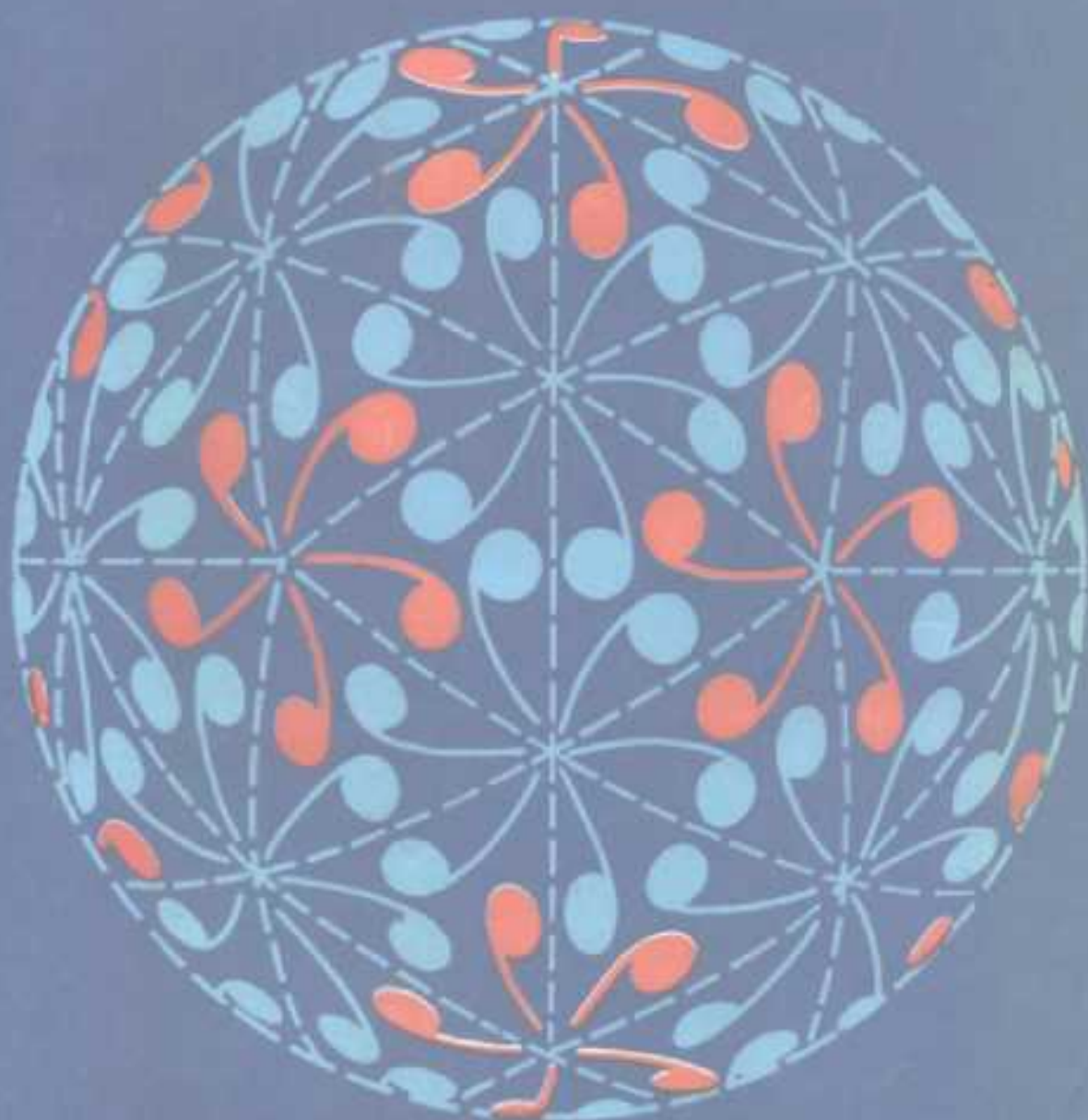


高等学校教材

生物化学

第二版 上册

沈 同 王镜岩 主编



高等教育出版社

25
903

066158

高等学校教材

生物化学



200355953

上册

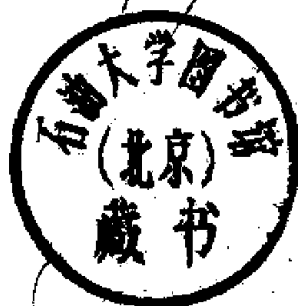


00546508

(第二版)

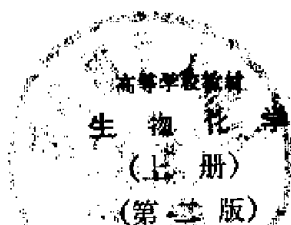
沈同 王镜岩 赵邦悌 李建武 徐长法 编著
朱圣庚 俞梅敏 杨端 杨福渝

5255/07



高等教育出版社

(京) 112号



沈同 王镜岩 赵邦怀 李健武 徐长法 编著
朱圣庚 俞梅家 杨端 杨福愉

高等教育出版社出版
新华书店北京发行所发行
北京印刷三厂印装

开本787×1092 1/16 印张31 字数707 000

1990年12月第2版 1993年4月第3次印刷

印数 8 912—27 919

ISBN 7-04-003064-0/Q·161

定价9.55元

第 二 版 序 言

1980年由北京大学沈同、王镜岩、赵邦梯主编的《生物化学》上、下册,经过8年的试用,受到广大读者欢迎,1988年被评为国家优秀教材,并获得优秀教材奖。

鉴于生物化学发展迅速,新进展层出不穷,为了引进最新内容,故决定重新改编,作为《生物化学》第二版。

《生物化学》第二版改编的指导思想和第一版基本相同。力求反映生物化学领域的新进展;尽量包括较广泛的普通生物化学内容,为高等学校生化专业学生提供一本教科书,为广大读者提供较广博的生物化学基本知识;为便于读者学习,对有关重要的有机化学、物理化学等基础知识作扼要阐述;各章设有提要、习题及主要参考书;并附有生物化学方面的主要期刊、生物化学大事年表、常用生化名词缩写、生化名词英汉对照、索引等。

第二版的作者除第一版的作者沈同、王镜岩、赵邦梯、李建武、徐长法、朱圣赓、俞杭敏等外,又增加了杨端,并约请了中国科学院生物物理所杨福愉、黄有国编写有关生物膜的两章。

全书分上、下两册,共23章。

在编写过程中,受到高等教育出版社和许多高等院校同行以及广大读者的热情鼓励和支持。1988年在厦门及1989年在大连召开的会议上进行了审稿,参加会议的有:复旦大学、南京大学、南开大学、吉林大学、武汉大学、厦门大学、兰州大学、南京大学医学院、北京师范大学、华东师范大学、东北师范大学、辽宁师范大学、陕西师范大学、高等教育出版社等单位。与会代表以极认真的态度阅读初稿,提出宝贵意见,甚至纠正个别错误,特此表示感谢。

应特别感谢张庭芳同志对蛋白质、酶、激素等章的认真审阅及建议;感谢吴相钰同志对光合作用的认真审阅及建议;感谢化学系物理化学教研室储德莹同志对生物能学和生物氧化二章的认真审阅及建议。

还应感谢使用过《生物化学》第一版的各校师生所提出的宝贵意见。北京大学生物系历届用过第一版教材的师生们,在认真钻研的基础上,对内容提出过中肯的意见,这些都对我们在编写第二版时起了很好的作用,特致谢意。我们还感谢王世珍同志在编写索引及抄稿中给予的大力支持。最后,我们还想对北京大学生物系、生化教研室的全体同志表示谢意,没有他们的支持这本书是无法完成的。

高等教育出版社谭丽霞、田年担任本书责任编辑,在编辑加工中作了大量细致工作,对一些章节的修改提出了看法。高教出版社尹文君为本书描绘大部分插图,在此一并表示感谢。

《生物化学》第二版的编写及出版都是非常仓促的,书中错误和问题肯定不少,欢迎读者批评指正。

主编 沈 同、王镜岩

1989年12月

目 录

绪论	1
第一章 糖	10
第一节 单糖	11
一、葡萄糖的分子结构	11
二、单糖的分类	18
三、单糖的物理性质与化学性质	19
四、重要的单糖	25
五、单糖的重要衍生物	28
第二节 寡糖	29
一、双糖	29
二、三糖	31
第三节 多糖	31
一、均一多糖	31
二、不均一多糖	36
第四节 结合糖	38
一、糖蛋白	39
二、蛋白聚糖	40
提要	41
习题	42
主要参考书	43
第二章 脂类	44
第一节 脂酰甘油类	44
一、脂肪酸	45
二、三脂酰甘油的类型	48
三、三脂酰甘油的物理、化学性质	49
四、甘油	50
五、其他脂酰甘油类	51
第二节 磷脂类	53
一、甘油磷脂	53
二、鞘氨醇磷脂类	59
第三节 萜类和类固醇类及前列腺素	60
一、萜类	61
二、类固醇类	62
三、前列腺素	66
第四节 结合脂类	67
一、糖脂	67
二、脂蛋白类	68
第五节 蜡	71
提要	72
习题	73

主要参考书	73
第三章 蛋白质	74
第一节 蛋白质通论	74
一、蛋白质的化学组成与分类	74
二、蛋白质的大小与分子量	75
三、蛋白质的构象	76
四、蛋白质功能的多样性	77
第二节 蛋白质的基本结构单位——氨基酸	78
一、蛋白质的水解	78
二、氨基酸的分类	79
三、氨基酸的旋光性和光吸收	85
四、氨基酸的酸碱性质	88
五、氨基酸的化学反应	94
六、氨基酸的分析分离	102
第三节 蛋白质的共价结构	110
一、肽和肽键的结构	110
二、肽的物理和化学性质	113
三、天然存在的活性肽	114
四、氨基酸顺序测定的一般步骤	116
五、N末端和C末端氨基酸残基的测定	116
六、二硫键的断裂和多肽链的分离	119
七、氨基酸组成的测定	120
八、多肽链的部分断裂和肽段的分离	121
九、肽段的氨基酸顺序测定	124
十、肽段在多肽链中次序的决定	126
十一、二硫键位置的确定	127
十二、蛋白质的一级结构举例	127
十三、蛋白质的一级结构与生物功能	130
十四、多肽与蛋白质的人工合成	135
第四节 蛋白质的二级结构和纤维状蛋白质	140
一、构型与构象	140
二、研究构象的方法	141
三、多肽链折叠的空间限制	143
四、二级结构的基本类型	145
五、二级结构的预测	150
六、超二级结构	152
七、纤维状蛋白质	154
第五节 球状蛋白质的结构与功能	162
一、氨基酸顺序决定蛋白质的三级结构	163
二、维持蛋白质三级结构的作用力	164
三、蛋白质的变性作用	167

四、球状蛋白质的结构域和三级结构	196	第七节 RNA-酶	294
五、肌红蛋白的结构与功能	171	第八节 多酶体系	296
六、胰岛素的结构与功能	175	一、多酶体系及其分类	296
七、球状蛋白质的聚集体	177	二、多酶体系的自我调节	298
八、血红蛋白的结构与功能	181	第九节 酶活性的调节控制和调节酶	300
九、免疫球蛋白的结构与功能	192	一、别构效应的调控	301
十、蛋白质的结构与功能的进化	195	二、共价调节酶	312
第六节 蛋白质的分离、提纯与鉴定	196	三、酶原的激活	313
一、蛋白质的酸碱性质	196	第十节 寡聚酶、同工酶及诱导酶	317
二、蛋白质分子的大小与形状	198	一、寡聚酶	317
三、蛋白质的胶体性质与蛋白质的沉淀	207	二、同工酶	319
四、蛋白质分离纯化的一般原则	209	三、诱导酶	320
五、蛋白质混合物的分离方法	210	第十一节 酶工程简介	321
六、蛋白质含量的测定与纯度鉴定	223	一、酶工程的定义及分类	321
提要	225	二、化学酶工程	321
习题	228	三、生物酶工程	322
主要参考书	231	提要	324
第四章 酶	232	习题	326
第一节 酶是生物催化剂	232	主要参考书	327
一、酶的生物学意义	232	第五章 核酸	329
二、酶是生物催化剂	233	第一节 核苷酸	330
三、酶的化学本质	234	一、碱基	330
第二节 酶的分类及命名	237	二、核苷	331
一、习惯命名法	237	三、核苷酸	332
二、国际系统命名法	238	第二节 脱氧核糖核酸(DNA)	333
三、国际系统分类法及编号	238	一、DNA的碱基组成	333
第三节 酶的分离提纯及活力测定	241	二、DNA的一级结构	333
一、酶的分离提纯	241	三、DNA的空间结构	334
二、酶活力的测定	242	四、环形DNA	340
第四节 酶促反应的动力学	244	五、DNA的生物学功能	342
一、底物浓度对酶反应速度的影响——米氏学说的提出	244	第三节 核糖核酸(RNA)	343
二、米氏公式的导出	245	一、RNA的结构	343
三、米氏常数的意义	247	二、RNA的类型	344
四、米氏常数的求法	250	第四节 核酸的某些物化性质与最常用的研究方法	347
五、多种底物的反应	251	一、核酸的紫外吸收	347
六、pH对酶反应速度的影响	253	二、核酸的沉降特性	348
七、温度对酶反应速度的影响	254	三、凝胶电泳	349
八、酶浓度对酶反应速度的影响	255	四、核酸的变性、复性及杂交	350
九、激活剂对酶反应速度的影响	255	五、DNA的固相合成	353
十、抑制剂对酶反应的影响	256	六、DNA的限制酶图谱	354
第五节 酶的专一性及活性中心	266	提要	356
一、酶的底物专一性	266	习题	357
二、酶的活性中心	272	主要参考书	358
第六节 酶的作用机理	274	第六章 维生素的结构与功能	359
一、与酶的高效率有关的因素	274	第一节 维生素的发现	359
二、某些酶的活性中心及其作用原理	280		
三、酶与抗体——抗体酶	293		

第二节 维生素 A 和胡萝卜素	359	四、氯霉素	403
第三节 维生素 D 和紫外线	361	五、四环素族抗生素	403
第四节 维生素 E	363	六、红霉素	404
第五节 维生素 K	364	七、多肽类抗生素	405
第六节 维生素 C	365	八、创新霉素	406
第七节 维生素 B ₁	367	九、利福霉素类抗生素	406
第八节 维生素 B ₂	368	十、灰黄霉素	407
第九节 尼克酸与尼克酰胺	369	十一、制霉菌素	408
第十节 泛酸	370	第六节 抗肿瘤抗生素的探索	409
第十一节 叶酸	371	一、自力霉素	409
第十二节 生物素	373	二、放线菌素 K	410
第十三节 硫辛酸	374	三、争光霉素	411
第十四节 吡哆醛	375	四、光辉霉素	412
第十五节 钴胺素	376	第七节 抗生素在农业中的应用	412
第十六节 维生素 B 族与辅酶	378	一、灭瘟素	413
提要	378	二、春雷霉素	413
习题	379	三、放线酮	414
主要参考书	380	四、多氧菌素	415
第七章 抗生素	381	五、日光霉素	415
第一节 抗生素的概况	381	六、四抗生素	416
一、抗生素的定义	381	七、有效霉素	416
二、拮抗作用与抗生素的发现	381	八、奥弗麦菌素	417
三、抗生素的抗菌性能	382	提要	418
四、新抗生素的寻找	382	习题	419
第二节 细菌对抗生素耐药性的生物化学		主要参考书	419
机理	383	第八章 激素	420
一、耐药菌产生导致抗生素失效的酶	383	第一节 概述	420
二、耐药菌改变对抗生素敏感的部位	384	一、激素的分泌	420
三、耐药菌降低细胞透过抗生素的能力	385	二、激素的化学本质	420
四、耐药性的遗传结构和传播	385	三、激素的作用机理	424
第三节 抗生素的抗菌作用机理	386	第二节 含氮激素(一)——氨基酸衍生物类激素	426
一、抑制核酸的合成	386	一、肾上腺髓质的激素——肾上腺素	426
二、抑制蛋白质的合成	388	二、甲状腺的激素——甲状腺素	433
三、改变细胞膜的通透性	389	第三节 含氮激素(二)——多肽及蛋白质激素	434
四、干扰细胞壁的形成	390	一、垂体激素、下丘脑激素及脑肽	434
五、作用于能量代谢系统和作为抗代谢物	391	二、胰岛及甲状旁腺等的激素	441
第四节 青霉素抑制细菌细胞壁的合成	391	第四节 磷酸肌醇级联放大作用	447
一、细菌细胞壁的化学组成	391	一、G 蛋白的功能, PIP ₂ 、IP ₃ 和 DAG 的形成及	
二、肽聚糖的结构	391	转变	447
三、肽聚糖的生物合成	393	二、磷酸肌醇级联的两个细胞内信使——IP ₃ 将	
四、青霉素抑制细菌细胞壁的合成	395	钙离子释放到细胞质中, DAG 活化蛋白激	
第五节 几种重要抗生素的化学和医疗		酶 C	449
特性	396	三、具有螺旋区-泡区-螺旋区结构(EF 手图象)	
一、青霉素	396	的钙传感器家族成员之一——钙调蛋白	450
二、链霉素	400	第五节 甾醇类激素	455
三、氨基环醇类抗生素	400		

• 3 •

一、肾上腺皮质激素	456
二、雌性性激素	457
三、雄性性激素	459
四、两类性激素间的相互关系	460
第六节 脂肪族激素	461
第七节 激素分泌的调节	463
一、上级内分泌腺对下级内分泌腺的调节, 神经 系统与内分泌的关系	463
二、负反馈作用	463
三、酶的分步剪裁调控	465
四、多元调控	465
第八节 植物激素	466
一、植物生长素	466
二、赤霉素	466
三、细胞分裂素	467
四、脱落酸	467
五、乙烯	468
第九节 昆虫激素	468
一、昆虫的内激素	468

二、昆虫外激素	469
提要	469
习题	471
主要参考书	471

第九章 生物膜的组成与结构

第一节 生物膜的组成	473
一、脂质	473
二、膜蛋白	477
三、糖类	470
第二节 生物膜的流动性	479
一、膜脂的流动性	479
二、膜蛋白的运动性	481
第三节 生物膜的分子结构	483
一、生物膜中分子间作用力的类型	483
二、生物膜分子结构的模型	483
提要	485
习题	486
主要参考书	486

绪 论

发展中的生物化学

生物化学可以认为是生命的化学，是研究微生物、植物、动物及人体等的化学组成和生命过程中的化学变化的一门科学。

生命是发展的，生命起源、生物进化、人类起源等，说明生命是在发展，因此，我们对生命化学的认识也是在发展之中。

现代科学是从15世纪下半叶才开始的。那时，资本主义兴起，自然科学冲破了中世纪封建宗教的束缚而较快地发展起来。而现代生物化学可以从拉瓦锡研究燃烧和呼吸叙述起，那是18世纪的下半叶，约相当清乾隆年间。

法国的著名化学家拉瓦锡 (Antoine-Laurent Lavoisier, 1743—1794年) 曾对农业和工业的发展作出贡献；他还对街道的照明系统付出了聪明才智，从而导致他钻研燃烧现象，并进一步研究呼吸作用，也就是不发光的燃烧作用。拉瓦锡29岁时开始燃烧的科学试验。他发现磷燃烧后成为磷酸，硫燃烧后成为硫酸；磷酸和硫酸都分别比磷和硫为重，这表明燃烧并不是失去了“燃素”(phlogeston)，而是跟氧结合的过程。1783年，拉瓦锡和拉普拉斯 (P. S. Laplace, 1749—1827年，法国数学家和天文学家) 在法国科学院院报上发表了关于“动物热”的理论。他们利用天平和量热器，测量豚鼠等动物在一定时期内的呼吸，定量测定 CO_2 和释放的热能。他们把动物的呼吸比作蜡烛的燃烧；只是动物体内的燃烧是缓慢的和不发光的燃烧。拉瓦锡通过燃烧试验和呼吸试验，彻底推翻了燃素说 (The phlogiston Theory)。当时燃素说处于支配地位。根据这种理论，一切燃烧的本质都在于从燃烧物体中分离出一种称为燃素的物质。普里斯特列 (Joseph Priestly) 于1774年析出了氧，他称这种气体为无燃素气体。瑞典的舍勒 (Carl Wilhelm Scheele) 也析出了氧，并且证明它存在于大气中；他还发现当一种物体在氧或空气中燃烧时，氧就消失了，因此，他称氧为火气。普里斯特列和舍勒析出了氧，他们都被“燃素说”范畴所束缚。当时在巴黎的普里斯特列立刻把他的发现告诉了拉瓦锡。拉瓦锡通过定量的燃烧试验和呼吸试验，才彻底地推翻了“燃素说”，为生命过程中的氧化奠定了基础。

瑞典化学家舍勒 (1742—1786年) 因为家无恒产，14岁时即随一位药剂师为学徒，共8年，在这期间，他废寝忘食地学习化学，并经常在业余时间进行化学试验。在他以后从事药剂师工作期间，对当时的化学领域中的问题都进行了科学试验。1770年舍勒28岁时和他的朋友 (Anders Retzius) 发表第一篇科学论文，从酒石里分离出酒石酸 (tartaric acid)。舍勒分析膀胱结石获得尿酸 (uric acid)。他还分析研究了柠檬酸 (citric acid)、苹果酸 (malic acid)、没食子酸或称五倍子酸 (gallic acid)；他分析研究了甘油 (glycerol)。舍勒还有许多无机化学方面

的贡献,他于1771年发现砷。他发现砷酸铜(copper arsenate)称为舍勒氏绿(scheele's green)。1776年舍勒被选入斯德哥尔摩科学院。舍勒拒绝了柏林大学和英国的邀请担任化学教授职位,他乐于在他的药剂师实验室中进行化学试验。舍勒曾跟友人写信,信中有下列一段话:“为了解释新的现象,使我能忘却一切的一切,因为假使能够达到最后的目的,那末这种考察是何等的愉快啊!而这种愉快,便可从心里涌出”。“这种尊贵的学问乃是我一生的目的”。

18世纪,由化学家通过科学试验,发现生物体的呼吸氧化作用;发现柠檬酸、苹果酸等生物中间代谢的产物。他们的科学发现是通过他们对科学真理的热忱追求,也通过他们严谨的科学试验。这里应该指出,他们的科学试验是从生产实际出发的;还可以指出,由于拉瓦锡获得及时的科学情报,因而进行定量试验,推翻了当时盛行的“燃素说”。当我编写拉瓦锡和舍勒对生物化学所作出的开拓性工作时,我受到教益和启发。我相信青年读者一定更能够从中得到鼓舞。

进入19世纪后,在物理学、化学、生物学方面有极大进展,从而生物化学也就跟着有了发展。这里仅列举一些有关学科的重大进展:1804年道尔顿的原子论,1869年门捷列夫的元素周期律,1895年伦琴发现X-射线,1835年贝采利乌斯(Jöns Jacob Berzelius)说明催化作用,1859年达尔文发表《物种起源》,1865年孟德尔的豌豆杂交试验和遗传定律,1848年亥姆霍兹(Helmholtz)找到肌肉中热能来源,和贝尔纳(Bernard)发现肝脏生糖功能。当然,有许多关于物理、化学、生物学和生理学的发现和进展不能在这里叙述。如此多的发现和进展必然会影响到促进生物化学的发展,而且是现代生物化学发展的前提。此外,还应该指出,生产的前进、工业的发达和社会的进步也都跟生物化学的发展息息相关。

以下将介绍现代生物化学发展中重要的学术中心和科学家。

德国化学家李比希(Justus von Liebig, 1803—1873年)是法国化学家、物理学家盖-吕萨克(Joseph-Louis Gay-Lussac)的学生,是农业化学的奠基人,也是生理化学和碳水化合物化学的创始人之一。他于1826年在德国吉森(Giessen)大学建立李比希实验室,并首创在大学进行化学实验的教学,创刊了李比希年刊(Liebig's Annalen, 1832—1874年)。他在1842年撰写的《有机化学在生理学与病理学上的应用》专著,首次提出新陈代谢(stoffwechsel)这个学术名词。李比希研究土壤的化学肥料、有机酸、氰化物、氨化物、醛类和苯酰化合物。他发现马尿酸(hippuric acid)、氯醛(chloral)和氯仿(chloroform)。他对脂肪、血液、胆汁和肌肉提取物进行了研究。在李比希实验室内聚集了许多热诚并努力工作的学生。李比希曾长期跟维勒(Friedrich Wöhler, 1800—1882年)一起工作。维勒于1828年合成了尿素($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 = \text{NH}_4\text{CNO}$)。有一位李比希的学生施洛斯比尔格尔(Julius Schlossberger),他也跟其他化学教授学习过,第一次担任生理化学教授职位,于1840—1859年间在德国蒂宾根(Tübingen)大学教授有机化学和生理化学。Schlossberger逝世后,蒂宾根大学的生理化学的盛名延续了一个世纪。历任生理化学教授的都是当时第一流的生理化学家,具有医学和有机化学的基础。这些蒂宾根大学教授有霍佩-赛勒(Hoppe-Seyler)、Gustav Hüfner、Han Thierfelder(研究脂肪氧化)和Franz Knoop(研究脂肪氧化,尿中排出马尿酸)。

霍佩-赛勒(Ernst Felix Hoppe-Seyler, 1825—1895年)德国医生,因将生理化学(即生

物化学)建成一门独立的科学而著名。1877年霍佩-赛勒首次提出“Biochemie”这个名词,译为英语名词为 Biochemistry 或 Biological Chemistry, 汉译为生物化学。他创办并编辑了第一种《生理化学杂志》(F. Hoppe-Seyler, Zeitschrift für physiologische Chemie(1877—1895),他还出版了《生理化学及病理化学分析手册》。他首次获得纯卵磷脂;曾获得晶体状的血红蛋白。首创蛋白质(proteids)一词,又研究过代谢、叶绿素及血液。他研究病理液体和脓细胞,从而导致他的学生 Friedrich Miescher(1844—1895年)从脓细胞的细胞核分离出 nuclein,即是脱氧核糖核蛋白,论文发表在 Med. Chem. Untersuch 1871年。Hoppe-Seyler 的另一位学生 Albrecht Kossel(1853—1927年)因对蛋白质、细胞及细胞核化学的研究而获1910年诺贝尔生理学或医学奖金,他分离出腺嘌呤、胸腺嘧啶、胸腺核苷酸,还分离出组氨酸。

Hoppe-Seyler 建立了著名的斯特拉斯堡研究所(Strasbourg Institute)。这里提到战争和政治跟学术的联系:1870年法普战争结束后,法国割让斯特拉斯堡给德国,斯特拉斯堡大学也被德国大学(1872—1918年)取而代之。1919年,斯特拉斯堡复归法国,这所大学重建为自治的法国大学。德国诗人 J. W. 歌德(1749—1832年)于1771年在斯特拉斯堡完成了他的法学学习。L. 巴斯德(1822—1895)于1849年在该大学任科学教授时,开始进行发酵素的研究。Hoppe-Seyler 在 Strasbourg 任生理化学教授(1877—1895),在科学研究和培养方面做出突出成绩,但那研究所是建立在法国原有的医学院院址上。Albrecht Kossel 回忆起早期的情景。美国的 Chittenden 从耶鲁大学所在的纽黑文到达时,对研究所的科学研究有深刻印象,但对实验室的拥挤和设备的陈旧感到惊奇。以上叙述了德国的两位著名的化学家和生理学家和他们的教学和科研中心。自1840至1900年间,德国的生理化学跟其他领域的科学一样,处于开拓和领先地位。

以下将叙述一些生理学家和生理化学家,以及美国学生到德国留学情况;更要叙述这批美国留德学生回到美国后,创建美国的生物化学的教学和科学研究中心的一些事例。

马扬迪(François Magendie, 1783—1855年)是法国实验生理学的创始人,也是现代实验药理学的奠基者。他的著名学生是法国生理学家贝尔纳(Claude Bernard, 1813—1878年)。Magendie 发现他的学生 Bernard 的才能,就坦率地对他的学生说:“你比我好,你胜过我。”Magendie 的实验工作多但比较零乱,而 Bernard 就在实验前后多加思考。可以用 Bernard 自己的话来表明:“当你进入实验室时,放下你的想象,要如同你进入实验室脱下外衣那样,不再进行想象。当你离开实验室时穿上外衣,再进行想象的思维。实验工作之前和两个实验之间,你要让想象把你包裹起来。实验工作进行时刻,你不能有一点儿想象,否则要妨碍你的观察能力”。

Bernard 的学生寇南(Willy Kühne, 1837—1900年)是德国汉堡人,于1868—1871年任 Amsterdam 的生理学教授,于1871—1900年任 Heidenberg 教授,在生理化学方面的工作有血红蛋白、胰液对蛋白质的消化,提出胰酶(Trypsin)的名词。并跟他的美国留德学生池廷登(Russel Henry Chittenden, 1856—)对胃液和肠液消化过程中的产物进行化学研究,并分离出许多新发现的物质。Kühne 和 Chittenden 的论文多篇发表于 Zeitsch. f. Biol., Munich。

Chittenden 回到美国纽黑文的耶鲁大学教授生理化学。他是全美国第一位任生理化学教授职位的留德归国学生。自 1882 年到 1921 年退休, Chittenden 在生理化学方面任教达 30 年, 他居于美国生理化学的领导地位。Chittenden 在耶鲁仍常与老师 Kühne 通讯, 合作进行蛋白质分解试验。他的继承人为 Lafayette B. Mendel 进行蛋白质的营养研究。

勒布(Jacques Loeb, 1859—1924 年)德国出生的美国生物学家, 曾获斯特拉斯堡大学医学博士学位。1891 年去美国。先后在宾夕法尼亚的布林莫尔学院、芝加哥大学、伯克利加利福尼亚大学任教授。1910 年在纽约洛克非勒研究所工作, 直到逝世。1899 年开始孤雌生殖试验, 把未受精的海胆卵置于可控制的环境中, 成功地育出海胆幼体。后来把试验范围扩大到蛙, 把孤雌生殖产生的蛙培养到性成熟期。晚年的重要贡献是蛋白质胶体行为学说。此外他对生物体持全面观点和机械论的观点, 他的两本著作说明了他的学术观点 [The Mechanistic Conception of Life(1912 年); The Organism as a Whole(1916 年)]。

艾贝尔(John Jacob Abel, 1857—1938 年)曾在德国学习 7 年, 斯特拉斯堡大学医学博士。返美后在密西根大学(1891—1893 年)和约翰斯·霍普金斯大学任教(1893—1938 年)。他分离肾上腺素。1926 年制成胰岛素晶体。1932 年领导内分泌研究室。1909—1932 年主编《药理学与实验治疗学杂志》。他的学生 Reid Hunt(1870—)和 Leonard Rowntree(1883—)研究甲状腺和胆碱衍生物。

总的说来, 美国生理化学初始阶段受到德国的影响。有这样的估计, 在第一次世界大战开始的 1914 年以前, 大约有 15 000 位美国医生曾在德国留学。1870 到 1900 年之间, 美国生理化学等深受德国大学莱比锡和海德堡(Leipzigs 和 Heidefbergs)的影响。

20 世纪后, 生物化学有了很大的发展。德国、美国、英国和法国都有生物化学的学术中心。就生物化学来说, 20 世纪前半叶, 在蛋白质、酶、维生素、激素和物质代谢及生物氧化方面都有了很大的进展。

英国剑桥生物化学中心, 霍普金斯(Sir Frederick Gowland Hopkins, 1861—1947 年)剑桥大学生物化学教授, 因发现维生素而与荷兰的艾克曼(C. Eijkman, 1858—1930)共获 1929 年诺贝尔生理学或医学奖。后又发现色氨酸和谷胱甘肽。霍普金斯在剑桥大学度过大半生(1898—1943 年)。他创建剑桥普通生物化学学派和中心。J. B. S. Haldane 是剑桥第一位高级讲师(Reader), 后来从事遗传学研究。Muriel William Onslow 她教一门植物生物化学, 研究植物色素的生化遗传。Robin Hill 和 David Keilin 从事植物细胞色素和离体叶绿体的能力学。Malcolm Dixon 从事酶学。Dorothy M. Needham 专攻肌肉收缩的生化机理。Ernest Baldwin 进行比较生物化学并开创分子水平的生物进化研究。李约瑟(Joseph Needham)开创胚胎发生的生物化学领域。Marjory Stephenson 从事细菌生理学的研究。Sydney Cole 长期跟霍普金斯一起从事教学与氨基酸等方面的研究。20 年代在英国生化杂志(Biochemical Journal)所刊登的研究成果的论文中, 霍普金斯的普通生物化学学派或中心占据杂志全部论文的一半。

霍普金斯在剑桥初期, 克服了许多艰辛, 充分体现霍普金斯创建普通生物化学学派的理想、襟怀和毅力。剑桥大学生理学著名教授福斯特(Sir Michael Foster, 1838—1907 年)曾开

拓生理学化学,约请霍普金斯参加教学。霍普金斯为化学出身,后学医学。当时霍普金斯被分配人体解剖的教学任务,科学研究时间极少。直到1914年成为剑桥生物化学教授,而第一次世界大战爆发,又延缓其教学和科研工作。其后得到Dunn基金的资助,才能建设实验室,扩大教学科研队伍,从而霍普金斯得以开展普通生物化学的领域,脱离生理学化学的范畴。这里应该着重叙述,在1912年前后,霍普金斯既无教授职位,又无正式实验室和新的仪器,但是他改装了地下室,使用陈旧的仪器,完成了动物饲养试验,发现了食物的辅助因子,即维生素。该论文原文如下: Hopkins, F. G. "Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries" J. Physiol. [London], 1912.

德国在20世纪初,直到第二次世界大战前夕,在生理化学及有机化学方面有突出贡献的科学家可以列举如下:埃米尔·费歇尔(Emil Fischer, 1852—1919年)普鲁士化学家。研究糖和嘌呤类物质获1902年诺贝尔化学奖金。他证明了尿酸、黄嘌呤、咖啡碱、可可碱和另外一些含氮化合物都与嘌呤这一物质有关系。他合成苯肼,这是糖类化合物的鉴别试剂,确定了左旋糖、葡萄糖及其他许多糖的分子结构,并合成了这些化合物,验证了这些化合物;此外对蛋白质及酶的化学也有重要贡献。汉斯·费歇尔(Hans Fischer, 1881—1945年)德国生物化学家,因对氯血红素及叶绿素的研究而获诺贝尔化学奖金。他证明氯血红素结构,并接近完成叶绿素的人工合成,并研究过胡萝卜素及卟啉。埃姆登(Gustav Embden, 1874—)在糖代谢、脂肪代谢及肝脏合成氨基酸方面做出贡献。迈尔霍夫(Otto Meyerhof, 1884—1951年)德国生物化学家,因研究肌肉代谢的糖原-乳酸循环而与英国的A. V. Hill共获1922年诺贝尔生理学或医学奖金。他曾在法国、英国和美国讲学,1924年著有《生命现象的化学动力学》一书。威尔施泰特(Richard Willstätter, 1872—1942年)德国化学家,研究叶绿素及其他植物色素结构而获1915年诺贝尔化学奖金。他阐明了叶绿素的结构并指出血红素在结构上与叶绿素中的卟啉化合物类似。20年代,他关于酶在本质上不是蛋白质的观点在1930年被证明不对,以前曾广为流传。(美国化学家萨姆纳, J. B. Sumner, 1887—1955年最先将酶结晶,从而证明酶是蛋白质)。威尔施泰特作为一个犹太人,1924年辞去他在慕尼黑大学的职务;以抗议反犹压迫,他继续在慕尼黑,1939年后在瑞士进行秘密研究。温道斯(Adolf Windaus, 1876—1959年)德国有机化学家,因研究维生素D等有重要生物学作用的物质而获1928年诺贝尔化学奖金。他从医学研究转入化学研究。1901年开始的胆固醇结构测定工作,进行了大约30年。在试验紫外线能否使胆固醇转化为维生素时发现了这种维生素的化学前身是7-脱氢胆固醇。他的工作还有助于性激素化学的建立,和促进了治疗心脏疾病的药物研究。瓦尔堡(Otto Warburg, 1883—1970年)德国生物化学家,因对细胞呼吸的研究而获1931年诺贝尔生理学或医学奖金。1932年分离出第一种黄酶,即参与细胞脱氢反应的黄素蛋白,发现的黄酶是与辅酶-黄素腺嘌呤二核苷协同作用。1935年发现另一种脱氢辅酶,即尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸。还发现恶性细胞生长时所需氧气量明显小于正常细胞。

美国在20世纪前半叶,在留德学者的推动下,生物化学方面有极大进展。耶鲁大学沁廷登的后继者为门德尔(Lafayette Benedict Mendel, 1872—1935年)美国生物化学家,发现维生素和蛋白质的营养价值,建立现代营养学概念。他和奥斯本(L. B. Osborne)合作,确定了

大鼠单纯吃碳水化合物、脂肪和蛋白质不能生存的原因。所需矿质有 Osborne-Mendel 矿质配方。门德尔又和美国生物化学家麦科勒姆和戴维斯(E. V. McCollum 和 M. Davis)合作,于 1913 年在鱼肝油及奶油中发现一种脂溶性因子(今知为维生素 A),于 1915 年在牛奶中发现一种水溶性因子(今知为复合维生素 B)。他们又证明不同蛋白质的营养价值决定于所含必需氨基酸的种类和数量。著有《食物供应及其与营养的关系(1916 年)》及《营养:生物的化学》(1923)。加州的伊文思(H. M. Evans)等于 1922 年发现动物生殖需要的营养因子(维生素 E)。哥伦比亚大学的谢尔曼(H. C. Sherman)于 1920 年出版了《食物化学与营养》并于 1931 年与人合作出版了《维生素》专著。美国的勒斯克(Graham Lusk)著有《营养科学》,于 1928 年已出第四版,记载了热能方面的许多科学家的研究成果。20 至 30 年代营养与维生素方面的研究较为突出,其研究成果在医药、畜牧都有应用。

哈佛大学医学院福林(Otto Folin)于 1909 年任生物化学教授。1915 年时福林教授将哈佛生物化学系办成有影响的学术中心;重点放在分析方法和临床应用上。福林建立尿中肌酸和肌酸酐的测量方法、氨基酸测定、尿氮测定。福林和吴宪于 1919—1922 年间设计了血液分析的颜色测量方法。

哥伦比亚大学希望池廷登去开办生理化学系,池廷登推荐吉斯(William J. Gies)主持生理化学系。宾夕法尼亚大学请到池廷登的学生并从哥伦比亚获得学位的霍克(Philip B. Hawk)。霍克的《实验生理化学》于 1907 年出版,一直发行到第十三版。

约自 20 世纪中叶,直到 20 世纪 80 年代,生物化学的发展加快,并且生物化学的领域向广度和深度发展。这个时期的特征,或许可以归纳为下列几项:首先是物理学家、化学家以及遗传学家等参加到生命化学的领域中来,而且研究人员的迁居和交往频繁;其次是研究方法有突出的改进,从而仪器公司、试剂厂家兴起;还有讯息交流方面,各类科学刊物日益增多,各类学术会议增多,以及计算机贮存讯息的应用,等等。以下就这个时期,即近三、四十年的生物化学突飞猛进的发展,择要举例如下:

(一)生物化学研究方法的改进:马丁与辛格(A. J. Martin, 1910— 与 L. M. Syngé)发明了一种快速而又经济的分析技术——分配色谱,使化学、医学和生物学研究得到广泛的进展。蒂塞利乌斯(A. Tiselius, 1902—1971 年)用电泳方法分离血清中化学构造相似的蛋白质成分;1940 年开始研究用吸附层析法分离蛋白质及其他物质。斯韦德贝里(T. Svedberg, 1884—1971 年)瑞典化学家,1924 年完成第一台超离心机,能产生 5000 倍于重力的离心力。以后的几种型号能产生数十万倍于重力的离心力。他用超离心机准确地测定了高度复杂的蛋白质,例如血红蛋白的分子量。此外有荧光分析法、同位素示踪和电子显微镜的应用,等等。也许可以说,生物化学的分离、纯化和鉴定的方法向微量、快速、精确、简便、自动化方向发展。

(二)物理学家、化学家、遗传学家等参加到生命化学领域中来:肯德鲁(John Cowdery Kendrew, 1917—)英国物理学家,测定了肌红蛋白的结构。英国物理学家佩鲁茨(Max Ferdinand Perutz, 1914—)对血红蛋白结构进行 X-射线衍射分析,与肯德鲁共获 1962 年诺贝尔化学奖金。鲍林(Linus Pauling, 1901—)美国化学家,他确认氢键在蛋白质结构中以及大分子间相互作用的重要性;认为某些蛋白质具有类似螺旋结构。鲍林还研究镰刀形红

细胞贫血症,提出了分子病的名称。鲍林获得诺贝尔化学奖和和平奖。桑格(Frederick Sanger, 1918—)英国生物化学家,经10年研究之后,于1955年确定了牛胰岛素的结构,获1958年诺贝尔化学奖。1980年桑格因设计出一种测定DNA内核苷酸排列顺序的方法,而与吉尔伯特(Walter Gilbert)、伯格(Paul Berg)共获1980年诺贝尔化学奖。伯格研究DNA重组技术,最早的重组技术实例之一便是育成含有编码哺乳动物激素基因的菌株。麦克林托克(Barbara Mc Clintock, 1902—)美国遗传学家,从事玉米遗传研究40多年,发现可移动的遗传成分,因而获得1983年诺贝尔生理或医学奖金。

20世纪下半世纪研究人员的交往和迁居频繁。第二次世界大战前夕,德国科学家迁居美国、英国等国家。克雷布斯(Sir Hans Adolf Krebs(1900—)英籍德裔生物化学家,他出生于犹太医生家庭,1933年被迫迁居英国。1937年发现三羧酸循环,对细胞代谢及分子生物学的研究作出重要贡献,因此与李普曼,美籍德裔生物化学家于1953年共获诺贝尔生理或医学奖金。李普曼(Fritz Albert Lipmann)在鸽肝浸出物中发现一种具催化性而又耐热的因子,1947年分离成功,1953年确定其分子结构,并定名为辅酶A。奥乔亚(Severo Ochoa, 1905—

)美籍西班牙生物化学家,发现细菌内的多核苷酸磷酸化酶,由于该酶的发现,他得以合成核糖核酸,使科学家能够了解并重建基因内的遗传信息,通过RNA中间体而翻译成各种酶的过程,这些酶决定每个细胞的功能及特点。科恩伯格(Arthur Kornberg, 1918—)美国医师、生物化学家,因发现DNA分子在细菌细胞内及试管内的复制方式而与奥乔亚共获1959年诺贝尔生理学或医学奖金。

关于证明DNA是细胞的基本遗传物质,是加拿大细菌学家艾弗里(Oswald Avery, 1877—1955年)、美生物学家麦克劳德(MacLeod)和麦卡蒂(Mc Carty)在纽约的洛克菲勒研究所于1944年发表的著名实验中提到的。肺炎球菌会产生荚膜,其成分证明为多糖。若将具荚膜的肺炎球菌(光滑型)制成无细胞的物质,与活的无荚膜的肺炎球菌(粗糙型)细胞混合,结果粗糙型细胞也具有与之混合的光滑型的荚膜。研究结果表明,引起这种遗传的物质是DNA。关于DNA的X-射线衍射研究是由威尔金斯(Maurice Wilkins, 1916—)完成的。威尔金斯是新西兰出生的英国物理学家。1946年参加伦敦王学院医学研究工作,终于使他完成了对DNA的X-射线衍射研究。这对于证实沃森和克里克(James Dewey Watson, 1928— , 和 Francis Harry Compton Crick, 1916—)所确定的DNA分子结构是至关重要的。他们三人因此共获1962年诺贝尔生理学或医学奖金。克里克于1949年入剑桥大学卡文迪什实验室医学研究组。1951年美国生物学家沃森来到该研究所,克里克接受了他的观点,了解DNA三维结构即可明了它在遗传中所起的作用。两年后,即1953年,他们建立了DNA双螺旋结构模式,并跟已知的物理-化学性质相符合。也许我们可以从中得到教益,不同学科的学者相互学习和讨论是推动生物化学前进的一个因素。1961年克里克证明每条DNA长链中的碱基,每三个构成一组,称三联体,标示着蛋白质分子中氨基酸残基的位置。尼伦伯格(Marshall Warren Nirenberg, 1927—)美国生物化学家,在破译遗传密码方面作出重要贡献。霍利(Robert William Holly, 1922—)阐明酵母丙氨酸tRNA的核苷酸的排列顺序,后来证明所有tRNA结构均相似。科拉纳(Har Gobind Khorana, 1922—)美籍印度裔生物化

学家,曾合成了精确结构已知的核酸分子,首次人工复制成酵母基因。尼伦伯格、霍利和科拉纳共获 1969 年诺贝尔生理学或医学奖。

法国巴黎的巴斯德研究所是著名的生物化学、分子生物学中心。利沃夫 (André Lwoff, 1902—) 具有俄罗斯-波兰血统的法国生物学家。曾在巴黎大学求学,后来在巴黎的巴斯德研究所做研究工作,1966—1972 年在董事会任职。第二次世界大战期间因从事法兰西地下工作而获得抗敌勋章。他的研究证明:在感染细菌后病毒 DNA 能连续传给细菌以后各代,这些细菌称为溶源性细菌,并指出,称为原噬菌体的病毒在一定条件下可产生一种感染型,它破坏细菌的细胞壁,而释放出的病毒又能感染其他细菌。其友人、同事及学生曾撰文纪念他从事生物学研究 50 周年,合编《论微生物和生命》一书(1971)。雅各布 (François Jacob, 1920—) 法国生物学家。莫诺 (Jacques Monod, 1910—1976 年) 法国生物化学家、遗传学家。莫诺与雅各布进行了大量研究工作,阐明了基因控制酶的生物合成,从而调节细胞代谢的方式。1961 年他们提出信使核糖核酸, mRNA 的存在,说明其碱基序列与染色体中脱氧核糖核酸的碱基序列互补;并假定 mRNA 将编码在碱基序列上的遗传信息带到蛋白质的合成场所——核糖体 (ribosomes),在此翻译成酶的氨基酸序列。1960 年他们发现操纵子 (operon) 的基因集团,能影响 mRNA 的合成,从而调节其他基因的功能。在微生物界 Operon 普遍存在。由于这些发现,他们二人 (Jacob 和 Monod) 与利沃夫共获 1965 年诺贝尔生理学或医学奖。

美国哈佛医学院的福林 (Otto Folin) 与吴宪于 1919—1922 年首次用比色定量方法测定血糖等。吴宪回国后于 1924—1942 年担任私立北京协和医学院 (PUMC) 生物化学教授,兼生物化学系主任教授,在生物化学系跟吴宪共同工作的先后有刘思职、万昕、陈同度、汪猷、张昌颖、杨恩孚、周启源等。在吴宪教授领导下完成了蛋白质变性理论、血液的生物化学方法检查研究、免疫化学研究、素食营养研究、内分泌研究,等等,在生物化学方面做出重要贡献。

20 到 30 年代,中国留学生主修生物化学的多数从美国留学回国,亦有留德、留法的;在 40 年代有从苏联学习回国的。这里将叙述从英国剑桥回国的,如王应睐、曹天钦、邹承鲁等,他们在中国科学院上海生物化学研究所,和留美回国的王德宝、钮经义等,在生物化学领域里做出新的贡献。他们协同有机化学研究所汪猷等和北京大学邢其毅等于 1965 年用化学方法成功地完成了人工合成具有生物学活性的蛋白质——结晶牛胰岛素;1983 年又通过协作,采用有机合成和酶促合成相结合的方法,完成酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成。此外,我国在酶的作用机理、血红蛋白变异、生物膜结构功能等方面都做出国际水平的研究成果。

生物化学在蛋白质、核酸、酶及代谢等方面已有理论方面的成就,理论成果必然能导致应用。生物化学在约 80 年代发展生物工程或生物高技术方面的崭新领域。生物工程 (Biotechnology) 所包涵的内容也在发展之中,有遗传工程或基因工程,蛋白质合成的分子生物学,或称蛋白质工程、酶工程,还有组织培养、细胞培养,以及其他体外技术,以求生产对人类有用的产物。有工业微生物学,利用合适原料经过发酵,生产酶类和人类食品和动物饲料。生物工程的远景,包括应用于人类健康、动物疾病治疗和预防、污水和废物处理,以及生物电子学等等。由于生物工程对人类社会目前的效益和广阔的前景,世界各国,特别是欧美、澳洲、日本等,国家重视,企业发达,竞争中求发展,但是在学术方面则相互交流。我们亦已重视生物工程的理论

研究,应用研究,特别重视与生产方面的开发,列为国家重点发展的高技术之一。生物化学的发展与生物技术是相互推动前进的,二者不能分隔和偏废。

生物化学虽有近二百年的历史,但是还在发展之中。目前看得到的一些未知领域,例如,地球上生命是怎样起源的?地球以外的天体上有没有生命?遗传物质是怎样进化的?一个受精卵中的遗传物质怎样发生成个体?怎样发生为各种器官和组织的?细胞器的进化途径还有争论,癌的问题、病毒问题、人体自身免疫问题、大脑的记忆、推理的分子生物学、生物行为有什么规律,其分子的基础又是什么?还有环境生态等问题。总之,生物化学是在发展之中。

我国青年学者,包括将从留学归来的学者必将在发展中的生物化学领域里有所发现,有所创新,在理论与实践方面做出更突出的贡献。

主要参考书

1. 黄素封译,[美]Mary Elvira Weeks 著,《化学元素的发现》,商务印书馆,1955。
2. 《简明不列颠百科全书》,中国大百科全书出版社,1986。
3. 《中国协和医科大学校史(1917—1987)》,北京科学技术出版社,1987。
4. Florkin, Marcel and Stoltz, Elmer H.(editors). Comprehensive Biochemistry, Elsevier Publishing Company, 1972. Volume 30, A History of Biochemistry, by Marcel Florkin.
5. Garrison, Fielding H., An Introduction to the History of Medicine, Fourth Edition, W. B. Saunders Company, 1929.
6. Kohler, Robert E., From Medical Chemistry to Biochemistry the making of a biomedical discipline, Cambridge University Press, 1982.
7. Lwoff, André and Ullmann, Agnes(editors), Origins of Molecular Biology, A tribute to Jacques Monod, Academic Press, 1979.
8. Taylor, J. Herbert, Selected Papers on Molecular Genetics, Academic Press, 1965.
9. Combs, J., The International Biotechnology Directory, Macmillan Publishers Ltd 1984.

沈 同