

全国卫生职业教育医护专业“双证书”人才培养“十二五”规划教材

供临床医学、护理、助产、口腔、影像、检验、康复等专业使用



丛书顾问 文历阳 沈彬

生物化学基础

王懿 马贵平 郑弋萍★主编



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

全国卫生职业教育医护专业“双证书”人才培养“十二五”规划教材

供临床医学、护理、助产、口腔、影像、检验、康复等专业使用

丛书顾问 文历阳 沈彬

生物化学基础

主 编 王 懿 马贵平 郑弋萍

副主编 白冬琴 张 录 卢秀真 徐 芳

编 者 (以姓氏笔画为序)

马贵平 乌兰察布医学高等专科学校

王 懿 甘肃省酒泉卫生学校

卢秀真 江苏省镇江卫生学校

白冬琴 陕西省咸阳市卫生学校

刘 龙 江西医学院上饶分院

孙 燕 乌兰察布医学高等专科学校

张 录 乌兰察布医学高等专科学校

张 芳 甘肃省天水市卫生学校

帕提古力·阿布拉 新疆维吾尔医学专科学校

郑弋萍 江西医学院上饶分院

徐 芳 北京护士学校

曹 华 江西医学院上饶分院

路君琳 甘肃省酒泉卫生学校



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本教材为全国卫生职业教育医护专业“双证书”人才培养“十二五”规划教材。

本教材紧密结合医师及护士执业资格考试新大纲要求,注重卫生职业教育医护专业培养标准、规范与职业准入标准要求,力求最大限度地体现出教材的科学性、思想性、先进性和医护职业性,力求最大限度地体现卫生职业教育教学的新理念、新技术和新方法,以最大限度地提升卫生职业教育医护专业学生的医护职业综合能力与可持续发展能力。

本教材内容共计十五章,重点介绍正常人体组成与代谢过程中所需的生物大分子的结构与组成、物质代谢(合成与分解)过程的基本理论、基本知识、基本技能。以“学习目标”“知识链接”“模拟试题”“典型案例”“教学课件”等多样化的教材编排形式,力求做到深入浅出、化难为易、图文并茂,以增强生物化学基础教与学过程的知识性、启发性、层次性、针对性、适用性、可读性、实用性。同时,简要介绍生物化学及其相关领域内的新进展、新发现、新成果。

本教材适合于临床医学、护理、助产、口腔、影像、检验、康复等专业使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学基础/王 懿 马贵平 郑弋萍 主编. —武汉:华中科技大学出版社,2013.3
ISBN 978-7-5609-8074-4

I. 生… II. ①王… ②马… ③郑… III. 生物化学-中等专业学校-教材 IV. Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 135379 号

生物化学基础

王 懿 马贵平 郑弋萍 主编

策划编辑:居 颖

责任编辑:熊 彦

封面设计:范翠璇

责任校对:马燕红

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:华中科技大学印刷厂

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:19.5

字 数:475 千字

版 次:2013 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:46.00 元(含 1CD)



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究



全国卫生职业教育医护专业“双证书”人才培养 “十二五”规划教材编委会

丛书顾问 文历阳 沈 彬

委 员 (按姓氏笔画排序)

马世杰 湖北省潜江市卫生学校
王 梅 北京护士学校
王 懿 甘肃省酒泉卫生学校
王志勇 枣阳市卫生职业技术学校
尤学平 江苏省镇江卫生学校
乌建平 江西医学院上饶分院
艾力·孜瓦 新疆维吾尔医学专科学校
石艳春 内蒙古医科大学
朱梦照 惠州卫生职业技术学院
任卫东 辽宁省营口市卫生学校
刘卫国 呼和浩特市卫生学校
刘波涛 乌兰察布医学高等专科学校
许煜和 新疆伊宁卫生学校
孙学华 淮北职业技术学院
李俊华 贵州省人民医院护士学校
李晓彬 甘肃省酒泉卫生学校

杨永庆 甘肃省天水市卫生学校
杨运霞 安康职业技术学院
杨厚谊 江苏省镇江卫生学校
张 录 乌兰察布医学高等专科学校
陈天泉 甘肃省天水市卫生学校
林秋红 辽宁省营口市卫生学校
凯赛尔·阿不都克热木 新疆维吾尔医学专科学校
孟宪明 枣阳市卫生职业技术学校
赵小义 陕西省咸阳市卫生学校
晏志勇 江西护理职业技术学院
徐玉梅 潍坊护理职业学院
徐国华 江西护理职业技术学院
徐神恩 江西医学院上饶分院
黄晓华 湖州中等卫生专业学校
董淑雯 潍坊护理职业学院
韩爱国 潍坊护理职业学院

前言

本教材是依据现阶段我国卫生职业教育医护专业职业培养目标,紧密围绕“双证书”人才培养方案,结合目前卫生职业教育医护专业教育教学具体现状而编写的。在教材内容体系及具体编排形式上突出“核心内容与主干体系”,丰富“知识铺垫与能力过渡”,努力体现出教材的“科学性”“思想性”“知识性”“先进性”;“多样性”“层次性”“针对性”;“形象性”“趣味性”“可读性”;“适用性”“实用性”“实践性”等特色。

本教材内容共计十五章,重点介绍正常人体组成与代谢过程中所需的生物大分子的结构与组成、物质代谢(合成与分解)过程的基本理论、基本知识、基本技能。以“学习目标”“知识链接”“模拟试题”“典型案例”“教学课件”等多样化的教材编排形式,力求做到深入浅出、化难为易、图文并茂,以增强生物化学教与学过程的知识性、启发性、层次性、针对性、适用性、可读性、实用性。同时,简要介绍生物化学及其相关领域内的新进展、新发现、新成果。

在教材编写过程中,所有参编教师付出了大量的心血,同时也得到甘肃省酒泉卫生学校、乌兰察布医学高等专科学校、江西医学院上饶分院、新疆维吾尔医学专科学校、北京护士学校、江苏省镇江卫生学校、甘肃省天水市卫生学校、陕西省咸阳市卫生学校等与华中科技大学出版社的全力支持,在此对以上单位领导和参编教师一并表示诚挚的谢意!

由于我国卫生职业教育起步较晚,但发展势头迅猛,现阶段与卫生职业教育相适应的教育理论、教学理念、教材体系、职教师资、实训设施、教学方法及职教模式建设等环节,尚处于逐步探索、健全完善过程之中,对于教材编写存在的许多不足与缺憾,诚请广大师生及专家在使用和参考过程中提出宝贵意见和建议,以利再版修订!

王 懿 马贵平 郝弋萍

目 录

第一章 绪论	/ 1
第一节 生物化学概述	/ 1
第二节 生物化学的基本内容	/ 2
第三节 生物化学的发展史简介	/ 4
第四节 我国科学家对现代生物化学发展的贡献	/ 8
第五节 生物化学与疾病的发生、诊断和治疗	/ 9
第六节 生物化学与医学实践	/ 11
第七节 生物化学的教学策略与学习方法	/ 12
第二章 蛋白质与核酸的化学	/ 15
第一节 蛋白质的分子组成	/ 16
第二节 蛋白质的结构与功能	/ 22
第三节 蛋白质的理化性质和分类	/ 32
第四节 核酸的分子组成	/ 36
第三章 酶	/ 51
第一节 酶及酶特性	/ 51
第二节 酶的结构与功能	/ 54
第三节 影响酶促反应速率的因素	/ 57
第四章 维生素	/ 67
第一节 脂溶性维生素	/ 68
第二节 水溶性维生素	/ 72
第五章 糖代谢	/ 85
第一节 糖的分解代谢	/ 85
第二节 糖原的合成与分解	/ 98
第三节 糖异生	/ 100
第四节 血糖	/ 102
第六章 生物氧化	/ 109
第一节 线粒体氧化体系	/ 109
第二节 ATP 的生成	/ 115
第三节 二氧化碳的生成	/ 119
第四节 非线粒体氧化体系	/ 120



第七章 脂类代谢	/ 123
第一节 概述	/ 123
第二节 甘油三酯的中间代谢	/ 125
第三节 类脂的代谢	/ 132
第四节 血脂及血浆脂蛋白	/ 141
第八章 蛋白质分解代谢	/ 152
第一节 氨基酸的一般代谢	/ 152
第二节 个别氨基酸代谢	/ 160
第三节 氨基酸、糖和脂类在代谢上的联系	/ 163
第九章 核酸代谢和蛋白质的生物合成	/ 169
第一节 核苷酸的分解代谢	/ 169
第二节 核苷酸的合成代谢	/ 172
第三节 DNA 的生物合成	/ 178
第四节 RNA 的转录合成	/ 179
第五节 蛋白质的生物合成	/ 181
第十章 物质代谢的调节	/ 193
第一节 物质代谢的调节概述	/ 193
第二节 细胞水平调节	/ 194
第三节 激素水平的调节	/ 199
第四节 整体水平的综合调节	/ 200
第十一章 肝脏的生物化学	/ 205
第一节 肝脏的生物转化作用	/ 206
第二节 胆汁酸代谢	/ 210
第三节 胆色素代谢	/ 214
第十二章 水和无机盐代谢	/ 224
第一节 概述	/ 225
第二节 水代谢	/ 229
第三节 无机盐代谢	/ 232
第四节 水与无机盐代谢调节	/ 236
第五节 钙、磷代谢	/ 239
第六节 微量元素的代谢	/ 245
第十三章 血液的生物化学	/ 257
第一节 血液的化学成分	/ 258
第二节 红细胞代谢	/ 262
第十四章 酸碱平衡	/ 270
第一节 体内酸性和碱性物质的来源	/ 271
第二节 酸碱平衡的调节	/ 271
第三节 酸碱平衡失调	/ 277

第十五章 实验指导	/ 285
实验一 酶的特异性	/ 285
实验二 肝中酮体的生成	/ 290
实验三 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)活性测定(赖氏法)	/ 292
附录 生物化学基础教学大纲	/ 294

第一章

绪 论



学习目标

掌握:生物化学的定义、学习目标、基本内容。

熟悉:生物化学的研究对象、目的任务、教学策略与学习方法。

了解:生物化学发展史简介;生物化学教材编写指导思想、使用说明与思考建议。

第一节 生物化学概述



知识链接

生物化学——一门开启人类生命活动奥秘的神奇学问

众所周知,生物体是由一定的化学物质组成的。人体生物化学研究表明,人体内的主要化学物质包括:水 55%~67%,蛋白质 15%~18%,脂类 10%~15%,糖类 1%~2%,无机盐 3%~4%,核酸 2%。人体必需的七大营养素,即蛋白质、糖类、脂类、维生素、水、无机盐及空气(主要指氧气),是维持人体正常生理功能所必需的,必须从外界或食物中获得。

同学们,当我们不断地进食着喜欢的食物的时候,可曾想过:这些美味佳肴在我们的身体内经历过怎样的漫长而复杂的变化过程?

据科学测算,一个 60 岁的人在其所经历过的岁月中,通过物质代谢与周围环境可交换约 60000 kg 水、10000 kg 糖类、1600 kg 蛋白质及 1000 kg 脂肪。为维持成年人的体重恒定和保障机体正常活动能力,每年消耗的食物是人体自重的 6~7 倍,从而获得各种营养素用于合成自身结构组成物质和产生能量等。

同学们,让我们用心逐页翻开生物化学教科书,开启生物化学神秘知识王国的大门,踏上探寻生命奇妙花朵之旅,畅游在生物化学的知识海洋中,解开我们心中对神秘生命律动的无限疑惑与惊奇,细心欣赏品尝那生生不息生命律动之花的无限美妙与永恒!



一、生物化学的定义

生物化学(biochemistry)指应用化学的理论和方法,研究生物体的物质组成与结构功能、新陈代谢活动及生命信息调控等复杂过程的一门科学。简单地讲,它是研究生物体的物质组成和结构,以及生物体内发生的各种化学变化的科学,即关于研究生命本质的化学。

二、生物化学的研究对象

生物化学以生物(植物、动物、微生物)为研究对象,是现代生物科学的一个重要分支。在医学科学中,它以人体为研究对象,称为医学生物化学。

三、生物化学的目的和任务

生物化学的研究目的是从分子水平阐明各种生命现象的化学基础,其任务是为诊断、预防和治疗疾病,提高人类健康水平提供理论基础。

四、生物化学的学习目标

学习生物化学的目的在于掌握、熟悉和了解人体化学物质组成、新陈代谢的基础理论和基本知识。掌握基本的生物化学实验技能,培养、提高运用生物化学基本理论与知识,分析问题、解决问题的能力。在医学教学环节中,为后续医学基础课程(如病理学、药理学等)和其他临床医学、护理专业课程打下必需的学习基础。

五、生物化学的发展趋势

现代生物化学综合应用了物理学、数学、生物学及免疫学等多门学科的理论与方法,涵盖了细胞(亚细胞)生物学、分子生物学、分子遗传学等现代生命科学领域,是一门边缘交叉学科,被誉为未来生命科学领域中的领头学科。

第二节 生物化学的基本内容



知识链接

生物化学知多少

生物化学是一门古老的学科,有着悠久的历史,但作为一门独立的学科,是在20世纪初期才形成的。生物化学研究内容十分广泛,从饮食平衡与疾病预防到膳食疗法;从必需氨基酸、必需脂肪酸及多种维生素到营养学;从营养必需品到生物体化学组成等,涉及生物体所有方面。它使人们认识到糖、脂肪及氨基酸对生物体的作用。肽和尿素的人工合成成功,使有机物可以在生物体外合成。制酒中曲的应用、酱的制作以及酵母发酵使人们认识了“可溶性催化剂”。脲酶提取和结晶的成功为进一步研究酶生物学性质和功能奠定了基础。当物理学、化学分析技术和放射性核素示踪技术应用于物质在生物体内的变化研究时,我们真正认识到了机体的物质代谢途径。胰岛

素的氨基酸序列分析和我国科学家首先完成胰岛素人工合成,使人们进一步认识到研究生物大分子的重要性。我国著名的生物化学家吴宪教授创立的血糖测定方法在国际上应用半个多世纪,为糖代谢异常疾病的诊断做出重大贡献。J. D. Watson 和 F. H. Crick 于 1953 年提出 DNA 双螺旋结构模型,为人们研究遗传信息的传递规律奠定了基础,标志着人类进入了分子生物学阶段。中心法则的确立和拓展、基因重组技术的建立、PCR 技术发明等,使人类研究生命过程的本质成为可能;人类基因组计划(human genome project)和后基因组计划的实施及其未来的成果,使我们看到了人类攻克肿瘤、艾滋病、高血压等疑难病症的曙光。

一、生物体的物质组成、结构、功能及其相互关系

生物体(包括人体)都是由化学物质——无机物和有机物组成,其中无机物主要是水 and 无机盐类,有机物主要是生物大分子糖类、脂类、蛋白质、核酸及小分子化合物(如维生素、激素等)。生物大分子的种类繁多、结构复杂,其中糖、脂类、核酸、蛋白质等是生物体所特有、具有生命特征的生物大分子,其结构都有特定的规律性,都是由基本结构单位按一定顺序和方式连接而形成的多聚体。例如,以核苷酸为基本单位,通过磷酸二酯键连接形成多核苷酸链(核酸);以氨基酸为基本单位,通过肽键连接形成多肽链(蛋白质)。同时,体内生物大分子富含信息(亦称生物信息分子),不同种类的生物分子彼此以次级键相连,形成更大的超分子聚合体,后者进一步装配成亚细胞器并形成细胞,细胞的有机集合形成高度分化的组织与器官,最后经由神经—体液的沟通与联系形成一个复杂而有生命的有机整体。

二、生物体的新陈代谢及其调节

生物体区别于非生物体的最本质特征之一是新陈代谢,即生物体与外部环境进行持续不断的物质与能量代谢。物质代谢是生物体与外界环境之间物质的交换和生物体内物质的转变过程,为维持生命活力,生物体必须与外环境进行物质交换,摄入营养素,排出代谢产物,以维持体内环境相对稳定;能量代谢是生物体与外界环境之间能量的交换和生物体内的能量转变过程。物质代谢包括合成代谢和分解代谢,即合成反应储存能量,分解反应则释放能量。一系列连续复杂的化学反应过程中,发生着物质转换及能量交换,形成代谢途径(metabolic pathway),各种代谢反应共同组成复杂的代谢网络。生物体内的各种物质代谢途径相互联系、相互制约,进而达到动态平衡。细胞内的物质及能量代谢处于可调节状态,绝大多数化学反应由酶催化,酶自身结构及量的变化对物质代谢的调节起着重要作用。据估计,每个细胞有近 2000 种酶,酶的作用特点是具有高度特异性,并存在多酶体系和酶的区域化分布,以此调节细胞内代谢反应,使之有条不紊地进行。在正常人体内,每条代谢途径有条不紊,互不干扰;同时,各条代谢途径之间衔接有序,需要细胞或个体具有高度的调节控制能力。例如,肌肉收缩不仅需要肌细胞中肌动球蛋白等物质直接参与,而且需要糖类等物质的化学反应供应能量。又如,蛋白质是生命现象的体现者,但它在体内经过一系列分解代谢反应产生氨,而氨是对机体有毒的代谢产物,需经肝内一系列化学反应,才能转变成无毒的尿素,经肾排出。机体内物质代谢的化学反应链的某一环节一旦平衡失



调,相应物质代谢发生紊乱,就会引起疾病,而生物化学的最终目的就是在分子水平揭示生命活动本质、致病机制和治疗原理。

三、生物遗传信息的储存、传递、表达和调控

生物体区别于非生物体的另一个最本质特征是具有繁殖能力和遗传变异特性。DNA是最重要的遗传物质,任何一个生物体均能进行自身复制以产生与亲代相似的子代,表明生物体具有将遗传信息进行传递与表达的内在机制。基因是DNA分子的功能片段,遗传信息从DNA传递到蛋白质,由蛋白质赋予细胞特定表型,即中心法则(central dogma)。例如,人体内的蛋白质分子达100000余种,极少与其他生物体蛋白质分子完全相同。由此可见,每一种类生物体都具有一套特定的蛋白质分子结构,进而表现出各类生物体的特异性。基因分子生物学除研究DNA的结构与功能外,更重要的是研究DNA复制、RNA转录、蛋白质生物合成等基因信息的传递过程与机制,及基因表达过程的调控规律。随着现代基因工程技术的发展,DNA重组、转基因、基因剔除、新基因克隆、人类基因组计划及功能基因组计划等的发展,许多基因工程产品将应用于人类遗传病、恶性肿瘤、代谢异常性疾病、免疫缺陷性疾病、心血管病等多种疾病的诊断和治疗。

第三节 生物化学的发展史简介

18世纪中叶,发现物质与能量不灭定律,确立了自然界一切变化包括生命现象在内,都是可以认识的。18世纪下半叶,居住在瑞典的德国药师舍勒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。1785年,法国学者拉瓦锡提出呼吸的本质是有机物在体内的氧化作用,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生成,同时放出热能。这一发现被视为生物氧化研究的开端。

19世纪中叶,Wohler开创了用人工方法将无机化合物——氰酸铵(NH_4CNO)合成高等动物和人体内蛋白质代谢有机化合物——尿素(H_2NCONH_2),为生物化学发展奠定了基础。1868年,瑞士Miescher从脓细胞中发现了核酸。1877年,Hopper-Seyler建立了生理化学学科,首次提出“Biochemic”这个词;1897年,德国Buchner兄弟证明了无细胞的酵母提取液也能发酵葡萄糖生成乙醇和二氧化碳,成为近代酶学奠基人。这一阶段持续不断的观察与发现,为生物化学从有机化学、生理学中分离出来成为独立的一门学科奠定了坚实基础。同时,生物进化论和细胞学说的建立,以及从化学角度研究生物体物质组成和各种物质在体内代谢变化,使生物化学知识日益丰富,至1903年,在有机化学和生理学基础上,从生理学分离出独立的、蓬勃发展的一门新兴学科——生物化学。

近年来,生物化学有许多重大进展和突破。纵观生物化学的发展历史,大体可分为三个阶段。

一、静态描述生物化学阶段(19世纪末—20世纪30年代)

第一阶段即静态描述性阶段,主要指对生物体各组成成分进行分离、纯化、结构测定、合成及理化性质的研究与阐释。

(一) 测定糖及蛋白质分子构型

20 世纪初期,费歇尔(E. Fischer)在发现缬氨酸、脯氨酸和羟脯氨酸之后,又用化学方法合成了 18 个氨基酸的多肽。费歇尔首次测定了糖和氨基酸的分子结构,确定糖分子构型,指出肽键是蛋白质的主要化学键。

(二) 酶是蛋白质的初步发现

1926 年,J. B. 萨姆纳提取制备了脲酶(urease)结晶,首次证明酶是蛋白质。

(三) 腺苷三磷酸(ATP)的发现

1929 年,美国塞鲁斯·费斯克(Cyrus H. Fiske)、耶拉普拉伽达·苏巴罗夫和德国的卡尔·罗曼分别发现了腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。

(四) 酶的化学本质是蛋白质概念的确立

1930 年,约翰·诺尔瑟普(John H. Northrop)(1946 年诺贝尔奖),连续结晶了多种水解蛋白质的酶,制备了胃蛋白酶、胰蛋白酶结晶,酶结晶获得成功。酶制备为体外酶学研究提供重要手段,结合 X 线衍射分析及多肽成分分析,确定了酶的化学本质是蛋白质。

(五) 蛋白质变性的提出

1931 年,中国生物化学家吴宪等在血液分析方面,创立了血滤液的制备及血糖的测定等方法,并在蛋白质的研究中,首次提出了蛋白质变性的概念。

在此过程中,科学家们通过对食物分析和营养学研究中,发现了必须由外界食物供给的多种维生素,并阐明了其结构,发现了人类必需氨基酸、必需脂肪酸。在内分泌学方面,肾上腺素、胰岛素及肾上腺皮质所含的多种甾类激素被发现,并将其分离、合成,人们又认识到另一类数量稀少,由动物自身产生,并在自身中发挥重大作用的生物活性物质。

二、动态代谢生物化学阶段(20 世纪 30 年代至 20 世纪 50 年代)

20 世纪 30 年代至 20 世纪 50 年代,随着静态描述生物化学阶段对生命体化学组成和分子结构知识的不断积累与深入研究,生物化学快速进入第二个发展阶段,其重要突破是研究生物体内物质代谢过程的化学变化,故称为动态代谢生物化学阶段。

(一) 尿素循环的发现

1932 年,汉斯·克雷勃斯(Hans A. Krebs)和库尔特·汉瑟雷特发现了尿素循环(urea cycle)。

(二) 三羧酸循环途径的揭示

1937 年,汉斯·克雷勃斯又揭示了三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle)(也称克雷勃斯循环)(1953 年诺贝尔奖)。

(三) 糖酵解途径的阐明

1940 年,古斯塔夫·恩伯登(Gustav Embden)和欧托·麦耶霍夫(Otto Meyerhof)(1922 年诺贝尔奖)等生物化学家完全阐明了糖酵解(glycolysis)途径,该途径又称恩伯登-麦耶霍夫途径(Embden-Meyerhof pathway, EMP)。



(四) ATP 循环学说的提出

1941 年,福里兹·李普曼(Fritz Lipmann)(1953 年诺贝尔奖)提出了 ATP 循环学说。

(五) 线粒体氧化呼吸链途径的证明

1948 年,尤金·肯尼迪(Eugene Kennedy)和阿伯特·莱宁格(Albert Lehninger)证明催化三羧酸循环反应的酶类均布于线粒体内膜,线粒体内膜存在电子传递体,进行氧化磷酸化反应。

(六) 中间代谢概念的提出

1950 年后,进行了物质合成代谢途径的研究。20 世纪 50 年代末,许多代谢途径被揭示,确立了由合成代谢和分解代谢网络组成的中间代谢(intermediary metabolism)概念。

(七) 氨基酸合成蛋白质过程的揭示

1955 年—1965 年间,揭示了氨基酸合成蛋白质的过程。

此后,通过物质分解代谢和合成代谢途径的深入认识,揭示了生命的最本质特征——新陈代谢的化学本质,对深入认识细胞功能有重大的作用,推动了生命科学领域的极大进步。其间,又确定了脂肪分解等重要分解代谢途径,对呼吸、光合作用以及腺苷三磷酸(ATP)在能量转换中的关键位置有了较深入的认识。在遗传学方面,Psawald Avery 等通过肺炎链球菌转化试验提供了 DNA 是遗传物质的有力证据。此期间化学分析技术和同位素示踪技术的发展和应用于生物化学理论的进一步发展创造了技术条件。

三、分子生物学阶段(20 世纪 50 年代以后)

20 世纪 50 年代开始,生物化学快速进入第三阶段,其主要特点是研究生物大分子的结构与功能。

(一) 蛋白质分子二级结构的发现

1951 年,李纳斯·鲍林(Linus Pauling)(1954 年诺贝尔奖)和罗伯特·考利(Robert B. Corey)用 X 线衍射技术发现了蛋白质分子的二级结构形式—— α 螺旋(α -helix)。

(二) 蛋白质层析分离技术的发明

1951 年,斯坦福·穆尔(Stanford Moore)和威廉·霍华德·斯坦(William Stein)发明了蛋白质层析分离技术(1972 年诺贝尔奖),为氨基酸自动分析仪的发明奠定了基础。

(三) 胰岛素序列的分析与测定

1953 年,弗利里德克·桑格(Frederick Sanger)完成了胰岛素序列分析(1958 年诺贝尔奖)。

(四) DNA 双螺旋结构模型学说的提出

1953 年,詹姆斯·沃森(James D. Watson)和克里克(Francis Crick),提出了 DNA 双螺旋结构模型(double helix model)(1962 年诺贝尔奖),为揭示遗传信息传递规律奠定了基础,具有划时代的意义,是生物化学发展进入分子生物学时期的最重要标志之一。

(五) 生物遗传“中心法则”的提出

1958 年,克里克(Crick)提出了生物遗传的“中心法则”,揭示了遗传信息的传递规律。

(六) 大肠杆菌乳糖操纵子模型的建立

1961年,弗朗西斯·亚考伯(Francis Jacob)和雅克·芒诺德(Jacques Monod)(1965年诺贝尔奖)阐明了原核生物基因表达的调节机制,提出了大肠杆菌乳糖操纵子模型。

(七) 酶活性的别构调节理论

1963年,亚考伯、芒诺德和金-皮埃里·善胥提出酶活性的别构调节理论,阐释了基因和机体代谢功能调节机制。

(八) 体外重组 DNA 分子复制克隆成功

1973年,保尔·伯格(Paul Berg)、郝伯·鲍耶(Herbert Boyer)和斯坦利·科汉(Stanley Cohen)首次在体外将重组的 DNA 分子形成 DNA 克隆(1980年诺贝尔奖)。

(九) 基因组的发现

1977年,法国 P. Chambon 等和美国 P. Beget 等首次报道真核生物的基因是不连续的,由编码序列(外显子)和非编码序列(内含子)共同组成,编码序列被非编码序列割裂开来的 DNA 序列称为断裂基因。一种生物所具有的全部遗传信息,即 DNA 总和,称为一个基因组(genome)。

(十) 对生物催化剂本质的新认识

1981年,T. Cech 发现了四膜虫 rRNA 的自我拼接,打破了一切酶都是蛋白质的传统观念,完善了人们对生物催化剂本质的重新认识。

(十一) 发明体外扩增 DNA 技术——聚合酶链式反应

1985年,凯瑞·穆里斯发明了一种体外扩增 DNA 技术——聚合酶链式反应(PCR)(1993年诺贝尔奖);基因转移结合同源重组实现了特异基因敲除(knock-out)、敲入(knock-in)及 RNA 干扰(RNA interference, RNAi)等,观察细胞或个体的形态及功能表型改变,促进了对基因表达调控机制的研究,使人们主动改造生物体成为可能,相继开发了多种基因工程产品,极大地推动了医药工业和农业等多方面的快速发展。

(十二) 蛋白磷酸化机制的发现

1992年,发现了蛋白激酶,从而掌握了蛋白磷酸化机制。

(十三) 人类基因组计划的实施

1986年3月,美国能源部开始讨论组织和实施人类基因组序列测定计划,1990年被喻为“基因圣战”的人类基因组计划正式启动。由于测序技术的进步,该计划于2000年2月完成,比预计时间提前了5年。2000年6月,美国总统克林顿与美国人体基因研究组织的科学家联合宣布人类基因组序列草图——HGP提前完成,这是人类生命科学历史上一个重大里程碑,揭示人类遗传学图谱的基本特点,必将为人类健康和疾病的研究带来突破性的变革与进展。

近年来,随着各学科采用现代新理论、新技术、新方法,生物化学与物理学、微生物学、遗传学、细胞学等其他学科快速渗透,向细胞及分子水平挺进。在生物化学的现代成就上发展起来的一门最活跃的学科——分子生物学,已成为生物化学主体,其影响已渗透生物学各领域。分子生物学经历了基因、基因组并已步入后基因组时代,后基因组计划将进一



步深入研究各种基因的功能与调节,在分子水平上探讨生命机体的各种生理机能。但是,人类基因组序列的揭晓仅仅是拉开探究生命奥秘的序幕,阐明生命本质过程及规律等依然任重道远。

展望未来,生物化学已不再单纯地研究生物体的物质组成、结构、代谢及其调节、遗传信息的传递,而是对分子、细胞、组织、器官乃至整体水平的全方位的综合研究。对蛋白质的研究已由合成转向降解机制的深入研究,细胞凋亡过程及调控也成为生物化学另一研究热点。同时,诞生了以研究蛋白质、核酸等大分子的结构、功能为对象的结构生物化学,以发育进程的细胞增殖、功能分化及组织和器官的形成等生化过程为研究对象的发育生物化学,以生命活动中最复杂、最精细的过程——神经系统的活动为研究对象的神经生物化学等。



知识链接

人类基因组计划(human genome project, HGP)

人类基因组计划是描述人类基因组和其他模式生物基因组特征,包括基因组图谱绘制和测序,发展基因组学技术等的一个国际性研究项目。人类基因组计划是生命科学领域有史以来最庞大的全球性研究计划,人类基因组草图的完成无疑将从根本上阐明生命活动的遗传学基础,将确定人类基因组的全部序列,以及人类3万~4万个基因的一级结构,拉开了基因组学序幕,并为基因诊断、基因治疗及基因工程药的开发创造了前提。

随着人类基因组计划的顺利展开和实施完成,基因组学的重点从揭示生命基本遗传信息转移到在分子整体水平对功能研究的后基因组时代,即从基因组整体水平上对基因表达和调控活动规律的阐述,后基因组学研究包括基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分析、转录组学、蛋白质组学、表观遗传学和生物信息学等。目前,人类基因组研究发现人类基因中编码序列仅为总数的3%~5%。随着分子生物学的深入研究和发 展,对基因的认识必然会更复杂和全面,人类对生物遗传和变异规律的揭示也会更加准确。

第四节 我国科学家对现代生物化学发展的贡献

20世纪20年代至20世纪30年代,我国生物化学家吴宪等创立了血滤液的制备和血糖测定方法,提出了蛋白质变性学说。

20世纪30年代至20世纪50年代,我国生物化学家刘思职等对抗原抗体反应机制的研究具有重要的发现。

1965年,我国科学家首先采用人工方法合成了具有生物活性的牛胰胰岛素;1981年,我国科学家成功合成了酵母丙氨酸-tRNA。

2000年,我国科学家参与并完成了1%的人类基因组序列草图的绘制工作。

此外,我国科学家在酶学、蛋白质结构、生物膜结构与功能、基因工程、蛋白质工程、新基因的克隆与功能、疾病相关基因的定向克隆及其功能研究等均取得了重要的成果。

20 世纪末至 21 世纪初,我国又涌现一大批年轻的科学家,他们活跃在生物化学、人类基因组和蛋白质组学等研究领域,极大地推动了我国现代生物化学的飞速发展。



知识链接

我国古代人民对生物化学的初步认识和实践应用

我国古代劳动人民随着生产劳动的实践,物质生活的发展和医药卫生的需要,逐渐洞察自然界许多奥秘,积累了许多生物化学方面的知识,在饮食、营养、医药等方面有着许多发明和创造,并在生产、生活和医疗预防等方面发挥了积极作用。

公元前 23 世纪,夏禹时,仪狄已能作酒。以曲为酶(古“媒”“酶”互通)使五谷为酒,利用酒母作媒介物,促进谷物中糖类转化为酒,是我国古代曲催化谷物淀粉发酵的典型例子。

公元前 12 世纪,周礼记载已能利用酶的作用制造酱、醋、饴(麦芽糖)等食品。

公元前 6 世纪,春秋战国时期已知用曲治疗消化道疾病,且沿用至今。

公元 4 世纪,庄子已有瘰病(缺碘引起的地方性甲状腺肿)的记载。晋代葛洪著《肘后一百方》,用含碘丰富的海藻酒作为医治瘰病的特效药。

公元 7 世纪,唐代孙思邈已知“脚气病”为食米地区疾病,并用含维生素 B₁ 丰富的中草药治疗。巢元方著《诸病原候论》载“雀目”,即因缺乏维生素 A 所致夜盲症,孙思邈首先用富含维生素 A 的猪肝治疗“雀目”。

公元 10 世纪起,开始用动物脏器组织治疗疾病,例如用羊膈(包括甲状腺在内的羊头颈部肌肉)治疗甲状腺肿,以紫河车(胎盘)作强壮剂,可见古人对含内分泌物质的脏器组织在临床上的应用,已有一定的感性认识。

汉代淮南王刘安有制作豆腐的记载,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。

北宋沈括记载“秋石阴炼法”,实际就是采用皂角汁沉淀等方法从尿中提取性激素制剂。

明朝李时珍(公元 1522 年至 1596 年)在《本草纲目》中详细记载了人体血液、精液、乳汁、尿、粪等体液、分泌物和排泄物的性质,不少内容与现代生物化学资料相符合。

明末宋应星记载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。

第五节 生物化学与疾病的发生、诊断和治疗

为保证人类健康、预防疾病和治疗疾病,医学必须建立在对人体的形态和功能详尽了解的基础上,建立在对内、外环境致病因子如何引起疾病的认识基础上;还必须了解人体本身是如何维持健康,患病时人体如何反应和进行调节等。在现代医学活动中,各种疾病发病机制的阐明,诊断手段、治疗方案、预防措施等的实施,无一不依据生物化学的理论和

技术。

生物化学作为重要的医学基础课程,其研究内容与疾病的发生、诊断和治疗紧密联系。