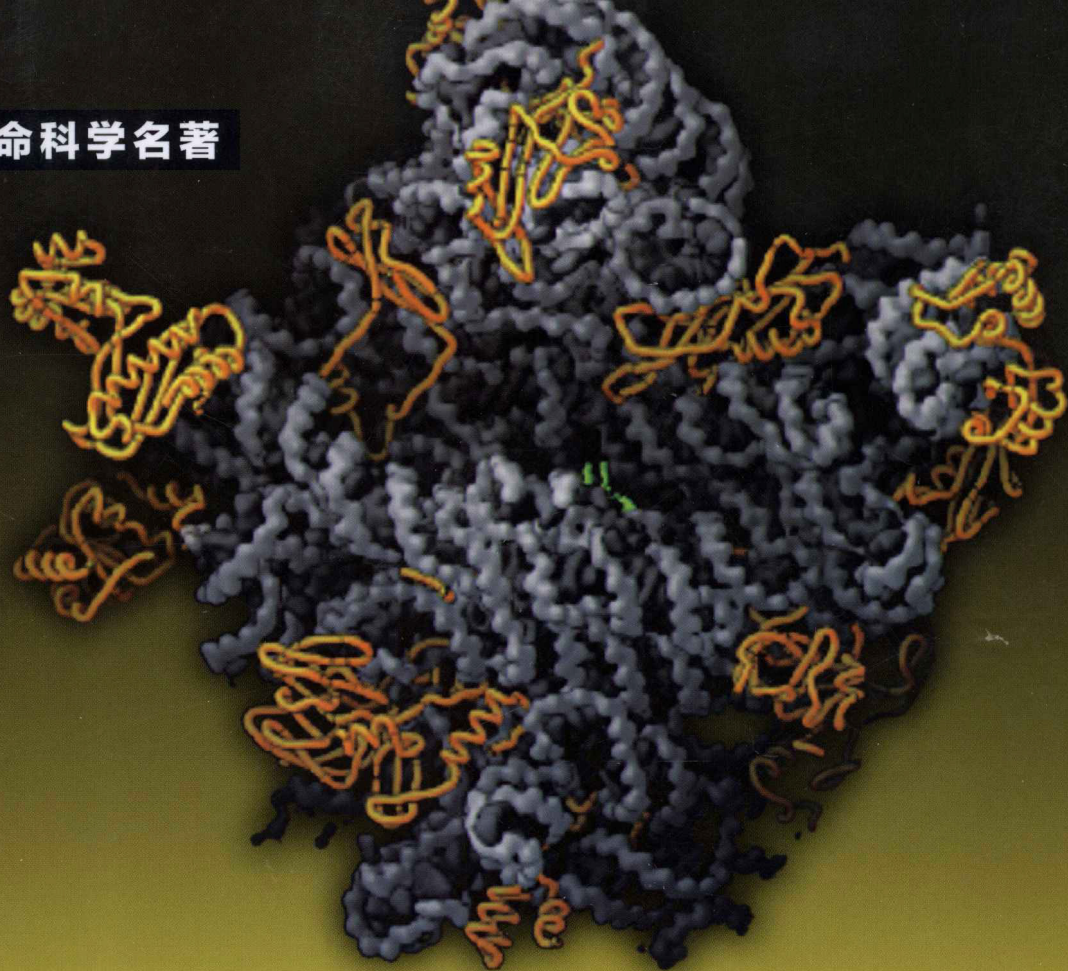


生命科学名著



Textbook of Structural Biology

结构生物学

从原子到生命

[瑞典] Anders Liljas Lars Liljas Jure Piskur
Göran Lindblom Poul Nissen
Morten Kjeldgaard 编著
苏晓东 等译



科学出版社

生命科学名著

结构生物学

从原子到生命

Textbook of Structural Biology

Anders Liljas

Lars Liljas

Jure Piskur

Göran Lindblom

Poul Nissen

Morten Kjeldgarrd

苏晓东 等 译

[瑞典]



科学出版社

北京

图字：01-2011-4496 号

内 容 简 介

本书以生物学功能为主线，以生物大分子及其复合物的三维原子结构为中心，全面深刻地解析了重要生命活动过程的结构基础及由此阐发的分子机理，内容涵盖了从蛋白质、核酸、脂类到生物膜的基本结构信息及知识，从遗传信息 DNA 到 RNA 到蛋白质的传递，到基因产物蛋白质的产生与消亡，从各类生物信号转导、细胞运动、物质运输与相互作用，到免疫系统的结构生物学和病毒结构与功能，系统深入，内容丰富翔实，图文并茂，整合了迄今最新的研究成果和学科知识，展现了从生物大分子的原子结构到重要生命活动的内在联系和基本原理。

本书适合对结构生物学感兴趣的各学科、各层次的科研工作者参考，特别适合从事与结构生物学相关领域研究的高年级本科生和研究生使用。

Copyright © 2009 by World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. All Rights Reserved. This book, or parts thereof, may not be reproduced in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval systems now known or be invented, without written permission from the Publisher.

Simplified Chinese translation arranged with World Scientific Publishing Co. Pte. Led., Singapore.

图书在版编目 (CIP) 数据

结构生物学：从原子到生命 / (瑞典) 利尔加斯 (Liljas, A.) 等编著；
苏晓东等译. —北京：科学出版社，2013.1

(生命科学名著)

书名原文：Textbook of Structural Biology

ISBN 978-7-03-036392-3

I . ①结… II . ①利… ②苏… III . ①生物结构—分子生物学
IV . ① Q617

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 319003 号

责任编辑：罗 静 夏 梁 刘 晶 / 责任校对：朱光兰

责任印制：钱玉芬 / 封面设计：美光制版

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>

北京天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 1 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2013 年 1 月第一次印刷 印张：29

字数：685 000

定价：168.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

中译本序

古时候，西方国家的通用学术语言是拉丁语，现在主要是英语。长期以来，东亚文明（如中国和日本）的学术界主要使用自己的语言。在当前这个日趋全球化的世界，大家使用一种共同语言进行交流是很有益的，然而，要让全世界的人们使用一种通用语言变为现实还需要长时间的不断努力。因此，我们（《结构生物学——从原子到生命》的作者们）非常欣喜地看到这本教科书幸运地被同时翻译为汉语及日语。

结构生物学这门学科致力于研究生命系统中的大分子及其复合物的三维原子结构细节，已经给生物学的每一个被它提供了结构信息的分支带来了巨大革命，给相应的生物学功能提供了原子水平的分子机理和更加深入可靠的认识。这场革命始于 1953 年，DNA 双螺旋原子模型是其标志性结构，其深远影响直到今天仍在继续。通观结构生物学的发展历程，也是众多科学领域精诚合作的成功典范，物理学、化学、生物学、医学、计算机科学及其他学科的相互交叉渗透与合作成就了今天的结构生物学，使其不仅停留在学术活动层面，而且已经成为药物研究及生物技术领域的重要基础。

中国在结构生物学领域的努力可以回溯到 20 世纪 70 年代对胰岛素的晶体学研究所做的出色工作。如今，很多具有很强活力的结构生物学中心正在很多大学及研究所中以指数速度增长，遍及中华。以中华民族的人口与技能计，我们可以确信地预见中国将很快成为结构生物学领域的领头国家。如果此书能够对此过程尽绵薄之力，我们将不胜荣幸。

Anders Liljas

2012 年 8 月 18 日于瑞典

关于作者（本书主要由 Anders Liljas 教授发起、组织及校对完成全书）：

Anders Liljas 教授是瑞典著名结构生物学家，在瑞典著名的 Uppsala 大学和 Lund 大学教学科研四十多年，曾是 Lund 大学同步辐射装置（MAX-II）蛋白质晶体学线站的发起者及负责人。他多年来专注于核糖体蛋白的结构与功能研究，是核糖体结构与功能及蛋白质体内翻译领域的学术权威，他主编过多本关于核糖体的专著，发表各类学术论文 100 多篇，在 *Nature*, *Science*, *EMBO J.*, *Structure*, *J. Mol. Biol.* 等国际著名科学期刊上发表过很多重要的蛋白质结构与功能研究文章，特别是与核糖体及体内蛋白质合成相关的文章。由于他的出色工作及学术影响力，Anders Liljas 教授获得了很多荣誉及各类头衔，包括瑞典皇家科学院院士、欧洲分子生物学组织（EMBO）委员及很多国际学术期刊编委等职。他担任过的职务中最引人注目的是诺贝尔化学奖评选委员会委员。

译者序及致谢

美国著名理论物理学家费曼 (Richard Feynman) 曾经说过：关于物质最重要的性质是物质都是由原子构成的 (The most important thing about matter is that it's built of atoms.)。而当代伟大的生物学家布伦纳 (Sydney Brenner) 则说：我认为关于生命系统最重要的事情是它们都具有基因。(I think the most important thing we know about living systems is that they've got genes.) 我们现在知道，基因也是物质，基因及其产物的最为重要的性质仍然是它们都是由原子构成的有序三维结构，其功能是由这些在生命演化过程中形成的有序结构执行的。我们翻译的这本书就是集中讲述目前已知的基因及其产物的三维原子结构，以及利用这些原子结构我们可以怎样深入理解生命的机理与功能。

当前已确切知道的关于生命现象的起源、产生和发展过程是在地球的常温常压的环境中进行的，我们因此有理由相信原子与电子层面的精细三维结构及其动态特征是我们理解及研究生命过程与机理的最后分析极限，对于这个极限层面的全面深入理解与知识将是生物学走向系统合成研究的物质基础。地球上基因及其产物的数量众多、千变万化并且异常复杂，然而它们是可数的、有限的，随着“后基因组时代”生物科学向定量化及自动化、高通量、高效率、低成本化的不断发展，我们相信，在不远的未来，结构生物学和结构基因组学能够基本确定绝大部分基因及其产物的三维原子结构，这必将把生物学的研究和应用带向一个更新的层次及时代。我们希望通过翻译介绍这本结构生物学专著到中国，为发展我国的结构生物学研究与教学出力，为生命科学的令人振奋的发展前景做出应有的贡献。

本书的翻译及校对工作是北京大学生命科学学院结构生物学实验室的许多同学和老师两年多来共同努力的结果，由于学识及时间所限，错误与不当之处还希望读者反馈指正，我们将在以后合适的时机进行修改更正。本书的主要翻译人员

如下：前言及第一、二章：苏晓东；第三、七章：金坚石；第四章：王开拓博士；第五、十二章：曹駿；第六、十三章：王晓君博士；第八、十五章：邢栋博士；第九、十六章：王子曦博士；第十章：刘翔宇博士；第十一、十四章：范雪新博士。附录 A 至 C 由高嵘博士翻译，附录 D、E 由王晓君博士翻译，附录 F 由苏晓东译校。校对工作主要由下列人员完成：高嵘、苏晓东、王家槐、金坚石、邢栋、曹駿、范雪新、王子曦、刘翔宇等。

我们还特别要衷心感谢北京大学生命科学学院结构生物学实验室李兰芬老师两年多来对于此书翻译工作的大力支持及组织，衷心感谢中国科学院生物物理研究所王大成院士和许瑞明研究员、中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所丁建平研究员以及清华大学医学院和生命科学学院施一公教授对于本书的大力支持、鼓励与推荐。

译 者

2012 年 11 月 2 日

前 言

结构生物学领域的第一本教科书可能要追溯到 1969 年由 Dickerson 和 Geis 撰写的《蛋白质的结构与行为》（*The Structure and Action of Proteins*），那是一本优秀的教科书，涵盖了当时已知的蛋白质结构的方方面面。当时尽管第一个蛋白质结构——肌红蛋白的晶体结构已经被解析了近十年，但全世界仍然仅有为数不多的其他几个蛋白质晶体结构被解析出来。DNA 的结构在 1953 年由纤维衍射（fiber diffraction）的数据被推演解析出来，可是关于核酸结构的知识当时还很有限。有关结构生物学初始阶段令人兴奋的研究在 RE Dickerson 最近（2005 年）出版的 *Present at the Flood: How Structural Molecular Biology came about* 一书中得以很好地讲述。现在，经历了大约 40 年，结构生物学领域有很多教科书涌现出来。例如，由 Branden 和 Tooze 编写的《蛋白质结构简介》（1991 年和 1999 年两版）是一本非常出色的教科书，但其缺乏最近 10 年间（以此书的出书年份推算——译者）令人激动的结构生物学最新进展。目前，在蛋白质数据库（PDB）中的结构信息已经非常庞大并且仍在迅速广泛地增长着。这种增长速度很大程度上源于技术上的飞速发展，其中的关键是运用同步辐射作为 X 射线光源。结构生物学领域的发展已不再单纯是学术研究的努力结果，长期以来与制药及生物技术相关的工业界也对其做出了巨大的贡献。同时，结构基因组学实验室的发展使得实验方案进一步完善，每一个实验者都可以从中获益，从而使得蛋白质结构的测定稳步地提升。

面对这些如洪水般涌来的信息，必须做出选择。我们的选择是基于我们的教学经验，也就是那些学生们最能从中获益的信息。关于蛋白质、核酸和膜结构的核心知识是通过与生物学的中心法则联系在一起被描述的。我们的研究领域涉及结构生物学中较广的范围，我们自己的研究侧重点也会对这些选择有一定的影响。

由于最近的研究表明膜脂在细胞中行使重要并且主动的生理功能，例如对膜上的酶和通道的调控以及脂筏的形成发挥着重要的作用，所以本书专门用一章较为全面地讨论脂类的物理特性及功能。

对于出版这样一本结构生物学教科书，我们得到了许多同行们慷慨的帮助，诸如审阅文稿、提出专业性观点、同意我们引用他们已发表或一些尚未发表的成果等。我们无法将他们一一列出，生怕会有所遗漏。我们对所有这些帮助表示衷心的感谢。我们特别要对 Terese Bergfors 表示感谢，感谢她非常认真地阅读文稿并对内容及语言提出的修改。书中大多数的插图是用图形程序 Molscript、Molray 和 PyMOL 来绘制的。Molscript 和 PyMOL (<http://pymol.sourceforge.net/>) 是较早期的以图示的方法描述蛋白结构的程序 {<http://www.avatar.se/molscript/molscript.html>, Kraulis, PJ (1991). Molscript: a program to produce both detailed and schematic plots of protein structures *J. Appl. Cryst.* 24, 946-950, Molray [Harris M, Jones TA (2001). Molray: a web interface between O and the POV-Ray tracer. *Acta. Cryst.* D57:1201-1203]}。我们对获得许可使用这些程序表示衷心的感谢。

目 录

中译本序

译者序及致谢

前言

第一章 导论	1
第二章 蛋白质结构基础	9
第三章 核酸结构基础	48
第四章 脂类及膜结构基础	99
第五章 酶	126
第六章 DNA 代谢——复制与重组	159
第七章 转录	175
第八章 蛋白质的合成——翻译	208
第九章 蛋白质的折叠与降解	237
第十章 膜蛋白	267
第十一章 信号转导	292

第十二章 细胞的运动及物质运输	315
第十三章 细胞间相互作用的结构基础	337
第十四章 免疫系统	347
第十五章 病毒的结构与功能	358
第十六章 结构生物学和生物大分子的演化	371
附录 A 大分子的化学键及能量关系	387
附录 B 折叠类型的比较方法	394
附录 C 蛋白质构象的预测	406
附录 D 蛋白质功能的确认	420
附录 E 蛋白质的修饰	427
附录 F 与结构生物学相关的诺贝尔奖得主	439
索引	442

第一章 导 论

1.1 生命

我们的周围充满了微生物、植物与动物这些我们马上就能够识别的生命体(图 1.1), 但是给生命下一个确切定义并非易事。就本书的目的来说,或许可以将生命定义为一个具有化学活性且能够进行繁殖及演化的单元。



图 1.1 生命体具有很多种不同形式。上左: 面包酵母细胞的显微图片 (由 Concetta Compagno 提供); 上右: 林奈花 (*Linnaea borealis*) 覆盖着拉普兰的广阔区域 (由 Bernardo Rotar 提供); 下: 麋鹿, 斯堪的纳维亚最大的陆地动物 (由 Aca.Pixus.dk 提供)。在这些不同外部形式的内部存在着非常类似的分子结构, 决定着生命载体的生活方式。



化学活性即代谢，涉及能量与物质的转换。代谢活性使生命机体以不同的形式获得能量与化学物质。上千种化学活性可以在活着的机体中同时发生，这些反应必须很好地协调以保证生命单元的稳定性。

这些生命单元在繁殖（产生新的单元）过程中同时产生延续性及变异性这样的生命特征。繁殖、信息的水平转移及“出错”复制的组合构成了演化的基础。换句话说，生命单元的组成应该能够随时间变化以更好地适应变化中的环境条件。生命机体看起来有着非常不同的外形及生活方式，然而，生命的基本特征包括的代谢、繁殖和演化却是由非常相似的亚结构、生物大分子及细胞组成和掌控的。

1.2 生命的组织层次

生命世界由小到大具有几个等级层次。最底层是分子，是无机化合物、有机化合物及生物大分子的混合物，然后是亚细胞结构、细胞、组织、器官、机体、种群、群体及生物圈，这些构成了地球上的所有生物群。

大分子是所有生命机体的核心分子。它们是由相同或不同单体的单元成分构成的巨大多聚物（图 1.2），以共价键或者非共价键相连。大分子执行很多功能，如能量或者信息的储存、反应的催化、协作及调控、通讯、结构支持、防御、运动及运输，这些都是代谢、繁殖和演化的基础。大分子按照其化学组成不同可以分为 4 种类型：①多肽及蛋白质是由氨基酸残基组成的多聚体；②核酸是由核苷酸组成的多聚体；③碳水化合物是由糖组成的多聚体；④生物膜是由脂类聚集成的结构。在以下的章节中我们将讨论生物大分子的结构，并且将它们的功能与更高层次的生命世界相联系。

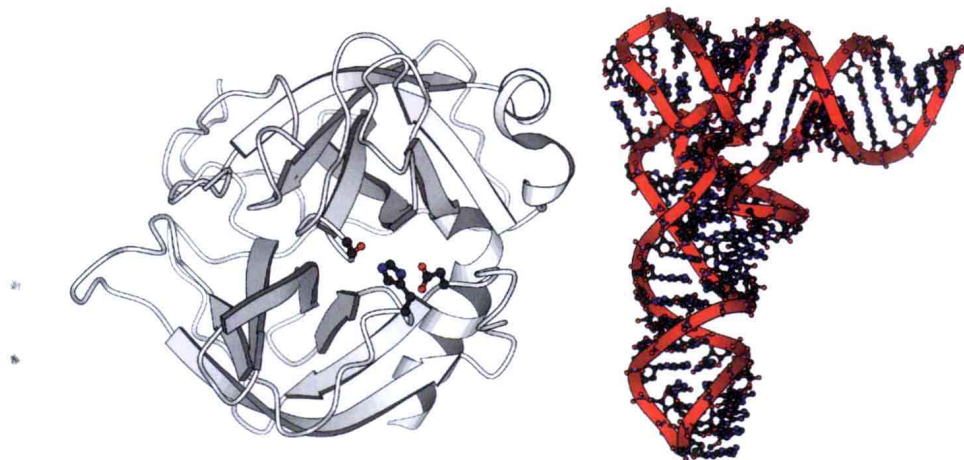


图 1.2 两个大分子的简化结构图。左：一个非常著名的蛋白质结构（糜蛋白酶，PDB: 4CHA）；右：一个核酸分子的结构（酵母的 tRNA^{Phe}，PDB: 1EHZ）。它们在以后的章节中还会专门提到。

生命的基本单元是细胞。细胞被质膜包围，从而与外界环境分离并且产生分开的空间以保持相对恒定的内部环境。细胞一般具有两种组织特点：①细菌和古细菌的原核特征；②真核生物的真核特征。原核细胞一般比真核细胞要小，平均大小为 $1\mu\text{m} \times 1\mu\text{m}$ ，它们一般以单细胞形式存在。所有原核细胞都具有同样的基本结构，即质膜、细胞内包含 DNA 的类核体及被称为胞质的其余胞内材料，其中含有核糖体、许多酶及细胞骨架元素。真核细胞一般比原核细胞至少大 10 倍，也更加复杂。在真核细胞中，质膜及胞质在内的基本的原核细胞结构被升级为各种间隔，这些间隔也被称为细胞器。在真核细胞的胞质中，可以发现更多的特殊结构。在一些情形下，这些细胞器内部被膜彼此分开。最为常见的细胞器有：①细胞核，存储细胞的遗传物质并且是复制及基因表达的场所；②胞质，蛋白质合成及许多重要生化反应的发生地；③线粒体，“发电厂”及能量储存区间；④内质网及高尔基体，蛋白质打包及进一步分送的场所；⑤溶酶体及液泡，蛋白质等多聚大分子降解为单体的场所（图 1.3）。

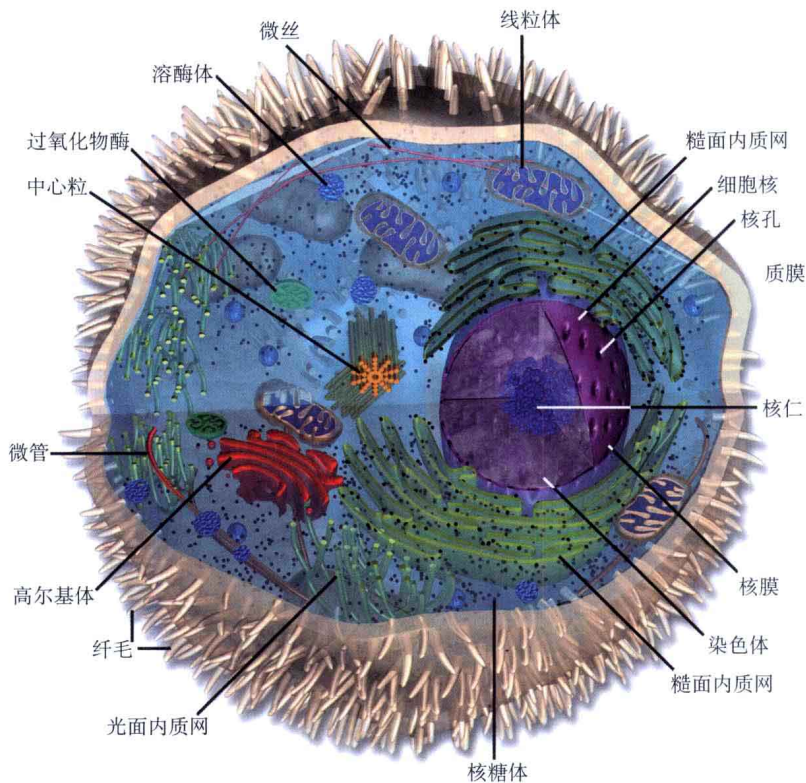


图 1.3 动物细胞简图。展示了如细胞核、膜系统（ER）及线粒体等亚细胞结构。

人们相信地球上的所有生物体都起源于一种（原始的）单细胞生物。今天，我们已发现几百万种不能够互相交配繁殖的生命机体，它们被称为物种。这些物种都是完美的，因为它们都成功适应了其所处的各种不同环境。然而，明天有些物种可能会不那么完美并且因适应不了环境而灭绝，有许许多多以前广泛分布在地球上的物种已经

灭绝。简而言之，生物体（物种）的多样性是一个非常动态的过程，随着时间地点的不同而不断变化着。

导致现在生物多样性的事件及曲折过程可以被形象地表述为一个“演化树”，它展示了一个物种分叉演化成为新物种的（时间）顺序。这棵“树”记录了生活在过去不同时间的先祖演化为后代的足迹。换句话说，“演化树”显示了现代及古代物种间的演化关系。当我们比较不同物种中相似生物过程的大分子结构时，理解这些物种间的演化关系是至关重要的。由于没有足够的化石记录，一些早期的分支是很难重构出来的。然而，基于现代生命机体的分子证据，我们可以把所有活着的机体分为三个“大界”（domain），它们在十多亿年以前就已经分离演化出来：①古细菌；②细菌；③真核生物（图 1.4）。尽管表面看来古细菌和细菌很相似，其实它们在演化历史的很早时期就已经分成迥然不同的家系了。

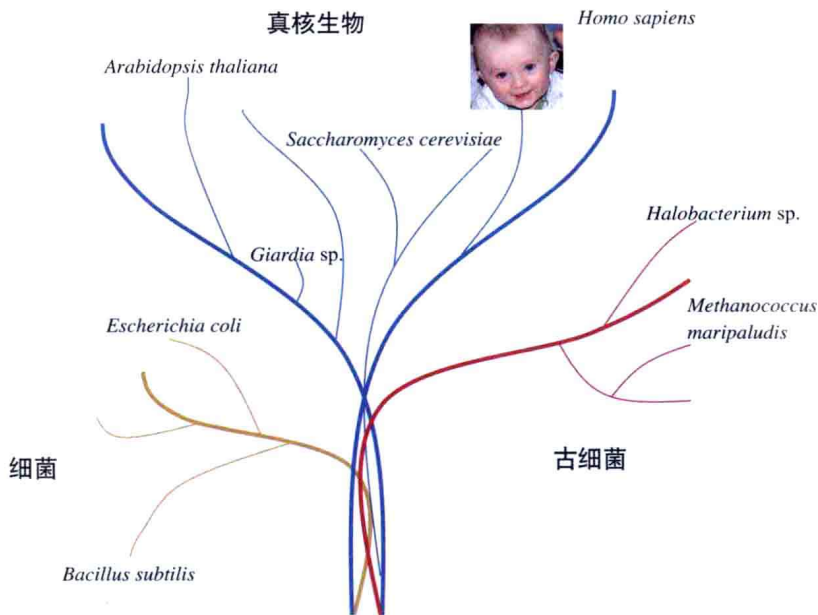


图 1.4 简化的生命树。生命的共同祖先起源于大概 40 亿年以前。第一个分叉的具体位置介于细菌、古细菌和真核细胞之间，仍然不清楚。

古细菌是首先在极端环境如酸性或碱性温泉、海底、盐井中发现的生命体，但是它们也可以在比较“正常”的环境中被找到。它们的复制、转录及翻译机器与真核生物的相应机器相似，但是古细菌的代谢及能量转换系统与细菌的相应系统更类似。

细菌由十多种子群组成，也被称为演化枝（clade），最重要的子群有：原始菌族（Protobacteria）、蓝细菌族（Cyanobacteria）、螺旋菌族（Spirochete）、衣原体菌族（Chlamydia）及硬壁菌族（Firmicute）。原始菌族是最大且非常多样化的子群，包括研究得最为深入的物种——大肠杆菌（*E. coli*）。有时，细菌按其细胞壁的组成为革兰氏阳性菌（Gram-positive bacteria）如枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*），以及革兰氏阴性菌（Gram-negative bacteria）如大肠杆菌。细菌在生化代谢上展现出最大的多样性。

真核生物可以被分为四大类：原生生物界 (Protista)、植物界 (Plantae)、真菌界 (Fungi) 及动物界 (Animalia)。原生生物界主要包括单细胞生物，且具有多重起源，其中有一些是非常初级的真核生物，如鞭毛虫 (*Giardia*)；另一些则与动物类如盘基网柄菌属 (*Dictyostelium*)，或者植物类如红藻 (red algae) 联系密切。吞噬 (phagotrophy) 是一种由质膜形成小袋来包裹“食物”的取食方式，是真核生物的主要特征。

1.3 地球上的生命简史

化学演化理论认为，至少在 40 亿年以前原始地球的条件使得第一批生物分子出现。奥巴林 (Oparin) 和豪尔丹 (Haldane) 在 20 世纪 20 年代各自独立地提出，如果地球的最早期大气是还原性的并且有外界能量输入，则一系列的有机化合物是可以被合成出来的。20 世纪 50 年代斯坦利·米勒 (Stanley Miller) 和哈罗德·尤瑞 (Harold Urey) 在实验室里模拟了这些条件，将水蒸气、氢气、氨气和甲烷气体混合在一起并且给予其电击，几天以后在此系统中可以观察到好几种复杂分子如氨基酸、核酸等这些构成现代生命的基本物质出现了。得到这些单体以后即使在非生命条件下进行多聚化也并不困难。然而，最早的多肽及核酸是怎样“活起来”的？换句话说，它们是怎样开始繁殖和演化的呢？

术语“复制子”是指一种结构，这种结构仅当周围预先存在同种结构时才能形成。例如，一个微小晶种引入过饱和的盐溶液时会引起结晶。然而，这个例子仅表示基于简单结构的一个简单“复制子”，更复杂的“复制子”应该存在几种可遗传的简单变异形式。在可持续的演化过程中，遗传需要无限多的结构形式和无限多的变异。第一个人造“复制子”是一个无需酶来复制（由单体聚合而成）的脱氧六核苷酸，由基德罗斯基 (von Kiedrowski) 在 1986 年合成。现在，我们相信最早的短链 RNA 分子能够催化其子代分子的多聚。最早的活 RNA 分子（即 RNA 世界——译者注）需要同它自己的其他错误拷贝及低效率的复制系统竞争，以成功地得到复制所需的单体。即使能够自我复制的 RNA 分子满足了上述生命起源的需要，通往第一个细胞的道路仍然是艰难曲折的。其中的主要步骤是引入蛋白质从而建立核酸-蛋白质世界，再引入膜系统从而与外界环境分离形成原始细胞。

作为目前所有生命体共同祖先的第一个细胞，其起源可以追溯到大约 40 亿年以前，那时，复制与翻译复杂机器已经存在。有一个假说在随后的 20 亿年中被提出，单细胞系统已经演化到具有精细的代谢反应网络，联结越来越多的复杂分子机器进行核酸复制和 RNA 到蛋白质的翻译，还具有维持细胞较大的可塑性以适应复杂多变的外界环境要求。在这段时期，初始活细胞的主要能量来源仍然依赖于非生物起源的有机化合物。后来，大约 25 亿年前，另一个演化过程的重大步骤是出现了能够利用太阳光作为代谢能量的细胞。光合作用提供了独立的能量来源，并且很快产生了大量的有机物质和氧气。

有氧代谢的引入显著地改变了细胞的生化反应。许多酶反应直接或间接地变得依赖于氧。有氧代谢使得细胞长得更大。其他一些重大演化步骤包括两性的起源、多细胞生命的起源和社会群体的起源。所有这一切演化事件的背后都是蛋白质、核酸、糖类及脂类的结构与功能的演化过程。

1.4 结构生物学是什么，始于何时？

结构生物学领域集中在一个经典共识：要真正理解某事，我们需要看见它（的结构），也可以说为“眼见为实”。这个共识对于宇观研究对象如天文学与天体物理、宏观研究对象如设计机器及修理汽车与钟表、微观研究对象如生物系统或粒子物理都是如此。结构生物学是试图使生物学中的亚细胞及分子客体（结构）可视化并以此来理解机理的科学。

在1964年的一篇综述中，结构生物学的先锋之一詹姆士·华生（James Watson）指出：“不幸的是，除非我们首先知道其结构，否则不可能在化学水平精确描述一个分子的功能”。这的确在很大程度上点中问题的要害，这个观点不断被生物学发展所证实，证实这个远见卓识的一个经典案例是华生在说此话的十多年前解决了DNA的双螺旋结构。在弗朗西斯·克里克（Francis Crick）和詹姆士·华生利用罗萨林德·富兰克林（Rosalind Franklin）与毛瑞斯·维尔金斯（Maurice Wilkins）测得的衍射数据搭建出DNA结构模型之前，核酸在分子生物学中的中心地位是没有被正确理解的。（双螺旋结构）模型立即提供了解释DNA自我复制、DNA转录到RNA及蛋白质翻译的主要步骤的机理。

要精确指出结构生物学的起点是困难的，其发展的一个重要步骤是提纯大分子的组分。弗里德里希·麦舍耳（Friedrich Miescher）于1869年就发现并且分离了DNA，而对其生物学功能的理解则一直要到1944年在埃沃瑞（Avery）、麦克列奥（MacLeod）及麦克卡提（McCarty）提出DNA是遗传物质以后才获得。1953年对DNA结构的揭示是结构生物学的一个重大里程碑。

人们很早就已经知道蛋白质了，但是一直不太清楚其分子本质。蛋白质最初被当成“胶体”，被认为没有确定的结构及形状。酶被当成是与脂类、糖类及蛋白质很不同的物质，只在动植物中以很低的浓度存在。提奥多·斯韦博格 [Theodor (The) Svedberg] 利用他发明的超速离心法展示了蛋白质具有确定的分子质量，这一发现成为理解蛋白质本性的重要步骤。J.B. 萨姆纳（Sumner）和后来的J.H. 瑙斯儒珀（Northrop）提纯并结晶了脲酶及胃蛋白酶，从而显示了蛋白质具有确切独特的结构。与此同时，W.M. 斯坦利（Stanley）结晶了好几种病毒。完善结晶及利用晶体学方法分析晶体结构经历了几十年的发展，直到1959年和1968年分别解析出了肌红蛋白和血红蛋白的晶体结构以后才成熟起来。

除衍射和散射以外，结构生物学还包括其他几种研究方法。电子显微学在早期就