酸脱氨酶基因,取得一定效果。在我国,血管内皮生长因子、凝血因子Ⅸ等基因治疗的临床实施方案也已获我国有关部门的批准进入临床试验。基因诊断和基因治疗正在发展之中。

在这个时期基因工程的迅速发展得益于许多分子生物学新技术的不断涌现。例如核酸的化学合成从手工发展到全自动合成,1977 年 Sanger, Maxam 和 Gilbert 先后发明了三种测定 DNA 序列的快速方法,20 世纪 90 年代全自动核酸序列测定仪的问世,1985 年 Mullis, Michael 发明的聚合酶链式反应(PCR),可将特定的核酸序列扩增,这一技术以其高灵敏度和特异性被广泛应用于基因诊断和重组 DNA 研究的各个领域。

正如杨振宁博士在南京华商大会上演讲(2001 年 9 月)时说,分子生物学理论研究虽不能直接运用,但在这个理论上所建立起的生物工程在医药、农业以及未来的生物芯片产业上将产生巨大的经济效益。

六、基因组研究的发展

目前分子生物学已经从研究单个基因发展到研究生物整个基因组的结构与功能。1977 年 Sanger 测定了 ϕ X174-DNA 全部 5376 个核苷酸的序列;1978 年 Fiers 等测出 SV-40 DNA 全部 5224 对碱基序列;20 世纪 80 年代 λ 噬菌体 DNA 全部 48502 碱基对序列全部测出;一些小的病毒如乙型肝炎病毒、艾滋病毒等基因组的全序列也陆续被测定;1996 年底,许多科学家共同努力测出了大肠杆菌基因组 DNA 的全部序列 4×10^6 碱基对,测出一个生物基因组碱基的全序列无疑对认识这一生物体的基因结构及其功能有极大的意义。1986 年,美国学者提出了人类基因组计划(human genome project)研究的设想。该项研究很快为各国科学家和各国政府所重视,攻克基因组结构的工作由世界各国合作展开,这是生命科学领域有史以来全球性最庞大的研究计划,我国的科学家也参加了这项工作。这项工作已在 2002 年提前完成,测出了 23 条染色体上人类基因组全部 DNA 3×10^9 碱基对的全部序列,绘制出了人类基因组精确图谱。在此基础上,后基因组计划将进一步深入研究各种基因的功能与调节,这些研究成果必将进一步加深人们对生命本质的认识,也会极大地推动医学的发展。

七、细胞信号转导机制的研究

细胞信号转导机制的研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。1957 年 Sutherland 发现 cAMP, 1965 年提出第二信使学说, 是人们认识受体介导的细胞信号转导的第一个里程碑。1977 年 Ross 等用重组实验证实 G 蛋白的存在, 将 G 蛋白与腺苷酸环化酶的作用相联系起来, 深化了对 G 蛋白偶联信号转导途径的认识。20 世纪 70 年代中期以后, 癌基因和抑癌基因的发现, 蛋白质酪氨酸激酶的发现及其结构与功能的深入研究, 各种受体蛋白基因的克隆和结构功能的研究等, 使近 10 余年来细胞信号转导的研究有了很大的进展。目前, 对于细胞中的信号转导途径已经有了初步的认识, 胞内很多信号通路彼此间相互协同又相互制约, 形成高度有序的信号网络。细胞信号转导不但在细胞正常生理活动, 基因表达上起重要作用, 而且许多疾病的发生与信号转导的异常有关。细胞信号转导的研究可为治疗疾病提供药物作用的靶点。

八、我国科学工作者对近代生物化学与分子生物学的贡献

20 世纪 20 年代后期, 我国生物化学家吴宪等在血液化学分析方面创立了血滤液的制备和血糖测定等方法; 在蛋白质研究中提出了蛋白质变性学

说; 在免疫化学方面, 首先使用定量分析方法, 研究抗原抗体反应的机制。新中国成立后, 我国生物化学家取得了不少成果。其中最突出的是人工合成蛋白质首先在我国获得成功, 1965 年有生物活性的蛋白质胰岛素, 在我国实现了人工全合成, 并在 1972 年, 用 X 线衍射研究胰岛素结晶结构, 所得结果与国外的相比, 更为精确。1981 年我国在世界首次人工全合成一个与天然酵母丙氨酸 tRNA 有完全相同组成和结构、具有全部生物活力的 tRNA, 这是我国继在世界上首次人工全合成结晶牛胰岛素后, 在生命科学史上竖起的又一座里程碑。近年来, 我国的基因工程、蛋白质工程、人类基因组计划以及新基因的克隆与功能研究等方面均取得了重要成果。

以上简要介绍了生物化学和分子生物学的发展过程, 可以看到一个多世纪以来, 由于生物学家运用化学理论和实验技术开展对生物体的研究, 以及众多的化学家、物理学家投身到生命科学领域, 使得生物化学与分子生物学迅速发展, 新技术、新成果不断涌现, 是生命科学范畴发展最为迅速最具活力的一个前沿领域, 推动着整个生命科学的发展。自 20 世纪以来, 诺贝尔医学或生理学奖、化学奖授予从事生物化学和分子生物学的科学家的频度愈来愈高, 及至近 20 年来, 几乎呈包揽趋势, 这个事实本身就足以说明生物化学和分子生物学在生命科学中和在自然科学中的重要地位。

有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔化学奖

1952 年 Archer JP Martin 和 Richard LM Syngé
1957 年 Alexander R. Tood
1958 年 Frederick Sanger
1962 年 Max F. Perutz 和 John C. Kendrew
1964 年 Dorothy Crowfoot Hodgkin
1970 年 Louis F. Leloir
1972 年 Christian B. Anfinsen

1975 年 John Warcup Cornforth
1978 年 Peter Mitchell
1980 年 Paul Berg
Walter Gilbert 和 Frederick Sanger
1982 年 Aaron Klug

1983 年 Henry Taube
1984 年 Robert Bruce Merrifield

1988 年 Johann Deisenhofer 等
1989 年 Sidney Altman 和 Thomas R. Cech
1993 年 Kary B. Mullis

发明分配层析
核苷酸和核苷酸辅酶的研究
胰岛素序列测定
阐明了血红蛋白和肌红蛋白的三维结构
用 X 射线技术测定重要生物物质的结构
糖核苷酸的发现及其在糖类生物合成中的作用
核糖核酸酶的研究, 提出蛋白质分子氨基酸序列与生物活性, 构象间的联系
酶催化反应的立体化学
用化学渗透学说说明生物膜上的能量转换
关于核酸化学, 重组 DNA 的研究
测定 DNA 的碱基序列
开发了结晶学的电子显微镜技术, 测定核酸蛋白质复合物的立体结构
电子传递的反应机制, 尤其是金属复合体
建立和发展了极简便的蛋白质固相化学合成方法
分析了光合反应中心的三维结构
发现 RNA 自身具有催化功能
发明聚合酶链反应 (PCR)

- Michael Smith
 1997 年 Paul D. Boyer 和 John E. Walker
 Jens C. Skou
 2002 年 John B Fenn, Koichi Tanaka 和 Kurt Wath-
 rich
 2003 年 Roderick Mackinnon 和 Peter Agre
 2004 年 Hershko, Ciechanover 和 Rose
 2006 年 Roger D. Kornberg
- 建立 DNA 合成用于定点诱变研究
 阐明 ATP 酶促合成机制
 输送离子的 Na^+ , K^+ ——ATP 酶的发现
 开拓发展了利用核磁共振测定生物大分子三维
 结构的方法
 在细胞膜水通道及离子通道和机制方面做出的
 开创性贡献
 发现了泛素调节的蛋白质降解
 真核转录的分子基础研究

有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔生理学或医学奖

- 1931 年 Warburg
 1947 年 C. Cori 和 G. Cori
 1953 年 Hans A. Krebs
 Fritz A. Lipmann
 1955 年 A. H. Theorell
 1958 年 George W. Beadle 和 Edward L. Tatum
 Joshua Lederberg
 1959 年 Severo Ochoa 和 Arthur Kornberg
 1962 年 Francis H. C. Crick, James D. Watson 和
 Maurice H. F. Wilkins
 1964 年 Konard Bloch 和 Feoder Lynen
 1965 年 Francois Jacob, Andre Lwoff 和 Jacques
 Monod
 1968 年 Robert W. Holley, Har G. Khorana 和 Mar-
 shall W. Nirenberg
 1971 年 Earl W. Sutherland
 1972 年 Gerald M. Edelman 和 Rodney R. Porter
 1975 年 David Baltimore, Renato Dulbecco 和 How-
 ard M. Temin
 1977 年 Roger Guillemin 和 Andrew V. Schally
 Rosalyn S. Yalow
 1978 年 Werner Arber, Daniel Nathans 和 Hamilton
 O. Smith
 1982 年 Sune K. Bergstrom, Bengt I. Samuelsson 和
 John R. Vane
 1983 年 Barbara McClintock
 1984 年 N. K. Jerne
 1985 年 Michael S. Brown 和 Joseph L. Goldstein
 1986 年 Stanley Cohen 和 Rita Levi-Montalcini
 1987 年 Susumu Tonegawa
 1988 年 James W. Back, Gertrude B. Elion 和 George
 H. Hitchings
 1989 年 Harold E. Varmus 和 J. Michael Bishop
 1990 年 Murray 等
 1991 年 Erwin Neher 等
 1992 年 Edmond H Fischer 和 Edwin G. Krebs
 1993 年 Richard J. Roberts 和 Phillip A. Sharp
- 发现呼吸酶的性质和作用方式
 发现糖化谢中的酶促反应
 发现三羧酸循环
 发现辅酶 A 及其在中间代谢中的重要性
 发现氧化酶的性质和作用方式
 发现生物体内的一切生化反应都由基因调控
 发现细菌中遗传物质的基因重组
 发现 RNA 和 DNA 生物合成机制
 发现核酸的分子结构 (DNA 双螺旋) 与遗传
 信息的传递
 发现胆固醇和脂肪酸合成的机制和调节
 乳糖操纵子结构与调控
 阐明蛋白质生物合成中遗传密码的作用
 发现 cAMP 第二信使及激素作用机制
 抗体的化学结构和机能的研究
 肿瘤病毒和细胞遗传物质之间的相互作用,
 提出前病毒理论
 发现下丘脑多肽激素的生成
 建立多肽激素的放射免疫测定法
 限制性核酸内切酶的发现及在分子遗传学中的
 应用
 发现前列腺素和相关活性物质
 发现移动的基因
 确立免疫抑制机制的理论, 单克隆抗体的研究
 胆固醇代谢的调节及与此有关的疾病研究
 发现神经生长因子及上皮细胞生长因子
 免疫球蛋白基因重排, 抗体多样性遗传原理
 发现药物治疗的重要原则
 发现逆转录病毒癌基因源出于细胞基因, 即所
 谓原癌基因
 从事对人类器官和细胞移植技术和研究
 发明膜片钳技术, 细胞单离子通道的研究
 发现蛋白质可逆磷酸化是一种生物调控机制
 断裂基因的发现

- | | | |
|--------|---|--|
| 1994 年 | Alfred G. Gilman 和 Martin Rodbell | 发现 G 蛋白及其在信号传导中的作用 |
| 1995 年 | Edward B. Lewis 等 | 发现早期胚胎发育的遗传调控, 利用果蝇作为实验系统, 同样适用于高等动物包括人的遗传机制 |
| 1996 年 | Peter C. Doherty 和 Rolf M. Zinkernagel | 细胞介导的免疫防御的特异性 |
| 1997 年 | Stanley B. Prusiner | 感染性蛋白质 Prion 的发现 |
| 1998 年 | Rolert F. Furchgott, Louis J. Ignarro 和 Ferid Murad | 发现 NO 是信号分子 |
| 1999 年 | Gunter Blobel | 蛋白质有内部信号支配其运输和细胞定位 |
| 2000 年 | Arvid Carlsson, Paul Greengard 和 Eric R. Kandel | 神经系统的信号传导 |
| 2001 年 | Leland H. Hartwell, Paul M. Nurse 和 Timothy Hunt | 细胞周期中的关键调节因子 |
| 2002 年 | Sydney Brenner, H Robert Horvitz 和 John E. Solston | 器官发育和细胞凋亡的遗传调控机制 |
| 2006 年 | Andrew Z. Fire, Craig C. Mello | 发现 RNA 干扰——用双链 RNA 使基因沉默 |
| 2007 年 | Marior R. Capecchi, Oliver Smithies 和 Martin J. Evans | 为胚胎干细胞, 基因靶向技术的实际应用的奠基性贡献 |

第二节 生物化学、分子生物学与其他学科的关系

生物化学与分子生物学关系最为密切。从历史上来看, 生物化学形成于 19~20 世纪之交, 1903 年 Neuberg 首次使用生物化学这个名词, 从 20 世纪 30 年代起各大学陆续开设生物化学课。分子生物学产生于 20 世纪 50 年代前后, 到 60 年代才逐渐普及到教科书。作为一门学科的建立, 它需要有成熟而强劲的基础学科作为后盾, 本身要具有较为稳固的理论体系且要拥有能进行实践和促进发展的技术手段。在上述时段内, 蛋白质、DNA、RNA 等生物大分子的高级结构均已解决, 遗传信息流向和基因表达也已初见端倪, 此时分子生物学应运而生是自然而然的事。John Kendraw 在他主编的“分子生物学百科全书”中写道: 在今天, 生物化学、遗传学、分子生物学和生物物理学的界线的确已经变得越来越不明显了。在我国原教委和科委颁布的一个二级学科中, 称为“生物化学与分子生物学。”原来的“国际生物化学学会”和“中国生物化学学会”现均已改名为“国际生物化学与分子生物学学会”和“中国生物化学与分子生物学学会”。从历史到现在, 看来生物化学和分子生物学是密切而不可分了。要说两者的区别: 生物化学是用化学的原理和方法研究生命现象的科学, 着重研究生物体内各种生物分子的结构、转变与新陈代谢, 传统生物化学的中心内容是代谢, 包括糖、脂类、氨基酸、核苷酸以及能量代谢等与生理功能的联系; 分子生物学则着重在高层次分子水平上研究生命现象的本质, 主

要研究核酸、蛋白质与多糖等生物大分子、分子缔合与其组装体的超微结构与功能, 研究生物信息传递、信息网络及其调控机制。

分子生物学与细胞生物学关系也十分密切, 传统的细胞生物学主要研究细胞和亚细胞器的形态、结构和功能。探讨组成细胞的分子结构比单纯观察大体结构能更加深入认识细胞的结构与功能, 因此现代细胞生物学的发展越来越多地应用分子生物学的理论和方法。分子生物学则是从研究各个生物大分子的结构入手, 并进一步研究各生物分子间高层次组织和相互作用, 尤其是细胞整体反应的分子机制。这样, 就产生了细胞分子生物学和分子细胞学等新学科。

近年来生物化学、分子生物学已渗透到基础医学各学科。生理学、药理学、微生物学、免疫学、遗传学及病理学等基础医学的研究均已深入到分子水平, 并应用生物化学、分子生物学的理论与技术解决各学科的问题, 由此产生了生化药理学、分子药理学、药物基因组学、分子免疫学、分子病毒学、分子遗传学、分子病理学、病理生化学等新学科。同样生物化学、分子生物学与临床医学各学科的关系也很密切, 近代医学的发展经常需要运用生物化学、分子生物学的理论和技术来诊断、治疗和预防疾病, 而且许多疾病的发生、发展机制也需要从分子水平加以探讨。例如, 近年来由于生物化学与分子生物学的进展, 大大加深了人们对恶性肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病、免疫性疾病等重大疾病的认识, 并出现了很多新的诊断、治疗方法。相信在生物化学与分子生物学, 尤其是疾病相关基因克隆、基因诊断、基因治疗等研究成果的基础上, 将会