

现代生物技术前沿

结构生物学 与现代药学研究

杨 铭 主编



科学出版社

www.sciencep.com

现代生物技术前沿

结构生物学 与现代药学研究

杨 铭 主编

科学出版社
北 京

内 容 简 介

结构生物学是以生物大分子三维结构及其运动性的研究为基础,定量阐明生命现象的学科,而现代药物的合理设计大多是以结构生物学的研究成果为基础。本书侧重于药学研究中的结构生物学问题,作为《结构生物学与药学研究》的新版,更力求反映这一领域的最新研究进展。除了第一章绪论外,全书分为两篇:上篇为专论篇,共十五章;下篇为方法与技术篇,共十二章。首先概述结构生物学的研究现状和发展趋势,再从分子水平上探讨主要生物大分子的三维结构与生物功能的关系及药学研究前沿领域中的一些重要科学问题,最后介绍结构生物学研究的主要方法与技术。

本书可供生命科学相关领域中从事药学基础研究的科学工作者及医药院校、科研单位的教师、科研人员及研究生等参考。

图书在版编目(CIP)数据

结构生物学与现代药学研究/杨铭主编. —北京:科学出版社, 2008

(现代生物技术前沿)

ISBN 978-7-03-022253-4

I. 结… II. 杨… III. ①生物结构-分子生物学-研究 ②药学-研究
IV. Q617 R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 081923 号

责任编辑:李 晓/责任校对:朱光光

责任印制:钱玉芬/封面设计:王 浩

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>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 8 月第 一 版	开本: 787×1092 1/16
2008 年 8 月第一次印刷	印张: 29 1/2
印数: 1—3 000	字数: 673 000

定价: 75.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

参编人员名单

主 编：杨 铭

参编人员：(以姓氏笔画为序)

于晓琳	王丽珺	王 敏	卢景雾
叶新山	刘振明	朱树梅	李介博
李 敏	杨宪斌	杨晓达	杨 铭
周田彦	岳保珍	徐 源	袁 兰

再版前言

《结构生物学与药学研究》自 2003 年 10 月问世以来,深受全国生物学领域的科学工作者、高校老师及研究生的欢迎。承蒙大家的厚爱,这次决定修订再版。修订的指导思想是:既要保持本书原有的特色又要与时俱进、创新发展;努力做到将科学性、知识性和实用性有机地结合在一起;力求使其成为一本有足够信息量、真正有用、受读者喜爱的好书。

本版的修订,除了纠正第一版中的一些疏漏和印刷错误以外,主要进行了以下几方面的改进:

1. 在本版“专论篇”中,为了体现内容的新颖性和前沿性,我们增加了三章。新加入的第九章为 G-四链体核酸的结构及其生物学功能,是对核酸结构生物学的补充;新加入的第十一章和第十二章为 HIV 结构生物学与药物研究,是为了弥补第一版中有关病毒结构生物学方面的不足。同时,第十一章亦可作为基于蛋白质与核酸相互作用的一个典型研究范例;第十二章亦可作为对蛋白质结构生物学的补充。

2. 在本版“方法与技术篇”中,增加了两章:生物传感技术——表面等离子共振技术(第二十五章)和高内涵筛选与高内涵分析技术(第二十七章),作为相关领域新近发展起来的前沿技术的补充。

3. 考虑到更突出结构生物学的特点,将第一版原第二十三章结构生物学为基础的计算机辅助药物设计替换为第二十八章计算机辅助技术在生物大分子结构模拟与功能研究中的应用。

4. 修订的同时,根据内容的需要,将书名《结构生物学与药学研究》更名为《结构生物学与现代药学研究》。

本书的编写、修订和出版得到了科学出版社的全力支持,特别是科学出版中心生物分社的负责同志及本书的责任编辑为其修订和出版做了大量的工作,在此表示感谢。值此新版问世之际,我还要再次感谢国家自然科学基金(30670415)和北京大学 985 项目基金对相关研究项目的资助。同时,特别感谢张礼和院士、王夔院士对我的帮助。在两位院士的倡导和支持下,北京大学药学院从 1998 年起开设了博士生必修课——结构生物学导论。梁栋材院士、白春礼院士、刘元方院士、李方华院士、张景强教授、王志珍院士、王大成院士、徐伟教授、王金凤教授、郑启泰教授在课程开设过程中给予了指导和帮助。本书的撰写在一定程度上也得益于此课程的开设,得益于以上专家教授的关心和支持,在此一并表示衷心的感谢。

最后感谢全体参编人员的合作和努力。

由于时间仓促,编者水平有限,本书难免还存在疏漏、不足或错误之处。热忱希望同行和使用本书的读者批评指正。

杨 铭

2008 年 5 月于北京

第一版前言

生物学研究从宏观到微观是一重要发展,在分子和分子以上层次研究结构与功能的关系是其中的核心部分。结构生物学是以生物大分子三维结构及其运动性研究为基础,定量阐明生命现象的科学。近年来,不仅由于结构生物学的迅速发展使其成为分子生物学的前沿和主流,而且其研究成果越来越受到生命科学中各个相关领域的重视。任何一本与分子生物学或药学研究领域相关的专著和教科书都在大量地引用结构生物学的研究成果。我们也注意到在结构生物学基础研究不断深入和发展的同时,应用研究也在迅速发展。以生物大分子三维结构为基础的药物分子设计进展尤为可观,结构生物学已经对药学研究产生了巨大的影响。药物的合理设计、新药的发现都以结构生物学的研究成果为基础。因此,迫切要求药学工作者更多地了解结构生物学的基础知识、研究方法和发展现状,而国内目前尚缺少一本这样较为系统的参考书。本书尤其侧重于药学研究中的结构生物学问题,力求反映当代这一领域最新研究进展,其中很多内容是参编人员的最新研究成果。我们希望本书能够为这一领域的科学工作者提供必要的基础知识,希望本书的出版,不仅会促进国内生命科学工作者对结构生物学这一新兴领域的系统化认识,而且能为从分子水平上阐明生命现象、揭示药物作用的分子机理,特别是为以生物大分子为靶的药物设计提供一定的理论依据。

在张礼和院士和王夔院士的倡导和支持下,从1998年起北京大学药学院新开设了博士生必修课“结构生物学导论”,本书在5年授课基础上,查阅大量较新的文献整理而成。在此课程开设过程中得到了梁栋材院士、白春礼院士、王大成教授、徐伟教授、王志珍院士、刘元方院士、郑启泰教授、李方华院士的指导和帮助。贾欣博士对第十六章、第十七章、第十八章进行了审校;卢景雾教授对第十九章进行了审校;肖苏龙、于晓琳协助进行了大量的校对和录入工作,在此一并表示感谢。同时对国家自然科学基金、北京市自然科学基金、北京大学985新学科建设基金及北京大学生命科学跨学科研究中心项目基金给予课程建设的支持表示感谢!最后衷心感谢科学出版社编辑们在出版方面的帮助!

杨 铭

2003年8月于北京

目 录

再版前言

第一版前言

第一章 绪论	1
第一节 结构生物学时代的兴起	2
第二节 结构生物学的主要研究技术	3
一、X 射线晶体学	3
二、电子晶体学与电镜三维重构技术	4
三、多维核磁共振方法	4
四、扫描隧道与原子力显微镜技术	5
第三节 结构生物学研究现状和展望	5
一、生物大分子三维结构的测试在高速发展	6
二、研究技术方面的新进展	7
三、结构生物学与现代药学研究	7

专 论 篇

第二章 蛋白质的结构生物学基础	13
第一节 蛋白质的初级结构	13
第二节 蛋白质的高级结构	15
一、蛋白质的二级结构	16
二、蛋白质的超二级结构和结构域	18
三、蛋白质的三级和四级结构	21
四、蛋白质初级结构与高级结构的关系	22
第三节 蛋白质结构生物学研究进程中的黄金时代	24
第三章 以蛋白酶为靶的合理药物设计	26
第一节 基于酶学机理的药物设计	26
第二节 酶晶体结构对药物设计的指导	29
第三节 以酶为靶的药物设计	30
一、丝氨酸蛋白酶抑制剂的設計	30
二、 β -内酰胺水解酶抑制剂的设计	35
三、腺苷同型半胱氨酸水解酶抑制剂的设计	37
四、HIV 相关酶抑制剂的设计	40
第四章 受体结构生物学与药物设计	46
第一节 受体的分类与功能	47

一、受体的分类	47
二、受体的功能与特征	48
第二节 受体与药物作用的分子机理	48
第三节 以受体为靶的药物分子设计	50
一、毒蕈碱型胆碱受体激动剂与阿尔茨海默病的研究进展	50
二、血管紧张素 II 受体及拮抗剂的研究进展	53
三、血小板活化因子受体拮抗剂的研究进展	55
第五章 微管蛋白的结构与功能	60
第一节 微管的结构与分布	60
第二节 微管的分子组成	61
一、微管蛋白	61
二、微管相关蛋白质	61
三、微管组织中心	62
第三节 微管蛋白的组装动态	64
第四节 微管的功能	65
一、支持功能	65
二、细胞器的运动功能	66
三、运输功能	67
四、吞噬功能	67
五、参与信号传导	67
第五节 影响微管蛋白聚合与解聚的因素	68
第六节 微管作为抗癌药物作用靶点的研究	69
一、以微管或微管蛋白为靶点的药物及其结合位点	69
二、抗微管药物抑制微管组装动态具有动态特征	70
三、微管蛋白抑制剂的抗肿瘤机制	71
四、小结	71
第六章 核酸的结构生物学基础	73
第一节 核酸的初级结构和基本功能	73
第二节 DNA 的高级结构和功能	74
第三节 RNA 的高级结构与功能	76
第七章 调控性核酸——反义核酸的结构与功能	82
第一节 反义 RNA 和反义 DNA 与反基因策略	83
第二节 三螺旋 DNA 的形成、结构及功能	84
一、三螺旋 DNA 的结构及形成的分子机理	85
二、三螺旋 DNA 结构、构象的表征	85
三、三螺旋 DNA 的功能	86
四、提高三链 DNA 的稳定性与多肽核酸	87
第八章 酶性核酸的结构及其生物学意义	90
第一节 天然酶性核酸的类型、结构及生物功能	90

第二节	酶性核酸催化作用的分子机理	91
第三节	HH 型酶性核酸的设计	92
第四节	HH 型酶性核酸的化学修饰	93
第五节	非经典的化学键修饰酶性核酸研究新进展	93
一、	微型酶性核酸的合成	93
二、	多位点酶性核酸的研究	94
三、	酶性核酸转导研究	94
第九章	G-四链体核酸的结构及其生物学功能	96
第一节	G-四链体的结构	96
一、	四分体	96
二、	G-四链体结构的多形性	97
第二节	G-四链体可能的生物学功能	103
一、	G-四链体与端粒	104
二、	G-四链体的其他生物学功能	107
三、	G-四链体结合蛋白	107
第三节	G-四链体在药物设计方面的应用	108
一、	以 G-四链体为靶点的端粒酶抑制剂	108
二、	作为 HIV 整合酶抑制剂	117
第十章	核酸与蛋白质的相互作用	122
第一节	核酸与蛋白质间的作用力	122
一、	静电作用	122
二、	氢键	122
三、	疏水作用	123
四、	色散力	123
第二节	核酸与蛋白质相互作用的分子基础	124
一、	核酸与蛋白质的识别	124
二、	水在核酸蛋白质相互作用中的作用	124
三、	二聚化和协同性	125
第三节	蛋白质中的核酸结合基序	125
一、	螺旋-转角-螺旋	125
二、	锌指结构	126
三、	亮氨酸拉链	128
四、	SPXX 序列	128
五、	螺旋-环-螺旋结构	129
六、	带-螺旋-螺旋基序	129
七、	核糖核蛋白结构域	129
第四节	研究蛋白质核酸相互作用的技术	129
一、	鉴定与蛋白质结合的核酸序列的技术	129
二、	核酸结合蛋白的纯化方法	131

第五节 非特异性相互作用	131
一、真核生物的核小体	131
二、非序列特异性核酸酶	132
三、DNA 聚合酶 I	133
第六节 特异性相互作用	134
一、阻遏蛋白	134
二、分解代谢物激活蛋白(CAP)	134
第七节 蛋白质工程与药物分子设计	135
一、蛋白质的改性与分子设计	135
二、基于生物大分子结构的药物设计	136
三、蛋白质结构预测与药物分子设计	137
四、利用体外核酸筛选方法进行药物设计	137
第十一章 基于 HIV 结构生物学的药物研究之一	139
第一节 HIV 的基本结构和生命周期	139
一、HIV 基本结构	139
二、HIV 的生命周期	141
第二节 Tat 蛋白和 TAR RNA 相互作用作为抗 HIV 药物的结构基础	142
第三节 以 Tat-TAR RNA 相互作用为基础的 HIV-1 抑制剂	144
一、以 TAR RNA 的三核苷酸突起区为靶	144
二、同时以三核苷酸突起区和环区为靶	146
三、仅以 TAR RNA 的环区为靶	148
四、以 Tat 蛋白为靶	148
五、反义核酸类及拟肽类抑制剂	148
第十二章 基于 HIV 结构生物学的药物研究之二	152
第一节 HIV-1 衣壳蛋白的结构、组装机理及抑制剂	152
第二节 TRIM5 α 在 HIV-1 生命周期中的作用	155
一、TRIM5 α 结构及功能	155
二、TRIM5 α 抗逆转录病毒的作用机理	156
第三节 人工合成的 HIV 衣壳蛋白抑制剂	158
第四节 人亲环蛋白 A 结构、生物学功能及其抑制剂	161
一、人亲环蛋白 A 多肽类天然产物抑制剂	162
二、人亲环蛋白 A 小肽类及拟肽类抑制剂	163
三、人亲环蛋白 A 非肽类小分子抑制剂	164
第十三章 小分子药物对核酸三维结构的识别	170
第一节 小分子药物与 DNA 的识别与作用方式	171
一、共价结合	171
二、非共价结合	173
第二节 小分子药物与 DNA 作用的特异性研究	183
一、小分子药物与 DNA 作用的碱基特异性	183

二、小分子药物与 DNA 作用的序列特异性	184
三、提高药物与 DNA 作用的序列特异性的方法——药物-寡核苷酸偶合物的设计	184
第十四章 模拟 DNA 结构与复制的分子自组装	187
第一节 分子自组装与 DNA 复制	187
第二节 DNA 碱基间作用力的模拟	187
第三节 DNA 复制模板的结构因素	189
第四节 DNA 模板的模拟设计	191
第五节 分子自组装与 DNA 复制机理探究	195
第十五章 生物膜的结构生物学	199
第一节 生物膜的概念和结构	199
一、生物膜的定义	199
二、细胞膜的化学组成	200
三、膜脂和膜蛋白的相互作用	205
四、疏水效应	205
第二节 细胞膜的模型	206
一、流动镶嵌模型	206
二、晶格镶嵌模型和板块镶嵌模型	207
三、脂的构象和多形性	207
第三节 细胞膜的功能	209
一、细胞膜的屏障作用	209
二、细胞膜的物质运输作用	209
三、细胞膜的受体作用	213
四、细胞膜的融合作用	214
五、细胞膜的信息传递作用	215
第四节 细胞内膜系统的结构与功能	217
一、线粒体膜	217
二、内质网膜	217
三、高尔基复合体	218
四、溶酶体	218
五、核膜	219
第五节 细胞膜的组装	220
一、膜脂插入膜的组装	220
二、膜蛋白插入膜的组装	220
第六节 药物与细胞膜	222
第十六章 糖的结构、功能与糖及其模拟物的组合合成	225
第一节 糖的结构	225
一、糖复合物中单糖的结构	225
二、寡糖链的结构	225
三、寡糖链结构测定的一些新进展	228

第二节 糖的生物学功能简介	229
第三节 糖的组合合成	231
一、糖的液相组合合成	232
二、糖的固相组合合成	234
三、程序化的“一釜合成法”组装寡糖库	237
第四节 糖模拟物的组合合成	239
一、糖模拟物的液相组合合成	239
二、糖模拟物的固相组合合成	241
第五节 糖或糖模拟物库的分析和筛选	244
一、分析方法简介	244
二、活性筛选方法简介	245

方法与技术篇

第十七章 核磁三共振技术在研究蛋白质结构中的应用	251
第一节 三共振实验	251
一、三共振实验的命名	252
二、三共振实验分类	252
三、三共振实验图谱的解析	253
四、实用的三共振实验对	254
五、三维三共振实验的脉冲序列	254
六、四维三共振实验	267
七、维数减少的三共振实验	270
第二节 NMR 技术的发展和前景	271
第十八章 NMR 测定溶液中蛋白质结构的计算方法	274
第一节 计算蛋白质结构所需的 NMR 实验数据	275
第二节 蛋白质三维结构计算的一般方法	279
一、计算蛋白质结构 NOESY 法的理论基础	280
二、二面角约束的计算	283
三、估算 NOESY 距离约束的各种方法	284
四、二级结构的约束	285
五、其他类型实验数据的约束	285
第三节 蛋白质结构的计算	285
第四节 蛋白质分子 NOESY 谱归属及结构的自动化确认和计算	292
第五节 蛋白质 NMR 测定结果质量分析	294
第十九章 多维核磁共振技术在研究核酸分子结构中的应用	298
第一节 DNA 和 RNA 样品的合成	298
第二节 核酸分子的结构单元和参数	299
一、核酸分子的结构单元	299
二、核酸分子中质子之间距离的定义	300

三、核酸分子中质子之间的距离	300
第三节 NMR 样品的制备	301
第四节 核酸分子中核磁共振化学位移的归属	302
一、非标定核酸核磁共振化学位移的归属	302
二、标定核酸核磁共振化学位移的归属	306
第二十章 晶体学方法之一	321
第一节 晶体及晶体 X 射线衍射的基础理论	321
一、晶体的结构特点	321
二、晶体的 X 射线衍射及晶体的衍射方向	322
第二节 生物大分子的晶体培养	323
一、蛋白质晶体的形成	323
二、影响蛋白质晶体生长的因素	323
三、蛋白质晶体的生长方法	324
四、蛋白质晶体的初步鉴定和挑选	328
第三节 蛋白质晶体的 X 射线衍射结构分析	328
一、相角和帕特森函数	328
二、蛋白质晶体结构中解相角的方法	329
三、电子密度	330
四、精修	331
第四节 晶体结构的表达	332
一、键长的计算	332
二、键角的计算	333
第五节 晶体的中子衍射	334
第二十一章 晶体学方法之二	336
第一节 “科学之眼”的诞生	336
第二节 电镜三维重构的理论基础	337
第三节 蛋白质电子晶体学研究技术	339
一、二维晶体的特征	339
二、二维晶体的获得	340
三、电子显微镜(电镜)样品的制备	340
四、衍射信息的收集和数据的处理	341
第四节 低温电镜技术在生物大分子结构研究中的应用	342
一、DNA 分子结构的研究	342
二、蛋白质三维结构的解析	342
第二十二章 显微学方法之一	345
第一节 激光扫描共聚焦显微镜的工作原理、基本结构及基本功能	345
第二节 激光扫描共聚焦显微术在生物医学及药学研究中的应用	349
一、原位鉴定细胞或组织内生物大分子, 观察细胞及亚细胞形态结构	349
二、活细胞或组织功能的实时动态监测	356

三、药物的作用机理研究	358
第二十三章 显微学方法之二	361
第一节 原子力显微镜的工作原理和基本结构	361
第二节 原子力显微镜的工作模式	363
第三节 原子力显微镜的优点和实验有关的问题	364
第四节 原子力显微镜在结构生物学中的应用	364
一、原子力显微镜用于 DNA 细微结构成像	365
二、二价金属离子对 DNA 凝聚态的影响	366
三、血纤维蛋白质聚合过程的研究	367
四、铁调节蛋白质 Fur 和气杆菌 DNA 碎片相互作用的原子力显微镜研究	368
五、原子力显微镜研究稀土离子 Gd^{3+} 对细胞膜的表面形态的影响	370
第二十四章 波谱学在结构生物学中的应用	372
第一节 圆二色光谱	372
一、基本概念	372
二、活性物质	374
三、圆二色波谱的计算	374
四、圆二色性应用于生物大分子的构象研究	378
五、CD 谱用于生物大分子构象的测定实例	378
第二节 红外和拉曼波谱技术	380
一、红外波谱的分类	380
二、傅里叶变换红外光谱技术	381
三、拉曼光谱技术	382
四、红外与拉曼光谱技术的比较	384
五、应用举例	385
第三节 电子顺磁共振波谱技术	389
一、电子顺磁共振波谱技术的基本原理	389
二、自旋标记电子顺磁共振	393
三、自旋标记 ESR 技术的应用举例	397
第二十五章 生物传感技术——表面等离子共振技术	402
第一节 表面等离子共振原理	402
一、基本物理光学原理	402
二、表面等离子共振仪的光学原理	403
第二节 表面等离子共振仪的组成及工作原理	404
一、Biacore 3000 的工作单元	405
二、温度控制	407
三、表面等离子共振仪的传感芯片	407
第三节 表面等离子共振技术在研究药物与核酸相互作用方面的应用及方法	411
一、实验介绍	413
二、实时测量药物与核酸分子之间相互作用动力学参数的原理	413

第二十六章 双向电泳在蛋白质研究中的应用	416
第一节 双向电泳的原理	416
第二节 双向电泳的方法	417
一、样品制备	417
二、等电聚焦	417
三、SDS-PAGE 电泳	417
四、结果分析与处理	418
第三节 双向电泳技术的应用	418
第二十七章 高内涵筛选与高内涵分析技术	421
第一节 高内涵筛选的概念和优势	421
第二节 高内涵筛选系统的组成	422
第三节 用于 HCS 筛选与分析中的荧光染料与探针	425
第四节 HCS 的应用	426
一、药物对细胞毒性作用的检测	426
二、药物对细胞增殖的影响	428
三、信号转导通路的研究	429
四、HCS 对药物的神经生长活性评价	431
五、G 蛋白偶联受体与钙离子通道检测	431
六、肿瘤细胞多药耐药逆转剂的检测	432
七、HCS 与 RNA 干扰	432
第二十八章 计算机辅助技术在生物大分子结构模拟与功能研究中的应用	435
第一节 计算机技术在蛋白质结构与功能研究中的应用	435
一、蛋白质结构预测	435
二、蛋白质分子对接	438
三、蛋白质的分子动力学模拟	439
第二节 核酸结构的计算机分子动力学模拟与功能研究	442
一、正常反义寡核苷酸双链的分子动力学研究	443
二、化学修饰的反义寡核苷酸双链的分子动力学研究	446
第三节 基于生物网络的药物设计	448
一、系统生物学与药物设计	449
二、基于网络的药物设计	451

第一章 绪 论

20 世纪自然科学史上最伟大的事件之一就是物理学与生物学的结合,在此基础上科学对人类文明所做出的最大贡献就是创立了量子力学和分子生物学。这两者的联姻敲开了结构生物学的大门。

75 年前,量子力学领域的开拓者,伟大的物理学家玻尔(Niels Bohr)看到了生物学未来的发展前景,预示出物理世界与生物世界交融发展的必然趋势,于 1932 年发表了“生命和光”(Life and Light)的讲演。他指出,生物学在使用了新的概念和一些物理学方法后将能达到一个新的水平。他的学生德尔布鲁克(Max Delbrück)亲自参与了生物学研究,在他们研究噬菌体的过程中证明了 DNA 是遗传信息的载体。7 年后,另一位量子力学家薛定谔(Erwin Schrödinger)也写了一本颇具影响的书《生命是什么》(What is life),书中在论述什么是生命时指出,生命的特征在于生命系统能不断减少自己的熵,主张新的物理学要在研究生物学中形成,与玻尔的观点遥相呼应。后来半个多世纪科学的发展已经证实了他们的预言。现代科学技术出现了一种在高度分化基础上的综合化、整体化发展的新趋势。由于学科间方法上的相互运用,理论上的彼此借鉴,使学科界限不再分明,不同领域的科学家也开始有了共同语言。特别是生物学进入分子水平,与其他学科彼此交叉渗透也越来越深入,逐渐形成了一系列新兴的学科。生物学在与其他学科的交叉、渗透获得发展的同时,也为其他学科开拓了新的领域。生物学已然成为自然科学中引人注目的一门带头学科,一步步展现出其蓬勃发展的势头。当许多有远见的自然科学家称 21 世纪为生物学的世纪时,生物学蓬勃发展所揭示出的大量事实又引发了人们新的思考:为什么形形色色的动植物、微生物等有着令人惊奇的共性?它们都含有相似的化合物,具有相似的组成,并且执行着相似的功能。生物体的基本单位是细胞,而构成生命不同形态的细胞却有着极其相似的分子设计。要想揭开这个谜,要想更多地揭示生命的共性和本质,一定要在生物学领域内再发生一场深刻的变革和跨时代的飞跃。其标志就是生物学研究从宏观到微观的过渡,要把认识的层次从细胞深入到分子。在这一时期生物学领域里的几大突破,如发现 DNA 是遗传物质、DNA 双螺旋结构的阐明以及生物大分子晶体学的诞生,都让人们体会到了生物学的这场变革的深刻意义。正是由于生物学研究本身的需要,加之化学、物理、数学等学科向生命科学的渗透,生物学研究明显地分成了几个层次。其中在分子和原子水平上的研究促进了分子生物学、生物物理学的诞生。值得一提的是,19 世纪以来,化学学科发展很快,不仅创立了原子、分子学说而且开辟了生物化学的研究方向,逐渐形成了生物化学学科,明确了很多生命过程中的重大化学问题,带动了生命科学走向分子水平。而进行分子水平的研究也确实赋予生命科学不可限量的活力和前景。但是从本质上说,仍迫切需要找到一种合理的遗传物质的结构来解释其功能(这就是核酸)。另一方面为了认识酶的生化本质及解释大量的生化实验结果也迫切需要蛋白质的结构数据,也就是迫切需要研究核酸和蛋白质这两类生物大分子的结

构和功能。其内容主要是对核酸和蛋白质的高级结构进行测定、分析,并发掘、研究其功能,并对蛋白结构与功能的关系进行探讨。于是,结构生物学作为生命科学的一门前沿学科应运而生。

第一节 结构生物学时代的兴起

看到结构生物学蓬勃发展的今天,想到结构生物学诞生的历史,我们不能不饮水思源,不能不提到本与生物学无关的伦琴射线的发现在结构研究上所立下的伟大功勋。1895年德国人伦琴(W. K. Röntgen)发现了X射线,也就是伦琴射线。100多年来X射线在物质结构,特别是晶态物质结构的阐明上作出了巨大贡献。1912年劳尔(M. F. Laue)发现了晶体的X射线衍射。把X射线的波长与晶体内原子间的距离相比,当它透过晶体而产生衍射时,将能显现出晶体内部的有序结构。1934年物理学家伯纳尔(Bernal)和克劳福特(Crowfoot)拍摄到胃蛋白酶单晶的X射线衍射的第一张照片,但无法解出其结构。事隔20年之后佩鲁茨(M. Perutz)的一个重大发现解决了这一难题,1953年,他用同晶置换技术解决了胃蛋白酶的结构。随后的五六年里,Kendren和Perutz分别获得了6Å分辨率的肌红蛋白和5Å分辨率的血红蛋白的晶体结构。与此同时,沃森(Watson)和克里克(Crick)在有限的X射线衍射数据基础上,通过推理和想像共同建立了DNA双螺旋结构模型,由此奠定了分子生物学的基础。这是一个伟大的功绩,人们也从此开始了对生物大分子三维结构的描述。在1957~1967年的10年里,结构生物学又发展到了一个新的阶段。随着溶菌酶结构阐明之后,胰凝乳蛋白酶A及核糖核酸酶S也分别得到了高分辨率的衍射结果,并通过结构分析了溶菌酶对多糖的水解机制、对糖苷键的断裂机理等。这说明作为结构生物学的主要部分——蛋白质晶体学已成为一门成熟的科学。然而,虽然它起到了结构生物学奠基者和开路先锋的作用,但还不能独立被称之为结构生物学。直至20世纪70年代,该领域的研究从生物大分子三维结构的测定进入到生物大分子三维结构与其生物学功能关系的研究阶段,即不仅是测定单个分子而且是开始测定复合物的结构,不仅是测定静态的、单个复合物的结构,而是测定动态的、一系列复合物不同运动状态的结构,并开始特别注意其结构与功能关系研究的时候,才正式提出了结构生物学的名称。算下来,结构生物学名称的提出距今已有36年(1972~2008年),但它快速发展并逐步形成一个新的学科领域,则是近几年的事。

英国出版的最权威的杂志*Nature*于1993年11月召开了一次以结构生物学为主题的讨论会。曾任哈佛大学、麻省理工大学教授,现任美国Brandeis大学的教授Petsko在会上宣称结构生物学的时代已经开始。实际上,当时多种国际性的结构生物学专业刊物的创立就是很好的证明。1990年以来问世的五种新的结构生物学专业刊物是:*Journal of Structural Biology* (1990), *Current Opinions in Structural Biology* (1991), *Macromolecular Structure* (1991), *Structure* (1993)和*Nature*出版的*Structure Biology*专刊(1994)。而且原来的一些著名期刊如*J. Med. Biol.*和*Nature*等刊物所刊登的与结构生物学有关的学术论文也与日俱增,另外还有一些著名刊物也是主要刊登结构生物学方面的研究内容,如*Biological Macromolecules*, *Structure and Dynamics*, *Protein Science*, *Protein, Structure Function and Genetics*, *Biopolymer*, *Structural Dynamics*和*Journal of Biomolecular NMR*。