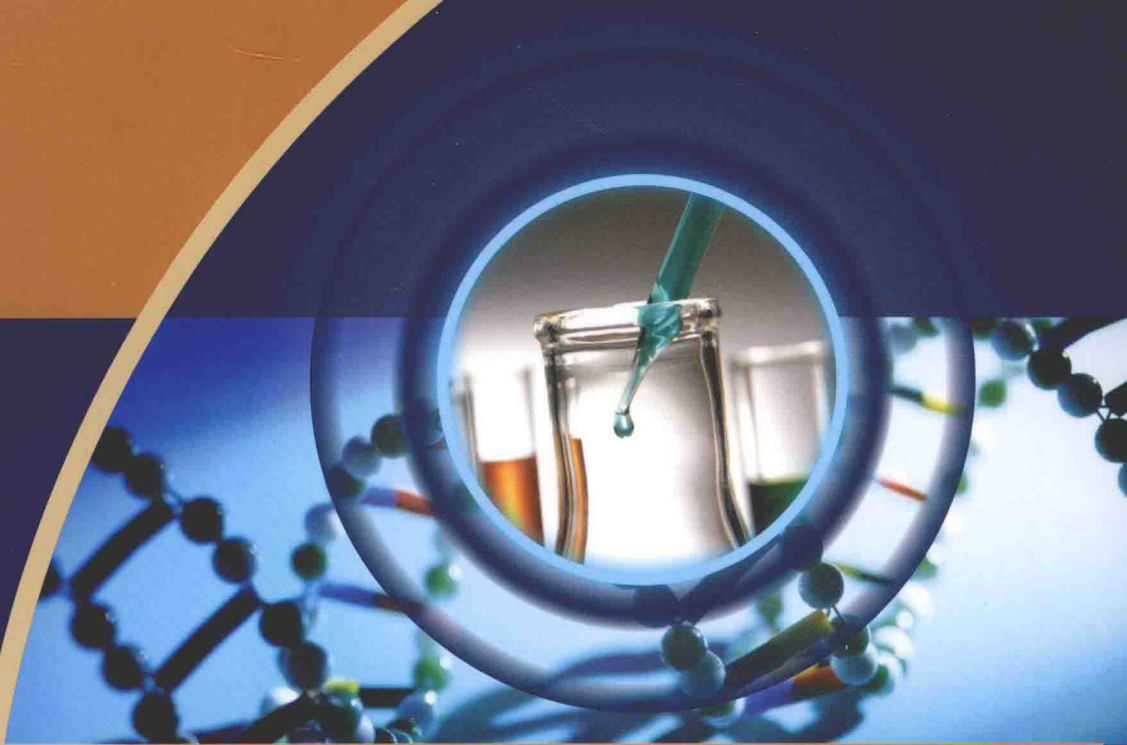




生物化学



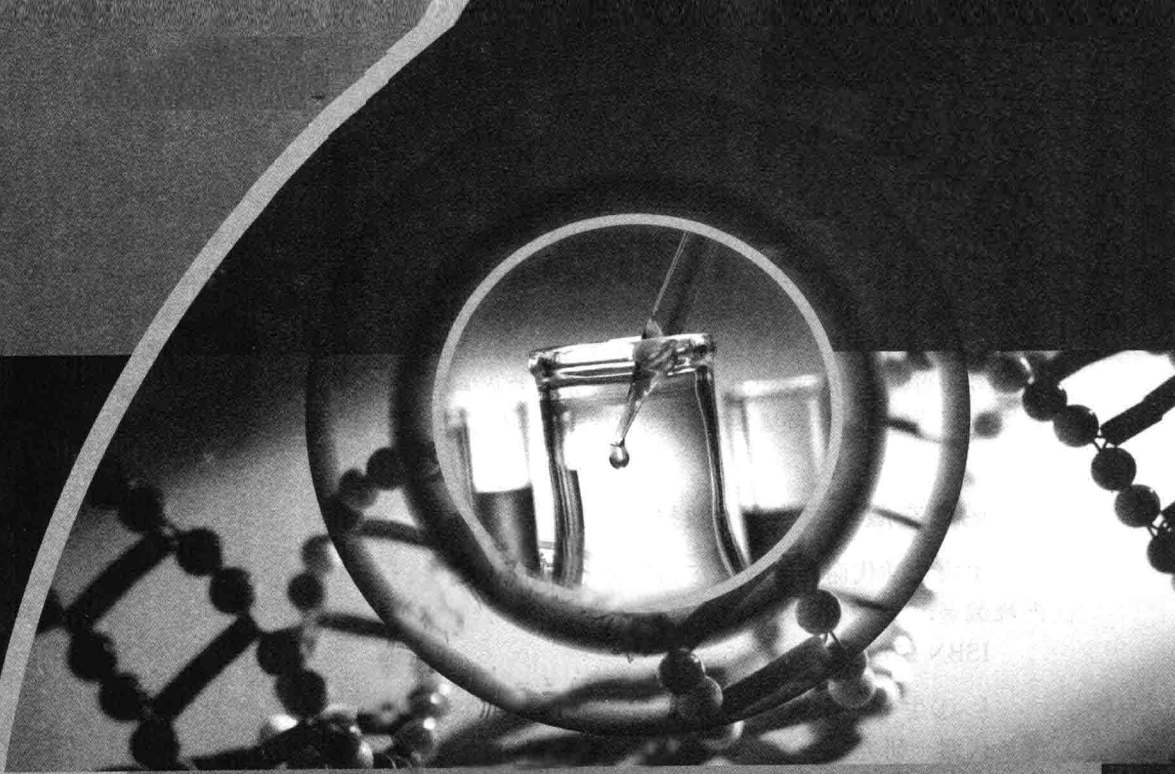
代谢与合成反应研究

SHENGWU HUAXUE
DAIXIE YU HECHENG FANYING YANJIU

徐心诚 成娟丽 严峰 编著



中国水利水电出版社
www.waterpub.com.cn



生物化学



代谢与合成反应研究

SHENGWU HUAXUE
DAIXIE YU HECHENG FANYING YANJIU

徐心诚 成娟丽 严峰 编著



中国水利水电出版社
www.waterpub.com.cn

内 容 提 要

本书以生物化学中物质代谢与物质合成为主,展开介绍一系列生化反应,如糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核酸与核苷酸代谢、核酸合成、蛋白质合成、细胞代谢网络和基因表达调控、水盐代谢与酸碱平衡等。本书开篇两章详细介绍了蛋白质与核酸的结构与功能,以便对后文各大生化反应的理解。另外,本书还简要介绍了生物化学的应用进展,如肿瘤生物化学、血液生物化学、食品色香味化学等。本书内容力求层次清晰、重点突出、详略得当。可供从事基因工程、分子生物学、生物化学等工作的专业研究人员阅读,也可供职于食品生物技术、医药生物技术、环境生物技术等领域的技术人员提供参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学代谢与合成反应研究/徐心诚,成娟丽,
严峰编著. —北京:中国水利水电出版社,2013. 12
ISBN 978-7-5170-1505-5

I. ①生… II. ①徐…②成…③严… III. ①生物化
学—代谢—研究②生物化学—化学合成—研究 IV.
①Q591.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 298810 号

策划编辑:杨庆川 责任编辑:杨元洪 封面设计:马静静

书 名	生物化学代谢与合成反应研究
作 者	徐心诚 成娟丽 严峰 编著
出版发行	中国水利水电出版社 (北京市海淀区玉渊潭南路15号B座100036) 网址:www. waterpub. com. cn E-mail: mchannel@263. net(万水) sales@waterpub. com. cn 电话:(010)68367658(发行部)、82562819(万水)
经 售	北京科水图书销售中心(零售) 电话:(010)88383994、63202643、68545874 全国各地新华书店和相关出版物销售网点
排 版	北京鑫海胜蓝数码科技有限公司
印 刷	三河市天润建兴印务有限公司
规 格	184mm×260mm 16开本 17印张 413千字
版 次	2014年3月第1版 2014年3月第1次印刷
印 数	0001—3000册
定 价	60.00元

凡购买我社图书,如有缺页、倒页、脱页的,本社发行部负责调换

版权所有·侵权必究

前 言

生物化学即“生命的化学”从分子水平探讨生命现象的本质,是生命科学领域重要的领头学科之一。

生物化学是研究生物体内化学分子与化学反应,以及这些分子组成、变化、调节与功能的关系,揭示或阐明生物体(从受精卵开始)的发育、生长、衰老、死亡的生命过程以及生殖、遗传的本质和规律的科学。生物化学的研究主要采用化学的原理和方法,但也融入了生物物理学、生理学、细胞生物学、遗传学和免疫学等的理论和技术,使之与众多学科有着广泛的联系和交叉。

自 20 世纪末开始,特别是进入 21 世纪以来,生命科学已进入一个崭新的时代,尤其是人类基因组的破译,使生命科学领域乃至整个科学技术界为之振奋,新的学科、交叉学科以及相关的专业不断涌现。在这种形势下,作为生命科学的基础和前沿的生物化学,其发展速度和所肩负的任务,也将是以往所不能比拟的。因此,确定本书为《生物化学代谢与合成反应研究》。在本书中不仅描述了蛋白质与核酸的结构与功能,而且在书本最后一章还简要介绍了生物化学的应用进展,如肿瘤生物化学、血液生物化学、食品色香味化学等,有助于读者了解生物化学的发展趋势并拓展学习的视野。

本书在写作过程中,力求做到语言简练,文字流畅,概念明确,思路清晰,重点突出,图文并茂且图文一致,便于阅读,深度和广度适宜,注重理论联系实际,注重实用,极力贯彻系统性、基础性、科学性等原则,保证逻辑性和系统性。在知识体系上本书主要描述物质的代谢和物质的合成,如糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、核苷酸代谢、水代谢、核酸的生物合成、蛋白质的生物合成等,力争系统全面地描述生物化学中的各大反应,为读者高效学习生物化学提供一本实用的著作。

本书共 13 章,第 1 章为绪论,介绍了生物化学的发展简史,讨论了生物化学研究的主要内容、发展趋势以及其与医学、药学、现代工业和其他生命科学的关系。第 2、3 章详细描述了蛋白质和核酸的结构与功能。第 4 章为生物化学反应中必不可少的催化剂——酶的相关内容。在此基础上,依次重点讨论了糖代谢(第 5 章)、脂类代谢(第 6 章)、氨基酸代谢(第 7 章)和核苷酸代谢(第 8 章),这样的新安排次序更有助于问题的引入。然后,探讨了核酸的生物合成(第 9 章)、蛋白质的生物合成(第 10 章)、细胞代谢网络和基因的表达调控(第 11 章)、水盐代谢与酸碱平衡(第 12 章)。最后简要讨论了生物化学的应用进展,如肿瘤生物化学、肝胆生物学、血液生物化学、药物化学、食品色香味化学等。

全书由徐心诚、成娟丽、严峰撰写,具体分工如下:

第 4 章、第 8 章~第 11 章:徐心诚(商丘师范学院);

第 5 章~第 7 章、第 12 章:成娟丽(运城学院);

第 1 章~第 3 章、第 13 章:严峰(海南大学)。

有关生物化学的文献和资料浩如烟海,内容十分丰富,但由于本书作者水平有限,书中难免存在错漏之处,欢迎各同行专家以及广大读者批评指正,以使本书不断完善。

作 者

2013 年 11 月

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 生物化学的研究范围	1
1.2 生物化学的发展简史	2
1.3 生物化学与其他学科的关系	5
1.4 生物化学的应用和发展前景	7
第 2 章 蛋白质的结构与功能	10
2.1 蛋白质的分子组成	10
2.2 蛋白质的分子结构	15
2.3 蛋白质结构与功能的关系	20
2.4 蛋白质的理化性质及其分离、纯化方法	22
2.5 蛋白质组与蛋白质组学	26
第 3 章 核酸的结构与功能	31
3.1 核酸的化学组成	31
3.2 核酸分子一级结构	33
3.3 DNA 的结构与功能	34
3.4 RNA 的结构与功能	37
3.5 核酸的理化性质	40
3.6 核酸酶	43
3.7 基因组学与人类基因组计划	43
第 4 章 酶	50
4.1 酶概述	50
4.2 酶的作用机制及酶促反应的特点	55
4.3 酶促反应的动力学	57
4.4 酶活性的调节	62
4.5 酶的命名与分类	65
4.6 酶在医学上的应用	66
第 5 章 糖代谢	69
5.1 概述	69

5.2	糖的无氧酵解·····	70
5.3	糖的有氧氧化·····	74
5.4	磷酸戊糖途径·····	78
5.5	糖原的合成与分解·····	80
5.6	糖异生·····	83
5.7	血糖及其调节·····	86
第 6 章	脂代谢 ·····	90
6.1	概述·····	90
6.2	脂类的消化与吸收·····	91
6.3	甘油三酯代谢·····	92
6.4	磷脂代谢·····	100
6.5	胆固醇代谢·····	102
6.6	血脂与血浆脂蛋白代谢·····	105
6.7	脂类代谢紊乱及疾病·····	109
第 7 章	氨基酸代谢 ·····	111
7.1	蛋白质的营养作用·····	111
7.2	蛋白质的消化、吸收和腐败·····	112
7.3	氨基酸的一般代谢·····	116
7.4	氨基酸的特殊代谢·····	121
7.5	糖、脂类、蛋白质代谢的联系·····	130
第 8 章	核酸与核苷酸代谢 ·····	132
8.1	核酸的分解·····	132
8.2	嘌呤甘酸的合成与分解代谢·····	133
8.3	嘧啶核苷酸的合成与分解代谢·····	139
8.4	体内核苷酸的相互转化·····	143
8.5	抗核苷酸代谢物·····	144
第 9 章	核酸的生物合成 ·····	146
9.1	DNA 的生物合成·····	146
9.2	RNA 的生物合成·····	157
9.3	核酸合成的抑制剂·····	166
9.4	基因工程简介·····	167
第 10 章	蛋白质生物合成 ·····	174
10.1	蛋白质合成体系·····	174

10.2	蛋白质合成过程·····	179
10.3	翻译后加工及蛋白质输送·····	187
10.4	蛋白质合成的干扰与抑制·····	189
10.5	蛋白质生物合成与医学的关系·····	193
第 11 章	细胞代谢网络和基因表达调控 ·····	195
11.1	代谢途径的相互联系·····	195
11.2	代谢调节·····	200
11.3	细胞信号转导·····	208
11.4	基因表达调控·····	213
第 12 章	水盐代谢与酸碱平衡 ·····	218
12.1	水代谢·····	218
12.2	无机盐的代谢·····	221
12.3	水与电解质平衡的调节·····	224
12.4	水与电解质平衡紊乱·····	225
12.5	体内酸性、碱性物质的来源 ·····	228
12.6	酸碱平衡调节·····	228
12.7	酸碱平衡紊乱·····	235
第 13 章	肝胆生物化学 ·····	239
13.1	肿瘤生物化学·····	239
13.2	肝的生物化学·····	244
13.3	血液生物化学·····	248
13.4	药学生化·····	251
13.5	食品色香味化学·····	255
13.6	分子生物学常用技术·····	259
参考文献 ·····	参考文献 ·····	263

第1章 绪论

1.1 生物化学的研究范围

生物化学的研究对象及范围涉及整个生物界,依据研究对象的不同,可分为微生物生化、植物生化、动物生化和人体生化(医学生化)等。人体生物化学的研究内容虽然十分广泛,但可归纳为以下几个主要方面:

1. 生物分子的结构与特点

对生物分子的研究,重点是研究生物大分子。所谓生物大分子是指由某些基本结构单位按一定顺序和方式连接而形成的多聚体,分子量一般大于 10^4 。例如:由核苷酸作为基本组成单位,通过 3',5'-磷酸二酯键连接形成的多核苷酸链——核酸;由氨基酸作为基本组成单位,通过肽键连接形成多肽链——蛋白质。聚糖也是由一定基本单位聚合而成。生物大分子的重要特征之一是具有信息功能,由此也称之为生物信息分子。

生物大分子种类繁多,结构复杂,功能各异。除了确定生物大分子的一级结构(基本组成单位的种类、排列顺序和方式)外,更重要的是研究其空间结构及其功能的关系。结构是功能的基础,而功能则是结构的体现。生物大分子的功能还通过分子之间的相互识别和相互作用来实现。例如:蛋白质与蛋白质、蛋白质与核酸、核酸与核酸的相互作用在基因表达调节中起着决定性作用。由此可见,分子结构、分子识别和分子的相互作用是生物信息分子执行功能的基本要素。这一领域的研究是当今生物化学的热点之一。

2. 物质代谢及其调节

生物体的基本特征是新陈代谢,即机体与外环境的物质交换及维持其内环境的相对稳定。正常的物质代谢是生命过程的必要条件,推测人的一生中与外界环境进行交换的水约为 60 000 kg、糖类 10 000 kg、蛋白质 1 600 kg、脂类 1 000 kg,其总量约高达人体重量的 1 300 余倍。除此之外,其他小分子物质和无机盐类也在不断交换之中,但其数量要少得多。这些物质进入机体后,一方面可作为机体生长、发育、修补、繁殖等需要的原料,进行合成代谢;另一方面又可作为机体生命活动所需的能源,进行分解代谢。

物质代谢中的绝大部分化学反应由酶来催化,酶结构和酶含量的变化对物质代谢的调节起着重要作用。体内各种物质代谢途径之间存在着密切而复杂的关系,为使各种物质代谢途径都能按照一定的规律有条不紊地进行,需要神经、激素等整体性精确的调节来完成此外,细胞信息传递参与多种物质代谢的调节。细胞信息传递的机制及网络是近代生物化学研究的重要课题。

3. 基因信息传递及调控

生物体在繁衍个体的过程中,其遗传信息代代相传,这是生命现象的又一重要特征。遗传信息传递涉及遗传、变异、生长、分化等生命过程。现已确定,DNA 是遗传的主要物质基础,基

因即 DNA 分子的功能片段,作为基本遗传单位储存在 DNA 分子中。因此,基因信息的研究在生命科学中的作用愈显重要。如今,分子生物学除了进一步研究 DNA 的结构与功能外,更重要的是研究 DNA 复制、转录及蛋白质生物合成等基因信息传递过程的机制和基因表达调控的规律。随着人类基因组计划的最终完成,体内 30 000~40 000 个基因在染色体上的定位及其核苷酸序列将得以阐明。DNA 重组、转基因、基因敲除、新基因克隆等研究方兴未艾,将大大推动这一领域的研究进程。

4. 人体的物质组成

人体是由以细胞为单位构成的组织器官所组成,而细胞又是由成千上万种化学物质所组成。构成人体的主要物质包括水(占体重的 55%~67%)、蛋白质(占体重的 15%~18%)、脂类(占体重的 10%~15%)、无机盐(占体重的 3%~4%)、糖类(占体重的 1%~2%)等,除此之外,还有核酸、维生素、激素等多种化合物。由于蛋白质、核酸、多糖及复合脂类等都属于体内的大分子有机化合物,故简称生物分子。通常将分子量大于 104 的生物分子称为生物大分子,生物大分子的重要特征之一是具有信息功能,故又称为生物信息分子。

1.2 生物化学的发展简史

生物化学是一门既古老又年轻的科学。生物化学的发展,在我国可追溯到公元前 21 世纪,而在欧洲约为 200 多年前。生物化学研究始于 18 世纪,作为一门独立学科建立于 20 世纪初。1903 年,Neuberg 首先提出了生物化学这一名词。近代生物化学发展人为划分为三个阶段:初期、蓬勃发展期和分子生物学时期。

1. 生物化学萌芽时期

从 18 世纪中叶至 20 世纪初。在这长达一个多世纪中,一些化学家、生理化学家的主要工作是研究生物体的化学组成,客观描述组成生物体的物质分布、结构、含量、性质与功能,所以又称为叙述生物化学阶段。期间对生物化学发展所做出的重要贡献有:对三大供能营养素(糖、脂、蛋白质或氨基酸)的性质进行了较为系统的研究,证实了肽链中肽键的作用,人工合成简单多肽化合物并可被消化酶水解,淀粉酶、蛋白水解酶的发现,提出了酶催化作用特异性的“锁钥”学说,无细胞提取物中的“可溶性催化剂”的作用证实,核酸的发现并确定了嘌呤和嘧啶环的结构等。实际上,在这一时期,不少的科学家已经在进行物质代谢方面的研究,并有所发现,也取得很多成果。其中,例如 18 世纪下半叶,居住瑞典的德国药师 K. Scheele 首次从动植物材料中,分离出乳酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、尿酸和甘油等。法国化学家 A. L. Lavoisier 的实验证明,有机体的呼吸和蜡烛的燃烧同样都是碳氢化合物的氧化。在氧化过程中,氧被消耗而水和二氧化碳被生成,同时放出热能,这一发现被视为生物氧化研究的开端。并在 19 世纪 40 年代提出了新陈代谢的概念,认为体内的物质是处于合成与分解的化学变化过程。1868 年,瑞士青年医生 F. Miescher 发现了核素,后来定名为核酸,为后续的研究作出了重要贡献。

2. 生物化学蓬勃发展时期

从 20 世纪初期开始,生物化学进入了蓬勃发展时期。这一时期,除了在营养、内分泌及酶学等方面有许多重大发现与进展,如研究了人体对蛋白质的需要及需要量,并发现了营养必需氨基酸、营养必需脂酸、多种维生素及一些不可或缺的微量元素;发现了多种激素并能进行纯

化与合成;制备出多种酶的结晶等外,更主要的进展是利用化学分析及放射性核素示踪技术对体内主要物质代谢,尤其是物质的分解代谢途径如脂酸 β -氧化、糖酵解、鸟氨酸循环及三羧酸循环等过程均已基本弄清楚。因此,又称此阶段为动态生物化学阶段。

3. 分子生物学时期

20世纪50年代以来,生物化学的发展进入了一个新的高潮——分子生物学崛起,即分子生物学时期。所以,分子生物学也被视为生物化学的发展与延续。科学家们采用现代的先进技术与方法,更深入地研究物质代谢途径,尤其是对错综复杂的“中间代谢”网络途径的研究,重点是研究物质代谢的调节与合成代谢。焦点是研究蛋白质与核酸之类生物大分子的结构与功能、代谢与调节(调控),并取得了举世瞩目的成果。1950年,美国人 L. Pauling 提出了蛋白质二级结构的 α -螺旋形式。1953年,沃森(Watson)和克里克(Crick)提出的DNA双螺旋结构模型作为现代分子生物学诞生的里程碑,开创了分子遗传学基本理论建立和发展的黄金时代。在此基础上建立了遗传信息传递的中心法则并得到补充与完善;遗传密码的破译揭示mRNA碱基序列与多肽链中氨基酸序列的关系。1955年,英国人 F. Sanger 等完成了牛胰胰岛素一级结构的测定。1958年, F. H. Crick 提出了遗传信息传递的中心法则。1961年,法国人 F. Jacob 等提出了操纵子模型。同年由英国人 P. Mitchell 提出了氧化磷酸化机制的化学渗透假说。M. W. Nirenberg 等人经过5年多的努力,于1966年终于破译了mRNA分子中的遗传密码,书写了最为激动人心的篇章。

20世纪70年代,以重组DNA技术的出现作为新的里程碑,标志着人类深入认识生命本质并能主动改造生命的新时代开始。通过基因工程技术,相继获得了许多基因工程产品,大大推动了医药工业和农业的发展,并且产生了巨大的社会效益和经济效益。转基因动植物和基因剔除动物模型的成功建立以及基因诊断与基因治疗等都是重组DNA技术各个领域中的应用,这些都能足以说明重组DNA技术对人类生产、生活和健康的影响是巨大的。1972年, Berg 首次将不同的DNA片段连接起来,形成重组DNA分子,并将其有效地导入细菌细胞进行扩增,获得重组DNA克隆。1973年, S. Cohen 等首次获得体外重组DNA的分子克隆。1976年, Kan 等应用DNA实验技术用胎儿羊水细胞DNA作出仅地中海贫血产前诊断。1977年,人类第一个基因被克隆,用重组DNA技术成功地生产出人生长抑素。

基因工程的迅速发展与应用得益于许多分子生物学新技术的不断涌现。包括核酸的化学合成从手工发展至全自动合成,以及聚合酶链式反应的特定核酸序列扩增技术的发明和全自动核酸序列测定仪等。1982年, T. R. Cech 等人发现核酶,表明RNA具有催化活性,核酶的发现是人们对生物催化剂认识的补充,也丰富了核酸的生物学功能。

1985年提出人类基因组计划,1990年正式启动计划耗资30亿美元,用15年完成的人类基因组计划是生命科学领域有史以来全球性最庞大的研究计划,它与“曼哈顿”原子弹计划、“阿波罗”登月计划并称自然科学史上的“三大计划”。通过包括中国在内的6个成员国16个实验室1110余名生物科学家、计算机专家和有关技术人员的不懈努力,提前5年于2000年6月完成第一个基因草图的绘制,并于次年2月由HGP和Cerela基因组学公司共同公布了人类基因组“工作框架图”。2003年4月14日, HGP 隆重宣布:人类基因组序列图绘制成功, HGP 的所有目标基本实现,但在1号染色体上依然还存在一些漏洞和不精确的地方。2006年5月18日,英美科学家宣布完成了人类1号染色体的基因测序图,这表明人类最大和最后

一个染色体的测序工作已经完成,历时 16 年的人类基因组计划终于画上了句号。基因组序列图首次在分子层面上为人类提供了一份生命“说明书”,它不仅奠定了人类认识自我的基石,推动了生命与医学科学的革命性进展,而且为全人类的健康带来了福音。

随着人类基因组计划和十余种模式生物的基因组全序列测定的完成,生命科学随之开始了一个新的纪元——后基因组时代。基因组计划的重心已逐渐由结构基因组学研究转移到功能基因组学、蛋白质组学、蛋白质空间结构的分析与预测、基因表达产物的功能分析以及细胞信号转导机制等的研究。后基因组研究将对各种疾病的发生机制做出最终的解释,也将将在各个层次和水平上为疾病的诊断和治疗提供新的线索。

我国在生物化学发展中的作用和地位:公元前 21 世纪,我们的祖先已能用曲作“媒”(即酶)催化谷物中淀粉转化为酒。此后,公元前 12 世纪以前,我国人民已能利用麦、谷、豆等原料制饴(麦芽糖)、醋和酱。这些足以表明我国上古时期已有酶学的萌芽。在营养方面,《黄帝内经·素问》的“藏气法时论”篇记载有“五谷为养,五畜为益,五果为助,五菜为充”,将食物分为四大类,并以“养”、“益”、“助”、“充”表明在营养上的价值,这在近代营养学中也是配制完全膳食的一个好原则。此外,历史上还有汉代淮南王刘安制作豆腐的记载。豆腐的制成说明,当时在提取豆类蛋白质方面已经应用了近代生物化学及胶体化学的方法。在医药方面,我国古代医学对某些营养缺乏病的治疗也有所认识。主要因饮食中缺碘所致的如地方性甲状腺肿古称“瘰病”,可用含碘丰富的海带、海藻、紫菜等海产品防治。夜盲症古称“雀目”,是一种维生素 A 缺乏的病症。北宋沈括记载的“秋石阴炼法”,实际上就是采用皂角汁沉淀等方法从尿中提取性激素制剂。唐代孙思邈(公元 581~682 年)首先用含维生素 A 较丰富的猪肝治疗。我国早期的眼科专著《龙木论》记载用苍术、地肤子、细辛、决明子等含维生素 A 原的植物治疗雀目。北宋沈括记载的“秋石阴炼法”,实际上就是采用皂角汁沉淀等方法从尿中提取性激素制剂。明末宋应星记载的用“石灰澄清法”将甘蔗制糖的工艺,被近代公认为最经济的方法。更不用说明代李时珍(公元 1522~1596 年)撰著《本草纲目》这一巨著,它不仅集药物之大成、对生物化学的发展也不无贡献。

20 世纪 20 年代以来,我国生物化学家吴宪等在营养学、临床生物化学、蛋白质变性学说和免疫化学的抗原-抗体分析及免疫反应机制等方面的研究都有重大发现。新中国成立后,我国的生物化学迅速发展。1965 年,我国在世界上首先人工合成有生物活性的结晶牛胰岛素,1971 年又完成了用 X-线衍射法测定牛胰岛素分子的空间结构,分辨率达 0.18 nm。1981 年又采用有机合成和酶促相结合的方法成功合成了酵母丙氨酸 tRNA。近年来,我国的基因工程、蛋白质工程、新基因的克隆与功能、疾病相关基因的定位克隆及其功能研究均取得了重要的成果。我国已有人干扰素、人白细胞介素 2、人集落刺激因子、重组人乙型肝炎疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床试用。我国在 1994 年用导入人凝血因子Ⅲ基因的方法成功治疗了乙型血友病的患者。在我国,用做基因诊断的试剂盒已有百余种,基因诊断和基因治疗还在发展之中。值得指出的是,我国于 1999 年 9 月跻身人类基因组计划,负责测定的区域位于人类 3 号染色体短臂上,该区域的遗传大小约占人类整个基因组的 1%。虽然参与时间较晚,但是我国科学家提前于 2000 年 4 月底绘制完成“中国卷”,赢得了国际科学家的高度评价。

1.3 生物化学与其他学科的关系

1.3.1 生物化学与药学科学

药学生物化学是研究与药学科学相关的生物化学理论、原理与技术及其在药物研究、生产、质量控制与临床中应用的基础学科。

20 世纪中叶以来,许多新理论、新技术迅速渗透到药学研究领域,如电子学、波谱技术、立体化学、量子理论与遗传中心法则等新概念的迅速导入,使人们对物质结构、生物大分子的结构与功能以及分子遗传学理论有了深入了解,加之生理学、生物化学与分子生物学的进展,使实验医学有了重大突破,从而为新药的发展提供了理论、技术和方法。到 20 世纪末,药学科学已步入了新的发展阶段,其特点是以化学模式为主体的药学科学迅速转向生物学和化学相结合的新模式,因此,生物化学与分子生物学在现代药学科学发展中起了先导作用。各种组学技术,如基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学以及系统生物学等的迅速发展为新药的发现和研究提供了重要的理论基础和技术手段。

应用现代生物化学技术,从生物体获取生理活性物质除可直接开发成为有意义的生物药物外,尚可从中寻找结构新颖的先导物,设计合成新的化学实体。天然生化药物是运用生物化学的研究成果,将生物体的重要活性物质用于疾病防治的一大类药物,在临床中应用的已达数百种。中草药学的研究对象也是取材于天然生物体,其有效成分的分离纯化及作用原理的研究,也常常应用生物化学的原理与技术。

药物化学是研究药物的化学性质、合成及结构与药效的关系,生物化学研究不仅可以从分子水平阐明活细胞内发生的全部化学过程,而且可以阐明许多疾病的发病机制,为新药的合理设计提供依据,以减少寻找新药的盲目性,从而提高发现新药的概率。

近代药理学主要研究药物作用的分子机制以及药物在体内的代谢转化和代谢动力学。因此,其研究理论、技术手段与生物化学密切相关,并已形成一个重要学科分支——生化药理学。分子药理学是在分子水平上研究药物分子与生物大分子相互作用的机制,因此生物化学与分子生物学是其理论核心基础。

生物药剂学研究药物制剂与药物在体内的过程(包括吸收、分布、代谢转化和排泄),从而阐明药物剂型因素、生物因素与疗效之间的关系。因此,生化代谢与调控理论及其研究手段是生物药剂学的重要基础。

生物化学在制药工业生产中也起着重要作用。以生物化学、微生物学和分子生物学为基础发展起来的生物技术制药工业已经成为制药工业的一个新门类。愈来愈多的重组药物如人胰岛素、人生长素、干扰素、白细胞介素、促红细胞生成素、组织纤溶酶原激活剂和乙肝疫苗等均已在临床广泛使用。新的生物技术药物种类日益增加,应用生物技术改造传统制药工业,也取得巨大突破;组织工程技术和生物技术在制药工业中的广泛应用将使传统制药工艺发生深刻变革。

1.3.2 生物化学与医学

生物化学是基础医学的一门必修课,它与医学的发展密切相关,相互促进。近年来,生物

化学的理论和技術已渗透到医学科学的各个领域。掌握生物化学知识,为进一步学习药物在体内的代谢及作用机制、遗传学、免疫学机制、微生物作用机制、病理学等基础医学打下良好的基础。当前,医学研究已深入到分子水平,并应用生物化学的理论与技术解决各学科的问题。随着新知识不断涌现,学科间相互渗透,逐步出现一批交叉学科,由此产生了分子遗传学、分子免疫学、分子药理学、分子病理学等新学科。同样,生物化学与临床医学的关系也很密切,现代医学的发展经常运用生物化学的理论和技術来预防、诊断、治疗疾病,而且许多疾病的发病机制也需要从分子水平加以探讨。

近年来,生物化学与分子生物学的迅速发展极大地加深了人们对心血管疾病、恶性肿瘤、神经系统疾病、免疫性疾病等重大疾病本质的认识,并出现了新的诊治方法。随着基因探针、PCR 技术等应用于临床,疾病的诊断达到了前所未有的高特异性、高灵敏度和高简便快捷性。基因工程疫苗的产生为解决免疫学难题提供了新的手段。相信应用生物化学与分子生物学技术,尤其是疾病相关基因克隆、基因诊断、基因治疗等研究,将会使 21 世纪的医学研究发生新的突破。由此可见,生物化学是一门重要的医学基础课程。作为医学生,掌握生物化学的基本知识,可为学习其他基础课程、临床医学课程奠定厚实的基础,具有重要而深远的意义。

1.3.3 生物化学与生命科学

1. 生物化学是分子水平的生物学

从生物学的发展历史看,人们对生物体的认识,是从宏观到微观,从形态结构到生理功能。首先是观察生物体的形态,继而用解剖的方法观察其组织结构,从器官、组织到细胞,由于这些不同层次的观察和研究,曾产生了一系列生物学的分支,如分类学、解剖学、组织学、细胞学等。20 世纪 40 年代开始,从对细胞的研究深入到对组成细胞物质的分子结构进行研究。虽然生物化学的起源可以追溯到一个多世纪以前,但生物化学的真正蓬勃发展却始于 20 世纪 40 年代末、50 年代初,由于当时构成生物体的基础物质——蛋白质和核酸的分子结构得到初步探明,而促进了生物化学的迅猛发展。生物化学的成就,又带动和促进了生命科学向分子水平发展,生物学的各分支学科,又衍生出若干分子水平的新学科,如分子分类学、分子遗传学、分子免疫学、分子生理学、分子病理学、分子细胞生物学,后来又独立产生一门崭新的生命学科——分子生物学,从而使人们对生命的本质和生物进化的认识向前大大迈进了一步。以遗传学为例,如果分子遗传学从 Oswald Avery 对肺炎链球菌的转化实验算起到 20 世纪 90 年代的 50 余年的成就,与经典遗传学从 1865 年 Gregor Mendel 发表“植物杂交实验”从而建立了遗传学上的几个基本定律以来的 100 多年所取得成就相比,不知多了多少倍。一个新品种的产生,用经典遗传学的方法选育,需要几年甚至几十年,而应用现代分子遗传学方法可以在几天甚至几小时内产生一个新品种。可见,生命科学深入到分子水平,使人们无论对生命的认识,还是在实践中应用的深度和广度,都达到了前所未有的水平。

2. 生物化学是现代生物学科的基础和前沿

生物化学既是现代各门生物学科的基础,又是其发展的前沿。说它是基础,是由于生物科学发展到分子水平,必须借助于生物化学的理論和方法来探讨各种生命现象,包括生长、繁殖、遗传、变异、生理、病理、生命起源和进化等,因此它是各学科的共同语言;说它是前沿,是因为各生物学科的进一步发展对欲取得较大的进展或突破,在很大的程度上有赖于生物化学研究

的进展和所取得的成就。事实上,没有生物化学上生物大分子(核酸和蛋白质)结构与功能的阐明,没有遗传密码以及信息传递途径的发现,就没有今天的分子生物学和分子遗传学。没有生物化学对限制性核酸内切酶的发现及纯化,也就没有今天的生物工程。由此可见,生物化学与各门生物学科的关系是非常密切的,在生物学科中占有重要的地位。

主要以生物化学、生物物理学、微生物学和遗传学为基础发展起来的分子生物学,其主要任务是从分子水平来阐明生命现象和生物学规律,因此从广义上讲,属于生物化学主要研究内容的蛋白质和核酸等生物大分子的结构与功能,也纳入了分子生物学的研究范畴,有时就就很难将生物化学与分子生物学分开,二者的关系非常密切。正因为如此,国际生物化学协会现已改名为国际生物化学与分子生物学协会,中国生物化学学会也已更名为中国生物化学与分子生物学学会。

不过,目前人们习惯于采用狭义的概念,将分子生物学的范畴偏重于核酸(或基因)的分子生物学,主要研究基因或核酸的复制、转录、表达和调节控制等过程。可见生物化学与分子生物学也有各自的侧重点。

1.4 生物化学的应用和发展前景

1.4.1 生物化学的应用

自19世纪末20世纪初生物化学成为一门独立的学科以来,生物大分子的结构、性质与功能的研究更加深入,许多学科向其靠拢,促使细胞生物学、发育生物学、遗传学、神经生物学等生命科学分支进入分子水平。冠以“分子”之姓;并且使动物、植物、微生物、人体、医学、工业、农业等生物相关领域也赋予“生物化学”之名,使之显示了切实之用;同时为数学、计算机科学、信息科学、物理学、化学、材料科学、国防科学等其他学科的发展带来了勃勃生机,大有促进整个自然科学的发展和技术进步之势。

生物化学研究的重大成果,对医疗卫生、农业、工业、畜牧业等行业的发展产生了越来越深远的影响,发挥着日益显著的作用。在医学上,一些生物化学分析方法已成为临床诊断的重要手段,癌症、艾滋病等威胁人类生存的疾病致病机理的研究、有效治疗药物的研制,有待于根据生物化学的理论和进一步探索,在改善营养、增强体质、提高人体抗病能力、延缓衰老等方面的研究,生物化学也将发挥积极的作用。在农业上,抗旱、抗寒、耐肥、抗病虫害等新作物品种的培育离不开生物化学的理论和实验分析,基因工程、蛋白质工程等生化技术在作物品种的改良和创新中正发挥着越来越大的作用。在工业上,生物化学不仅为食品、发酵、轻工、制药等工业生产提供可靠的科学依据,而且酶工程等生化技术的创新使大规模生产的连续化、自动化成为可能。在畜牧业上,畜禽营养问题的解决,肉类、蛋类、乳类等产品的品质改善,以及人们所需要的优良品种的克隆,无疑地需要生物化学理论和技术。

1.4.2 生物化学的发展前景

进入新世纪以来,许多国家逐步开展大规模蛋白质工程计划,通过有控制的基因修饰和基因合成,对现有蛋白质加以改造,设计、构建并最终产生出性能比自然界现有的蛋白质更加优良、更加符合人类需要的新型蛋白质。

20 世纪后半叶,在所有自然科学中,生物学的发展是最为迅速的。尤其生物化学与分子生物学的发展更是突飞猛进,使整个生命科学进入分子时代,开创了从分子水平阐明生命活动本质的新纪元。如果说 19 世纪中期细胞学说的建立从细胞水平证明了生物界的统一性,那么,在 20 世纪中期,生物化学与分子生物学则从分子水平上揭示了生命世界的基本结构和基础生命活动方面的高度一致性。21 世纪上半叶,下列几方面仍是生物化学研究最活跃最重要的领域。

1. 大分子结构与功能的关系

生命的基础物质(蛋白质和核酸,现在认为还包括糖)基本上都是大分子,这些大分子结构与功能的关系,仍然是生物化学研究的首要任务。蛋白质是生命活动的主要承担者,几乎一切生命活动都要依靠蛋白质来进行。蛋白质分子结构与功能的研究除了要继续阐明由氨基酸形成的一定顺序的肽链结构(一级结构)外,21 世纪前 30 年将特别重视肽链折叠成的三维空间结构(高级结构),因为蛋白质的生物功能与它空间结构的关系更为密切。

核酸是遗传信息的携带者和传递者,研究核酸的结构与功能,特别是 DNA 及基因的结构,包括人体全套基因的结构,将会给整个生命科学、医学、农学研究带来崭新的面貌。糖类不仅可以作为能源,而且在细胞识别、免疫、信息接收与传递方面具有重要作用。因此,糖的结构与功能的研究也将受到重视。

2. 生物膜的结构与功能

生物膜包括细胞的外周质膜和细胞内的具有各种特定功能的细胞器膜。构成生命活动本质的许多基本过程,如物质转运、能量交换、细胞识别、神经传导、免疫、激素和药物的作用等都离不开生物膜的作用,此外,新陈代谢的调节控制,甚至遗传变异、生长发育、细胞癌变等也与生物膜息息相关。因此,深入了解生物膜的结构和功能不仅对认识生命活动的本质具有重要的理论意义,而且在工业、农业、医学和国防工业等方面也有重大的应用价值。在 21 世纪,生物膜的结构、功能、人工模拟与人工合成将是重大的生物化学课题。

3. 机体自身调控的分子机理

生物体内的新陈代谢是按高度协调、统一、自动化的方式进行的,一个正常机体其体内各种生命物质既不会缺乏,又不会过多积累,它们之间互相制约、彼此协调,这是由机体内一套高度发达、精密的调节控制机制来实现的,这一调节控制系统是任何非生物系统或现代机器所不能比拟的。现在世界上最先进的计算机与人相比,在计算速度方面人脑可能不如电脑,但在信息处理、加工变换方面电脑远远不如人脑。阐明生物体内新陈代谢调节的分子基础,揭示其自我调节的规律,不仅有助于揭开生命之谜,而且可以将其用于工业体系,实现高效率、自动化生产某些产品。目前,生物的反馈调节原理初步用于发酵工业生产抗生素、氨基酸和核苷酸等产品就是很好的例子。随着生物化学在这一领域的深入研究,其在工业上的应用将更大范围、更大规模地展现出更美好的前景。

4. 生化技术的创新与发明

随着生命科学在分子水平研究的深入,不仅要求生物化学在理论上有所突破,而且要求生物化学技术要不断创新并有新的技术发明,才能真正使生物化学发挥基础和前沿的作用。现在生命科学的某些重要领域其发展受到技术的限制,如基因工程受到产品分离纯化技术的限制。有的基因工程技术实现了基因筛选、分离、转移,并使基因得以表达,但其产品得不到理想

的分离纯化,因此并未达到目的。可见,在这些领域,21 世纪初的首要任务就是要求生物化学在产品的分离纯化技术上有新的突破。在 21 世纪上半叶的一段时间内,生物化学应在蛋白质等物质的分离纯化、微量及超微量生命物质的检测与分析、酶功能基团的修饰、酶的新型抑制剂的筛选、酶的分子改造与模拟酶、生物膜的分离与人工膜制造等技术方面有较大的发展才能适应科学发展的需要,也才能促使生物化学理论和技术在工农业上的应用有大的进步。

5. 生物化学与现代新生物技术

随着人类基因组计划的实施和完成,带动和促进了一批新的生物科学的分支学科的诞生和发展,诸如基因细胞学及后基因组学、蛋白质组学、生物信息学和生物芯片技术等。生物化学不仅与这些新的领域紧密相关并在其中大显身手,而且反过来这些新学科的发展必将大大促进生物化学新的革命,并一定会使生物化学以前所未有的速度迅猛发展和进步,为生命科学谱写新的篇章。