



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

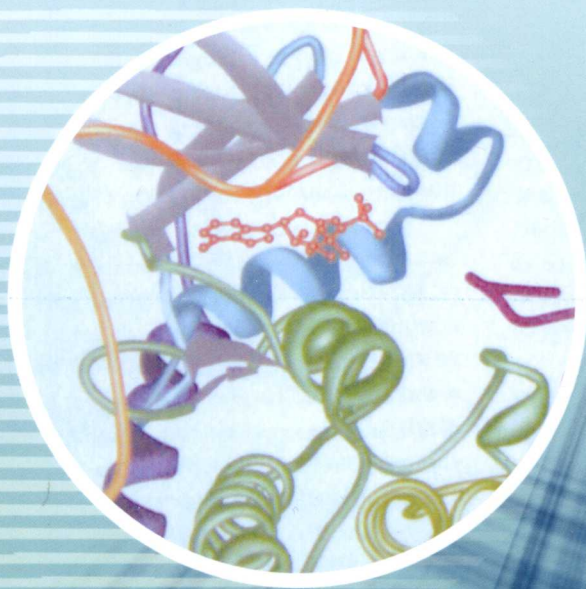
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、
检验、护理、法医等专业使用

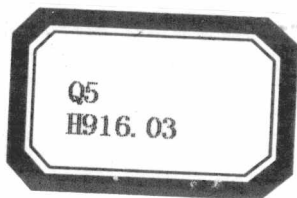
生物化学与分子生物学

第3版

◎黄诒森 张光毅 主编



科学出版社



郑州大学 *04010744723W*

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

生物化学与分子生物学

第3版

主 编 黄诒森 张光毅
副 主 编 何凤田 刘 戟 吕建新 钱民章 沈 勤 宋方洲
编 者 (按姓氏笔画排序)

卜友泉 重庆医科大学
刘 永 徐州医学院
关亚群 新疆医科大学
李学礼 同济大学
汪道涌 东南大学
宋方洲 重庆医科大学
欧刚卫 遵义医学院
周晓霞 扬州大学
袁榴娣 东南大学
钱 晖 江苏大学
殷冬梅 南通大学
黄诒森 江苏大学
雷霆雯 贵阳医学院

吕建新 温州医学院
刘 戟 四川大学
李昌龙 四川大学
何凤田 第三军医大学
沈 勤 南通大学
张光毅 徐州医学院
金 晶 温州医学院
侯筱宇 徐州医学院
钱民章 遵义医学院
徐 磊 同济大学
高 灿 徐州医学院
黄新祥 江苏大学

编写秘书 侯筱宇 钱 晖

科学出版社

北 京



Q5
H916.03

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书继承了上一版的基本框架、结构与主要内容,在此基础上增加了近年来被公认的成熟的新知识、新技术。全书力求语言流畅,图文并茂,老师好教、学生好学。在大量微观描述(分子水平)的同时,也注重宏观思维的论述;在提供翔实的事实、数据和结论的同时,也注重引导学生去把握一个交叉渗透、环环相扣的完整的知识体系。在教材正文中插入一些“链接文本框”,不仅可提高学习兴趣,而且有助于学生和科学前辈一起分享那些卓越的科学思维、精巧绝伦的实验研究和富于独创的成果,学习锲而不舍的求索精神,看到科学发展过程中的里程碑和转折点。在章节安排上有少许变动以求体系清晰,层次分明,循序渐进。各篇的扉页有引言,各章的开头有提要,旨在帮助学生理解和掌握全篇的主要内容和各章的要点。在版式设计上根据多数编委的意见也作了改进。

本书适合医药院校本科生使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学与分子生物学 / 黄诒森,张光毅主编. —3 版. —北京:科学出版社,2012. 1

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-033364-3

I. 生… II. ①黄… ②张… III. ①生物化学-医学院校-教材 ②分子生物学-医学院校-教材 IV. ①Q5②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 006925 号

责任编辑:胡治国 / 责任校对:林青梅

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

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>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2012 年 2 月第 三 版 印张:30 1/2

2012 年 2 月第十五次印刷 字数:1055 000

定价:69.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

第3版前言

普通高等教育“十一五”国家级规划教材《生物化学与分子生物学》(第2版)于2008年出版,至今已4年。在这期间,这本教材在各院校使用,由于这本教材的参编人员都是各院校活跃在教学第一线有教学经验的学科带头人和骨干教师,他们亲自在教学实践中使用这本教材,使用中有什么问题,怎么来改进,感受是最直接和亲切的,而且对完善和修订该教材的愿望和态度也是迫切和积极的。另外在此期间,生物化学与分子生物学发展极为迅速,而且医学生培养目标与要求也进一步提高。因而从主客观都要求对教材要及时修订,力求完善,以适应发展的需要。

2010年4月参加编写和使用第2版教材的教师会聚在成都四川大学华西医学中心,交流教材使用情况。一致认为教材编写要继续坚持突出基础理论、基本知识、基本技能,但也要选辑一些研究较为成熟的新进展、新发现。编写的内容要满足三个层次的需求,第一教材要满足医学院校本科各专业培养目标的要求;第二教材应满足学生毕业后执业医师资格考试的需求,编写时要参照卫生部医师资格考试委员会制定的《临床执业医师资格考试大纲》对生物化学和分子生物学的要求;第三教材要满足相关专业硕士研究生入学考试的需求。

本教材第3版继承了上一版的基本框架、结构与主要内容,在此基础上增加了近年来被公认的、成熟的新知识、新技术。全书力求语言流畅,图文并茂,老师好教、学生好学。在大量微观描述(分子水平)的同时,也注重宏观思维的论述;在提供翔实的事实、数据和结论的同时,也注重引导学生去把握一个交叉渗透,环环相扣的完整的知识体系。在教材正文中插入一些“链接文本框”,不仅可提高学习兴趣,而且有助于学生与科学前辈一起分享那些卓越的科学思维、精妙绝伦的实验研究和富于独创的成果,学习锲而不舍的求索精神,看到科学发展过程中的里程碑和转折点。在章节安排上有少许变动以求体系清晰,层次分明,循序渐进。各篇的扉页有引言,各章的开头有提要,旨在帮助学生理解和掌握全篇的主要内容和各章的要点。在版式设计上根据多数编委的意见也作了改进。

在第3版修订过程中,有几位中青年编委协助主编审读、修改部分稿件,使得全部书稿能按时交稿,并保证了全书的总体质量,他们为此付出了大量时间和精力。也有几位中青年教师是初次参加编写,他们都是学有专长的硕士、博士,在教学第一线工作,这次都独立担任一章的编写,写作严谨、认真,编写质量和水平都是很好的。这些都是可喜的现象。事物都是在与时俱进、新陈代谢的过程中,我们这本教材何尝不是如此。

一本书的出版包含了许多人的关怀、支持和辛劳。有江苏大学、徐州医学院领导的大力支持,有科学出版社领导和责任编辑的具体指导,还有江苏省生物化学和分子生物学学会的热情关怀,在此致以诚挚的谢意。尽管在本书编写过程中,大家相互学习,精诚合作,力求完美,但限于我们的水平、能力,肯定仍有不尽如人意之处,我们衷心期望得到广大师生的批评指正。

黄诒森 张光毅

2012年1月16日

第2版前言

《生物化学与分子生物学》教材第一版于2003年8月出版,并在有关院校使用。使用几轮后从各使用院校收集到的反映,总的认为该教材基础理论和知识体系较为系统,基本达到“适用性”和“先进性”的要求,但也根据使用中遇到的问题提出了很多有创见的和中肯的建议。另外,生物化学与分子生物学近年来发展极为迅速,新概念、新理论和新技术不断涌现。为了适应医学发展和培养21世纪创新型医学人才的需要,参编者都要求对本教材进行修订,力求完善以适应发展的需要。在这期间,本教材的修订经江苏大学和科学出版社推荐,获教育部批准被列为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

在这次修订中,改写及更新的内容占原教材的一半以上;对一些章节作了调整。生物化学与分子生物学的发展日新月异,在编写中作者们注意选辑一些研究较成熟的新进展,大多数章的内容有程度不等的更新和新内容的延伸;努力避免一般性重复;注意专业名词的统一。

本书第一版作者中有一部分未参加再版的编写工作,这部分作者对第一版的写作有诸多贡献,特此表示感谢。

本书在编写过程中得到江苏大学、徐州医学院、科学出版社的积极支持和指导,侯筱宇教授和钱晖副教授担任本版学术秘书,在编辑加工中做了大量细致、繁琐的工作,在此一并致谢。由于水平有限,书中错误和问题肯定不少,欢迎读者批评指正。

黄治森 张光毅

2008年1月16日

目 录

绪论	(1)	六、基因组研究的发展	(4)
第一节 生物化学与分子生物学发展简史	(1)	七、细胞信号转导机制的研究	(4)
一、蛋白质是生命的主要基础物质	(1)	八、我国科学工作者对近代生物化学与分 子生物学的贡献	(4)
二、物质代谢通路图的描绘	(2)	第二节 生物化学、分子生物学与其他学科的 关系	(7)
三、生物遗传的物质基础是核酸	(2)	第三节 本书的内容	(7)
四、遗传信息传递中心法则的建立	(2)		
五、基因工程技术的发展	(3)		
第一篇 生物大分子的结构与功能			
第1章 蛋白质的结构与功能	(8)	多聚核苷酸链	(35)
第一节 蛋白质的分子组成	(9)	四、核酸的一级结构是核苷酸的排列顺序	(36)
一、氨基酸是蛋白质的基本组成单位	(9)	第二节 DNA 的结构与功能	(36)
二、蛋白质是氨基酸通过肽键相连而成的 生物大分子	(13)	一、DNA 的二级结构是双螺旋结构	(36)
第二节 蛋白质的分子结构	(14)	二、DNA 的三级结构是超螺旋结构	(38)
一、氨基酸的排列顺序是蛋白质的一级 结构	(14)	三、DNA 的功能是携带遗传信息	(40)
二、多肽链主链的局部空间构象是蛋白质 的二级结构	(15)	第三节 RNA 的结构与功能	(40)
三、侧链 R 基团的相互作用形成蛋白质 的三级结构	(18)	一、mRNA 从 DNA 转录遗传信息指导蛋 白质合成	(40)
四、亚基缩合成分子——蛋白质的四级 结构	(19)	二、tRNA 是蛋白质合成的接合器分子	(41)
五、蛋白质的分类	(20)	三、rRNA 参与蛋白质合成的场所核糖体 的组成	(42)
第三节 蛋白质结构与功能的关系	(21)	四、细胞内其他的小分子 RNA 参与体内 重要的过程	(43)
一、蛋白质一级结构是空间构象和功能的 基础	(21)	第四节 核酸的理化性质	(44)
二、蛋白质的功能依赖其特定的空间构象	(23)	一、核酸是具有酸性的生物大分子	(44)
第四节 蛋白质的理化性质及其应用	(25)	二、核酸分子在紫外 260nm 处有强烈的 吸收	(44)
一、蛋白质具有与氨基酸相同和特殊的理 化性质	(25)	三、核酸的变性是双链解离的过程	(44)
二、利用蛋白质的性质分离和纯化蛋白质	(27)	四、核酸的变复性是分子杂交技术的基础	(45)
第2章 核酸的结构与功能	(31)	第五节 常用的核酸分离纯化技术	(45)
第一节 核酸的化学组成及一级结构	(31)	一、酚抽提法可分离核酸	(45)
一、核酸可以分为核糖核酸及脱氧核糖 核酸	(31)	二、层析法可分离核酸	(46)
二、核酸的基本组成单位是核苷酸	(32)	三、密度梯度离心法可分离核酸	(46)
三、核苷酸通过 3',5'-磷酸二酯键连接成	(32)	四、凝胶电泳法可分离核酸	(46)
.....	(32)	第3章 酶和维生素	(47)
.....	(32)	第一节 酶的分子结构与功能	(48)
.....	(32)	一、辅基、辅酶和辅助因子对酶催化活性 至关重要	(48)

二、酶的活性中心是与底物结合的局部特 定空间结构	(49)	四、酶含量的调节	(65)
三、酶活性可用单位时间内底物消耗或产 物生成量表示	(50)	第六节 酶与生物医学的关系	(66)
第二节 酶的命名与分类	(50)	一、许多疾病的发生与酶的结构和功能改 变直接相关	(66)
一、酶按催化反应的性质分为六大类	(50)	二、酶活性的测定可应用于疾病诊断	(67)
二、酶的命名有系统命名和习惯命名	(51)	三、酶可用于疾病治疗	(69)
第三节 酶促反应的特点与机制	(51)	四、酶广泛应用于生物医学研究	(70)
一、酶促反应的特点	(52)	第七节 维生素与辅酶	(70)
二、酶促反应具有多样化机制	(53)	一、水溶性维生素与辅酶	(71)
第四节 酶动力学	(56)	二、脂溶性维生素	(76)
一、化学反应速度和酶促反应速度	(56)	第4章 糖复合物	(80)
二、底物浓度对酶促反应速度的影响存在 饱和效应	(56)	第一节 糖蛋白	(81)
三、酶浓度增加能提高酶促反应的速度	(58)	一、糖蛋白的结构	(81)
四、温度对酶促反应速度存在双重影响	(59)	二、糖蛋白中寡糖链的功能	(84)
五、pH 可影响酶分子结构而影响酶促反应 速度	(59)	第二节 蛋白聚糖	(86)
六、抑制剂能与酶结合抑制酶促反应速度	(60)	一、糖胺聚糖的结构	(86)
七、激活剂能提高酶促反应速度	(63)	二、蛋白聚糖的生物合成	(86)
第五节 酶活性调节	(63)	三、蛋白聚糖的功能	(87)
一、酶原激活的本质是形成酶的活性中心	(63)	第三节 糖脂	(88)
二、酶的共价修饰与级联效应	(64)	一、鞘糖脂	(88)
三、别构酶与别构效应	(65)	二、糖脂的功能	(90)
		三、糖脂与疾病	(90)
		第四节 细胞外基质成分	(91)
		一、胶原	(91)
		二、纤连蛋白	(93)
		三、层黏连蛋白	(94)

第二篇 物质代谢与调节

第5章 糖代谢	(96)	二、有氧氧化的代谢调节适应了机体对能 量的需要	(108)
第一节 概述	(97)	三、糖的有氧氧化的最主要生理意义是为 机体提供能量	(109)
一、糖在体内具有以氧化供能为主的多种 生理功能	(97)	四、糖的有氧氧化和糖酵解之间相互调节	(110)
二、糖的消化、吸收主要在小肠中进行	(97)	第四节 磷酸戊糖途径	(110)
第二节 糖的无氧分解	(98)	一、磷酸戊糖途径的反应过程分为氧化和 非氧化两个阶段	(110)
一、糖的无氧分解过程分为糖酵解途径和乳 酸生成两个阶段	(99)	二、磷酸戊糖途径的重要生理意义在于生 成5-磷酸核糖和 $\text{NADPH} + \text{H}^+$	(112)
二、糖的无氧分解以不需氧、产能少为主 要反应特点	(102)	第五节 糖的其他代谢途径	(113)
三、对糖酵解的调节通过影响三个关键酶 的含量与活性而实现	(102)	一、糖醛酸代谢途径可生成葡萄糖醛酸	(113)
四、糖的无氧分解的主要生理意义是在机 体相对缺氧时快速提供能量	(103)	二、其他单糖通过转变为磷酸己糖后进入 葡萄糖的代谢途径	(113)
第三节 糖的有氧氧化	(104)	第六节 糖异生	(113)
一、有氧氧化的反应过程包括糖酵解途径、 丙酮酸氧化脱羧、三羧酸循环和氧化 磷酸化	(104)	一、糖异生途径基本上是糖酵解的逆过程, 但需越过三个“能障”反应	(114)

二、糖异生途径中的四个关键酶是主要调节节点	(116)	一、磷脂是含有磷酸的脂类	(159)
三、糖异生最主要的生理意义在于饥饿时,维持血糖浓度恒定	(116)	二、甘油磷脂的合成与分解	(160)
第七节 糖原的合成与分解	(117)	三、鞘磷脂的合成与分解	(162)
一、糖原的合成代谢主要在肝脏和肌肉组织中进行	(117)	第四节 胆固醇代谢	(163)
二、肝糖原的分解产物主要用于补充血糖	(119)	一、胆固醇是机体重要的组成成分	(163)
三、糖原合成与分解的主要生理意义是维持血糖浓度相对恒定	(120)	二、胆固醇的合成与转化	(165)
四、糖原合成和分解代谢的调节	(120)	第五节 血浆脂蛋白代谢	(167)
第八节 血糖的调节及糖代谢障碍	(122)	一、血浆中脂类统称血脂	(167)
一、血糖的来源和去路保持动态平衡	(122)	二、血脂以血浆脂蛋白形式运输及代谢	(168)
二、血糖浓度主要受到激素的调节	(122)	三、不同来源脂蛋白功能和代谢各异	(171)
三、糖代谢障碍导致血糖水平紊乱	(123)	第8章 氨基酸代谢	(177)
第6章 生物氧化	(126)	第一节 蛋白质的生理功能和营养价值	(177)
第一节 生物氧化概述	(126)	一、体内蛋白质具有重要的生理功能	(177)
一、氧化反应类型有脱电子、脱氢和加氧	(126)	二、蛋白质的营养价值与营养必需氨基酸的种类、数量和比例有关	(178)
二、生物氧化的酶以不需氧脱氢酶最常见	(127)	第二节 体内氨基酸的来源	(179)
第二节 线粒体氧化体系	(129)	一、食物蛋白质的消化、吸收和腐败	(179)
一、代谢物脱氢经呼吸链传递给氧生成水	(129)	二、体内蛋白质的降解是体内氨基酸另一重要来源	(183)
二、氧化磷酸化是电子经呼吸链传递产生的能量与ADP磷酸化偶联的过程	(134)	三、体内自身合成营养非必需氨基酸	(186)
三、能量的生成、利用、储存是以ATP为中心	(137)	四、体内氨基酸代谢库由外源性和内源性氨基酸组成	(188)
四、线粒体内膜对物质的转运具有选择性	(140)	第三节 氨基酸的分解代谢	(189)
第三节 线粒体外氧化体系	(141)	一、氨基酸脱氨的方式有转氨、氧化脱氨和联合脱氨	(189)
一、微粒体中的细胞色素P ₄₅₀ 单加氧酶使底物羟基化	(141)	二、氨基酸脱下的氨有毒,需要安全转运和解毒	(192)
二、过氧化物酶体中的氧化体系可分解过氧化氢	(142)	三、氨基酸脱氨后的 α -酮酸进行转变或分解	(197)
三、超氧化物歧化酶可清除超氧阴离子	(143)	第四节 氨基酸的分类代谢	(198)
第7章 脂类代谢	(144)	一、氨基酸的脱羧基作用产生特殊的胺类物质	(198)
第一节 脂类概述	(144)	二、体内有些氨基酸分解代谢产生一碳单位	(200)
一、脂类包括脂肪、类脂及其衍生物	(144)	三、含硫氨基酸的代谢相互联系且有差别	(201)
二、可变脂和固定脂在人体的分布	(145)	四、肌酸和磷酸肌酸的代谢	(204)
三、膳食中的脂类经小肠吸收	(145)	五、芳香族氨基酸代谢可转变成重要的神经递质	(204)
四、脂类具有重要的生理功能	(147)	六、支链氨基酸分解代谢途径相似	(206)
第二节 脂肪代谢	(147)	第9章 核苷酸代谢	(208)
一、脂肪的分解代谢产生大量ATP供机体需要	(147)	第一节 嘌呤核苷酸的代谢	(208)
二、脂肪由脂肪酸和甘油磷酸合成	(152)	一、嘌呤核苷酸的合成代谢包括从头合成与补救合成两种途径	(208)
第三节 磷脂代谢	(159)	二、嘌呤碱基最终被降解为尿酸	(213)
		第二节 嘧啶核苷酸的代谢	(214)

一、嘧啶核苷酸的合成代谢包括从头合成与补救合成两种途径	(214)	六、脂肪组织是合成和储存脂肪的重要组织	(230)
二、嘧啶核苷酸的分解代谢	(216)	七、成熟红细胞高效运氧,自身却不耗氧	(230)
第三节 脱氧核糖核苷酸的生成	(217)	第 11 章 血液生物化学	(231)
一、NDP 还原为 dNDP	(217)	第一节 血液的化学成分	(231)
二、脱氧胸苷酸的生成	(217)	一、血液中水和电解质含量的相对稳定是内环境稳定的基础	(232)
第四节 核苷三磷酸的生成	(218)	二、血浆蛋白质种类很多除各具特定专一的功能外还有几项共同的非专一的功能	(232)
一、ATP 的生成	(218)	三、血液中的非蛋白含氮化合物大多数是蛋白质和核酸的分解代谢终产物	(235)
二、(d)NMP 磷酸化为 (d)NDP	(218)	四、气体和其他有机化合物	(236)
三、(d)NDP 磷酸化为 (d)NTP	(219)	第二节 红细胞代谢	(236)
第五节 核苷酸抗代谢物	(219)	一、血红素合成的原料是甘氨酸,琥珀酰 CoA 和铁等简单小分子物质	(236)
一、嘌呤核苷酸抗代谢物	(219)	二、成熟红细胞中保留的代谢通路主要有糖酵解磷酸戊糖通路和 2,3-BPG 支路	(241)
二、嘧啶核苷酸抗代谢物	(220)	第三节 血红蛋白的结构和功能	(243)
第 10 章 物质代谢的联系与调节	(221)	一、血红蛋白是由珠蛋白和辅基血红素结合构成	(243)
第一节 物质代谢的特点	(221)	二、血红蛋白特定的结构表达特定的生理功能	(245)
一、体内各种物质代谢相互联系形成一个整体	(221)	第 12 章 肝胆生物化学	(250)
二、物质代谢过程合理有序进行	(221)	第一节 肝脏的解剖结构特点及其生物化学功能	(250)
三、代谢反应离不开酶的催化作用并受到精细调节	(222)	一、肝的结构组成是其执行生理功能的物质基础	(250)
四、ATP 是机体能量储存和消耗的共同形式	(223)	二、肝脏是机体物质代谢的中心和枢纽	(251)
五、NADPH 提供合成代谢所需的还原当量	(223)	第二节 肝的生物转化作用	(252)
第二节 物质代谢的相互联系	(223)	一、生物转化的主要作用是解除毒性、保护机体	(252)
一、三大营养物在能量代谢上相互联系相互制约	(223)	二、生物转化包括两相反应	(253)
二、三大营养物代谢通过中间代谢物而相互联系	(224)	三、生物转化具有连续性、多样性、解毒和致毒性的特点	(257)
第三节 物质代谢的调节方式	(225)	四、多种因素影响调节生物转化作用	(258)
一、细胞水平的代谢调节主要调节关键酶的活性	(225)	第三节 胆汁酸的代谢	(260)
二、激素水平的代谢调节通过激素作用特异受体调节代谢过程	(227)	一、胆汁是肝细胞分泌液	(260)
三、整体水平的代谢调节通过神经系统及神经-体液途径整体调节体内物质代谢	(227)	二、胆汁酸按其来源分为初级和次级胆汁酸	(260)
第四节 组织、器官的代谢特点及相互联系	(228)	三、胆汁酸代谢及其肠肝循环	(260)
一、肝是人体物质代谢的中心和枢纽	(229)	第四节 胆色素代谢与黄疸	(264)
二、脑主要利用葡萄糖供能	(229)	一、血红素等铁卟啉化合物的分解生成胆红素	(264)
三、肌肉主要氧化脂肪酸,剧烈运动产生大量乳酸	(229)		
四、肾是可进行糖异生和生成酮体的器官	(229)		
五、心肌可利用多种能源物质并以有氧氧化为主	(230)		

- 二、血液中的胆红素与清蛋白结合运输…… (265)
- 三、胆红素在肝中转变为结合胆红素并分泌入胆小管 …… (266)
- 四、结合胆红素在肠道内转换为胆素原和胆素 …… (267)
- 五、血液胆红素含量增高可引起黄疸 …… (269)

第三篇 生命信息的传递与调控

- 第13章 DNA的生物合成** …… (272)
- 第一节 DNA复制的基本特征 …… (273)
- 一、DNA复制是半保留复制 …… (273)
- 二、DNA复制是由5'→3'方向进行的半不连续复制 …… (274)
- 三、DNA复制是由复制起始点向两个方向延伸的双向复制 …… (275)
- 第二节 DNA复制需要众多酶和蛋白质因子的参与 …… (277)
- 一、解螺旋酶解开DNA双链 …… (277)
- 二、DNA拓扑异构酶解除DNA的扭结现象 …… (277)
- 三、单链DNA结合蛋白稳定单链的DNA模板 …… (278)
- 四、引物酶在模板指导下催化引物RNA的合成 …… (278)
- 五、DNA聚合酶催化脱氧核苷酸的聚合反应,保证复制的保真性 …… (278)
- 六、DNA连接酶接合DNA双链中的单链缺口 …… (281)
- 第三节 DNA复制的过程 …… (281)
- 一、原核生物的DNA复制过程 …… (281)
- 二、真核生物的DNA复制过程 …… (284)
- 第四节 DNA损伤与修复 …… (286)
- 一、多种因素可诱发DNA损伤 …… (286)
- 二、DNA损伤可引起基因突变 …… (287)
- 三、DNA损伤的修复 …… (288)
- 第五节 RNA指导DNA的合成——逆转录 …… (291)
- 第14章 RNA的生物合成** …… (292)
- 第一节 转录体系主要由RNA聚合酶和作为转录模板的DNA构成 …… (293)
- 一、RNA聚合酶催化RNA的生物合成 …… (293)
- 二、DNA作为转录模板指导RNA的合成 …… (294)
- 第二节 转录过程 …… (298)
- 一、原核生物的RNA聚合酶通过 σ 亚基结合启动子启动转录 …… (298)
- 二、真核生物的转录由多种蛋白因子共同作用来调节 …… (300)
- 第三节 RNA的转录后加工 …… (302)
- 一、原核生物中RNA的加工一般只限于rRNA和tRNA …… (303)
- 二、真核生物中RNA具有多种加工方式 …… (304)
- 第四节 RNA指导RNA的合成称为RNA的复制 …… (308)
- 第15章 蛋白质生物合成** …… (311)
- 第一节 蛋白质生物合成体系 …… (312)
- 一、mRNA是蛋白质合成的直接模板 …… (312)
- 二、tRNA是接合器和氨基酸的转运工具 …… (313)
- 三、核糖体是多肽链合成的场所 …… (315)
- 第二节 蛋白质生物合成过程 …… (315)
- 一、氨基酰-tRNA合成酶催化氨基酸的活化 …… (316)
- 二、原核细胞的核糖体循环可分为起始、延长和终止三阶段 …… (317)
- 三、真核细胞与原核细胞蛋白质生物合成的异同 …… (320)
- 第三节 翻译后加工 …… (323)
- 一、一级产物的修饰涉及共价修饰、水解修饰、肽段切除等 …… (323)
- 二、高级结构的修饰包括新生肽链的折叠、亚基聚合和辅基连接等 …… (325)
- 三、蛋白质合成的靶向输送依赖信号肽引导定位 …… (326)
- 第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制 …… (327)
- 一、部分抗生素通过干扰蛋白质的生物合成达到杀菌效果 …… (327)
- 二、细菌毒素与植物毒素是能抑制蛋白质合成的天然蛋白质 …… (328)
- 三、干扰素通过抑制病毒蛋白质的生物合成和促进病毒RNA的降解发挥作用 …… (328)
- 第16章 基因表达调控** …… (330)
- 第一节 基因表达调控的基本原理及其生物学意义 …… (330)
- 一、基因表达调控的相关概念 …… (330)
- 二、基因表达调控的基本规律 …… (332)
- 三、基因表达调控的生物学意义 …… (334)

第二节 原核生物基因表达调控	(334)	第一节 细胞增殖及其调控	(368)
一、原核生物基因转录调控的规律	(335)	一、细胞增殖是通过细胞周期实现的	(368)
二、细菌的操纵子调控模式	(335)	二、细胞周期受到精密的调控	(369)
三、原核生物翻译水平的基因表达调控	(337)	三、细胞周期调控系统与肿瘤发生的关系	(371)
第三节 真核生物基因表达调控	(337)	第二节 细胞分化	(371)
一、真核基因组具有独特的结构特征	(338)	一、分化细胞的特征	(371)
二、真核生物基因转录水平调控	(341)	二、基因差别表达是细胞分化的基础	(372)
三、真核生物基因翻译水平调控	(345)	三、细胞分化受到高度精密调控	(373)
第 17 章 细胞信号转导	(348)	第三节 细胞凋亡	(374)
第一节 细胞信号和受体	(348)	一、细胞凋亡是重要的生命过程	(374)
一、细胞间有三类通讯类型	(348)	二、细胞凋亡的主要途径	(375)
二、在细胞间和胞内传递信息的化学信号	(348)	第四节 生长因子	(378)
三、细胞分泌化学信号的四种作用方式	(349)	一、生长因子	(378)
四、受体介导细胞外信号传递入胞内	(349)	二、生长因子受体将生长因子信号导入胞	(379)
第二节 跨膜信号转导及其下游胞内信号	(351)	内产生生物学效应	(379)
一、G 蛋白偶联型受体的信号转导	(351)	三、生长因子与其受体的作用机制	(379)
二、膜离子通道型受体介导化学信号与电	(355)	第五节 癌基因与抑癌基因	(379)
三、催化型受体和酶偶联型受体的信号	(357)	一、癌基因	(379)
第三节 细胞核内信号转导	(362)	二、抑癌基因	(383)
一、细胞核受体介导脂溶性信号分子信号	(362)	第 19 章 基因组学与后基因组学	(386)
二、胞质信号分子通过转录因子调控基因	(362)	第一节 基因组学	(386)
三、细胞周期调控的信号转导	(363)	一、基因组与基因组学的概念	(386)
第四节 细胞信号转导网络	(363)	二、人类基因组计划(HGP)是 20 世纪自	(387)
一、信号转导通路是网络状结构	(363)	三、基因组学的研究内容	(391)
二、信号转导网络的分子基础	(364)	第二节 后基因组学	(392)
三、蛋白质可逆磷酸化是信号转导通路的	(365)	一、转录物组学	(393)
第五节 细胞信号转导与医学	(366)	二、蛋白质组学	(393)
一、细胞增殖调控信号紊乱与肿瘤	(366)	三、代谢组学	(397)
二、Ca ²⁺ 超载介导缺血性神经元损伤	(366)	四、糖组学	(398)
三、细胞信号转导与神经退行性疾病	(367)	五、免疫组学	(398)
第 18 章 细胞增殖、分化与凋亡的分子基础	(368)	第三节 后基因组学时代生命科学的发展与	(398)
		趋势	(398)
		一、基因组学研究的进一步发展	(399)
		二、与基因组学相关的其他学科不断产生	(399)
		三、基因组与后基因组研究将引发医学	(399)
		革命	(399)

第四篇 分子生物学技术与应用

第 20 章 常用分子生物学技术	(401)	四、定量 PCR	(404)
第一节 PCR 技术	(402)	五、PCR 技术的应用	(407)
一、PCR 技术的诞生	(402)	第二节 分子杂交与印迹技术	(408)
二、PCR 的基本原理	(402)	一、分子杂交与印迹技术简介	(408)
三、常见的 PCR 衍生技术	(403)	二、探针的种类及其制备	(410)

三、常用的分子杂交与印迹技术	(411)	五、重组体的筛选与鉴定	(439)
第三节 DNA 测序技术	(415)	第四节 克隆基因的表达	(441)
一、双脱氧链末端终止法	(415)	一、原核生物表达系统	(441)
二、化学降解法	(416)	二、真核生物表达系统	(442)
三、新型的 DNA 测序技术	(416)	第五节 基因工程的下游技术	(443)
第四节 生物芯片技术	(417)	一、基因工程菌的发酵	(443)
一、基因芯片	(417)	二、目的蛋白的分离纯化	(443)
二、蛋白质芯片	(418)	三、目的蛋白的分析鉴定	(445)
第五节 生物大分子相互作用研究技术 ..	(418)	第六节 基因工程技术对推动医学和生命科	
一、蛋白质与蛋白质相互作用研究技术 ..	(418)	学的发展具有重要意义	(445)
二、蛋白质与核酸相互作用研究技术 ..	(420)	一、DNA 重组技术促进了人类对遗传信	
第六节 基因沉默技术	(421)	息的认识	(445)
一、反义寡核苷酸技术和核酶技术	(421)	二、采用基因工程技术生产药物与疫苗 ..	(446)
二、RNA 干扰技术	(422)	三、利用基因工程技术制造转基因动物和	
第七节 转基因技术与基因敲除技术	(425)	植物	(447)
一、转基因技术与转基因动物	(425)	四、运用 DNA 重组技术进行基因诊断与	
二、基因靶向与基因敲除或基因敲入动物		基因治疗	(448)
.....	(426)	第 22 章 基因诊断与基因治疗	(449)
三、转基因技术与基因敲除技术的应用 ..	(427)	第一节 基因诊断	(450)
第 21 章 基因工程	(429)	一、基因诊断的概念和特点	(450)
第一节 基因克隆的工具酶	(430)	二、基因诊断的内容与基本策略	(450)
一、限制性核酸内切酶	(430)	三、基因诊断的基本步骤	(451)
二、其他工具酶	(431)	四、基因诊断常用的技术方法	(452)
第二节 基因克隆的载体	(432)	五、基因诊断的应用	(454)
一、克隆载体	(432)	第二节 基因治疗	(456)
二、表达载体	(434)	一、基因治疗的概念与分类	(457)
第三节 基因克隆的一般过程	(436)	二、基因治疗的总体策略	(458)
一、目的基因的获取	(436)	三、基因治疗的基本程序	(459)
二、选择与制备合适的基因载体	(436)	四、基因治疗的应用现状	(461)
三、目的基因与载体的连接	(437)	五、基因治疗面临的问题与展望	(463)
四、重组 DNA 导入宿主细胞进行扩增 ..	(438)		
主要参考资料	(465)		
英中名词对照索引	(466)		

绪 论

· 生物化学(biochemistry)是一门在分子水平上研究生命现象的科学,它主要应用化学原理和方法来探讨生命的奥秘和本质,着眼于搞清组成生物体物质的分子结构和功能,维持生命活动的各种化学变化及其与生理机能的联系。分子生物学(molecular biology)是从生物化学、生物物理学、遗传学、微生物学等多种学科经过相互杂交、相互渗透而生长出来的, Jacques Monod 给分子生物学下的简短定义是:“分子生物学的新意是认识到生物体的基本性质可以用其大分子结构来解释。”分子生物学主要是以核酸和蛋白质等生物大分子的结构及其在遗传信息传递和细胞信号转导过程中的作用为研究对象。因此,分子生物学与生物化学的密切关系是不言而喻的,从广义的角度来看,分子生物学是生物化学的重要组成部分。

生物化学研究的对象是所有的生命形式,包括动物、植物、昆虫、微生物等,人体是生物化学研究的重要对象。生物化学对医药学的发展起着重要的促进作用。生物化学在医药院校是一门重要的专业基础理论课。

第一节 生物化学与分子生物学发展简史

人类对生物体化学现象的研究,已经有两百余年的历史。19~20世纪之交,正是化学突飞猛进的发展时期。从19世纪道尔顿等人的“原子—分子论”到门捷雷夫“元素周期律”的发现,从卢瑟福(E. Rutheford)原子结构的“行星模型”到薛定谔(E. Schrodinger)和海森伯(W. K. Heisenberg)“量子力学”的创立,加上热力学、动力学及分析化学等快速发展,已构成较为完整的化学理论体系,足以使致力于研究生命科学的科学家能运用化学原理和技术在分子水平上开展对生物体的研究,用化学的语言来描述生命活动过程。于是,在生命科学的范畴中,生物化学这门新兴学科应运崛起,Neuberg 1903年首次使用“生物化学”这个词。

一、蛋白质是生命的主要基础物质

一个多世纪以来,致力于研究生物化学的科学家用了前半个世纪的精力明确了很多关于生命体物质组成,物质的结构与功能,物质在体内的代谢过程及代谢多酶体系等重大问题。首先要提到的是 Emil Fisher 于1902~1907年证明蛋白质是由L- α 氨基酸缩合成的多肽,进入蛋白质分子结构的这类氨基酸共有20种。20世纪10~30年代发现了许多已知功能的蛋白质,其中很多是酶。1926年,Sumner第一次提纯和结晶出尿素酶,继而有学者结晶出胰蛋白酶、胃蛋白酶、黄酶、细胞色素c等,证明酶的本质都是蛋白质。随后陆续发现生命的许多基本活动,如物质代谢、能量代谢、消化、呼吸、运动等都与酶和蛋白质相联系,可以用提纯的酶或蛋白质在体外实验中重复出来。在此期间,很多生物学家已逐渐认识到,要了解细胞功能的方方面面,就必须从生物分子着手进行研究,要进入构成细胞的分子世界,这样才能揭示生命的本质,这在很大程度上消除了生命的神秘色彩。

1953年,Sanger完成了胰岛素的氨基酸全序列分析,这是确定氨基酸顺序的第一个蛋白质,有两条多肽链组成:A链有21个氨基酸,B链有30个氨基酸,两条多肽链通过两个二硫键连接起来。Sanger的工作还开辟了作较长的多肽链顺序分析的途径。不久有两个研究团体各自报道了垂体前叶分泌的一种激素——促肾上腺皮质激素的氨基酸顺序,由含39个氨基酸的单一肽链组成。几年以后S. More和W. Stein完成了第一个酶蛋白核糖核酸酶的顺序分析,这是一条有124个氨基酸的肽链,链内有四个二硫键。同时 Anfinsen 对核糖核酸酶也独立地作了重要的研究,首次证明核糖核酸酶的氨基酸顺序能决定天然酶分子的构象,而酶分子的自然构象对表达酶活性是必要的。由于结晶X线衍射分析技术的发展,在1950年Pauling和Corey提出了 α -角蛋白的 α -螺旋结构模型。所以在这阶段对蛋白质一级结构和空间结构以及蛋白质在生命活动中的重要性都有了相当认识,也逐步确定了蛋白质是生命的主要基础物质的认识。

二、物质代谢通路图的描绘

自从 Schoenheimer 及 Rittenberg 开展同位素示踪技术(1935)并以同位素标记代谢物进行示踪实验以后,使得作为营养素或能源物质的三大物质在细胞内代谢变化及能量转换的研究有了迅速发展。在获得丰富翔实资料的基础上,已弄清各代谢物多酶反应体系及各代谢途径及其相互联系,构成了一幅较为完整的代谢通路图。这个图是由 Krebs 1937 年提出的,以三羧酸循环为核心,汇集葡萄糖、脂肪酸氧化分解产生的乙酰辅酶 A 和蛋白质的氨基酸分解产生的 α -酮酸,经周而复始的循环使其彻底氧化生成 CO_2 ,并与氧化磷酸化联合使氢氧化生成 H_2O ,同时产生高能磷酸化合物三磷酸腺苷。Kenned 和 Lehninger 在 1948~1950 年先后证明:三羧酸循环、脂肪酸 β 氧化和氧化磷酸化等代谢通路都是在线粒体内进行的,进一步发现,不同多酶体系(分解与合成)所构成的代谢通路是在亚细胞间隔分布的,并认为这是代谢调节的一种方式。

三、生物遗传的物质基础是核酸

虽然在 19 世纪 70 年代 F. Miescher 就发现了核酸,但是在此后的半个多世纪中并未引起重视,相当一段时期总是把蛋白质和酶作为研究的重点,有一大部分学者主张蛋白质(包括酶)是携带遗传信息的分子,阻碍了人们对核酸是遗传物质的深入研究。美国科学家(俄裔)Levene 在 20 世纪之初就采用化学方法研究核酸,贡献颇多,他的研究成果是确认核酸中有两种戊糖,确认自然界有 DNA 和 RNA 两类核酸,阐明了核苷酸的组成以及核苷酸之间以酯键连接等。但由于当时对核苷酸和碱基的定量分析不够精确,得出 DNA 中 A、G、C、T 含量是大致相等的结果,因而曾长期认为 DNA 结构只是“四核苷酸”为单位重复聚合成的分子,不具有多样性,其可能载运的信息量是很有限的。20 世纪 40 年代以后,实验的事实使人们对核酸的功能和结构两方面的认识都有了长足的进步。1944 年, Avery 等证明了肺炎球菌转化因子是 DNA;1952 年, Hershey 和 Chase 分别用 ^{35}S 和 ^{32}P 分别标记 T_2 噬菌体的外壳蛋白和核酸芯子,让该噬菌体感染大肠埃希菌,然后将被感染菌破碎并离心分离,检测放射性元素的种类与分布,得出了是 DNA 进入菌体而外壳蛋白则留于菌体外边的结论,进一步证明了遗传物质是 DNA 而不是蛋白质。1948~1953 年, Chargaff 运用紫外分光光度法结合纸层析技术对多种生物的 DNA 做碱基和核苷酸的定量分析,积累了大量数据,按照摩尔百分数计算,提出了 DNA 分子碱基组成 $\text{A} = \text{T}$ 、 $\text{G} = \text{C}$ 、 $\text{A} + \text{G} = \text{T} + \text{C}$ (嘌呤核苷酸总数等于嘧啶核苷酸总数)的 Chargaff 法则,但 $\text{A} + \text{T}$ 和 $\text{G} + \text{C}$ 的比值在不同物种是不同的,且几乎没有等于 1 的情况,这才彻底否定了 Levene 的“四核苷酸假说”,为碱基配对的 DNA 结构认识打下了基础。生物学家 Watson 利用已知的 Chargaff 法则及参考 Wilkins 和 Franklin 等人拍得的 DNA X 射线衍射图,与物理学家 Crick 合作终于创建了 DNA 双螺旋结构模型。Watson 和 Crick 在 1953 年发表在 *Nature* 杂志上短短只有一页的论文,是生物化学发展进入分子生物学时期的重要标志。DNA 双螺旋结构发现的重要意义在于确立了核酸作为信息分子的结构基础,提出了碱基配对是 DNA 复制,遗传信息传递的基本方式,从而最后确定了核酸是遗传的物质基础,为认识核酸与蛋白质的关系及其在生命活动中的作用打下了最重要的基础。

四、遗传信息传递中心法则的建立

在发现 DNA 双螺旋结构同时, Watson 和 Crick 就提出 DNA 复制的可能模型。其后在 1956 年 Kornberg 首先发现 DNA 聚合酶,1958 年 Meselson 和 Stahl 用 ^{15}N 标记和超速离心分离实验为 DNA 半保留复制提供了证据,1968 年 Okazaki(冈崎)提出 DNA 不连续复制模型,1992 年证实了 DNA 复制开始需要 RNA 作为引物,70 年代初发现 DNA 拓扑异构酶,并对真核 DNA 聚合酶特性做了分析研究,这些都逐步完善了 DNA 复制机制的认识。

在研究 DNA 复制将遗传信息传递给子代的同时, Jacob 和 Monod 提出了在表达过程中有新 RNA 合成的假设, RNA 在遗传信息传递到蛋白质过程中起着中介作用。1958 年, Weiss 和 Hurwitz 等发现依赖 DNA 的 RNA 聚合酶,1961 年 Spiegelman 证明在转录中有 DNA-RNA 杂合双链的存在,证明 mRNA 与 DNA 序列互补,于是,转录后解开的 RNA 分子就转录了 DNA 碱基序列信息,逐步阐明了 RNA 转录合成的机制。

RNA 的序列信息又是如何与氨基酸结合成肽链的序列信息相对应? 当时 Crick 提出二者之间有——“转接器”存在的设想,1957 年 Hoagland、Zamecnik 及 Stephenson 等分离出 tRNA,并对它们在合成蛋白质过程中转

运氨基酸起转接器的功能提出了假设,1961年 Brenner 及 Gross 等观察到在蛋白质合成过程中 mRNA 与核糖体的结合,1965年 Holley 首先测出了酵母丙氨酸 tRNA 的一级结构,特别是在 20 世纪 60 年代 Nirenberg、Leder、Ochoa 以及 Khorana 等的共同努力,由于 Nirenberg 构思巧妙的实验设计,加之 Khorana 发明的 RNA 合成法,相继合成 $(UG)_n$ 、 $(GUA)_n$ 和 $(AGUC)_n$ 等大量聚合物进行密码解读,于较短的时间内破译了 RNA 上编码合成蛋白质的遗传密码,制成了三联体密码表,随后研究表明,这套遗传密码在生物界具有通用性,从而认识了蛋白质翻译合成的基本过程。至此,DNA—RNA 碱基序列信息—肽链的氨基酸序列信息—蛋白质(或酶)的功能信息传递的中心法则理论体系得以确立,表现型(phenotype)从基因型(genotype)的表达实质上就是将 DNA 的核苷酸序列翻译成蛋白质的氨基酸序列。1970年,Temin 和 Baltimore 又同时从鸡肉瘤病毒颗粒中发现依赖 RNA 合成 DNA 的逆转录酶,进一步补充和完善了遗传信息传递的中心法则。

五、基因工程技术的发展

分子生物学理论与技术的发展和积累使得基因工程技术的出现成为必然。1967年 Weiss 发现了 T4 DNA 连接酶,1970年 Smith 发现了限制性核酸内切酶,Temin 发现了逆转录酶,从而为基因工程从理论走向实践提供了有力的工具;1972年 Berg 等将 SV40 病毒 DNA 与噬菌体 P22 DNA 在体外重组成功,诞生了第一个重组 DNA 分子;1973年, Cohen 等在体外将酶切的 DNA 分子与质粒连接,构建出了含有抗生素抗性基因的重组质粒分子并导入大肠埃希菌,该重组质粒得以稳定复制,并赋予受体细胞相应的抗生素抗性,至此宣告了基因工程的诞生。至 1976 年,相关科学家完成了重组 DNA 相关的载体与受体细胞的安全性改造。

基因工程技术的出现和成熟最终导致了基因工程产业的诞生和发展。1977年, Boyer 等成功地在大肠埃希菌中表达了人工合成的生长抑素基因(14 肽);1978年 Itakura 等在大肠埃希菌中成功表达人生长激素基因(191 肽);1979年美国基因技术公司开发出利用大肠埃希菌合成重组人胰岛素的先进生产工艺,从而揭开了基因工程产业化的序幕。至今我国已有人干扰素、人白介素 2、人集落刺激因子、重组人乙型肝炎疫苗、基因工程幼畜腹泻疫苗等多种基因工程药物和疫苗进入生产或临床试用,世界上还有数百种基因工程药物及其他基因工程产品在研制中,成为当今医药业和农业发展的一个重要的方向。

转基因和基因敲除动植物的成功是人类利用基因工程技术能动地改造生命的结果。1982年, Palmiter 等将克隆的生长激素基因导入小鼠受精卵细胞核内,培育出比普通小鼠大几倍的转基因“硕鼠”;1983年,携带有新霉素抗性基因的重组 Ti 质粒转化植物细胞获得成功,标志着高等植物转基因技术的问世。利用转基因技术,科学家们先后培育出了鼠、兔、牛、羊、猪等转基因动物以及玉米、大豆、油菜、西红柿等转基因植物,从而改良了动植物品种与性状;同时,利用转基因和基因敲除动物建立了高血压、糖尿病、肿瘤等多种疾病动物模型,并利用转基因动植物进行药物、疫苗生产,获取移植器官等。例如,利用乳腺生物反应器技术,荷兰科学家于 1990 年培育出世界上第一头转基因牛,并成功地从牛奶中分泌出乳铁蛋白;英国罗斯林研究所和 PPL 公司于 1991 年培育出转基因羊,并成功地从羊奶中获取了抗胰蛋白酶,这种转基因羊的羊奶每升含有价值高达 6000 美元的蛋白酶。因此,这样的每一个转基因动物就是一个大工厂。1996年, Wilmut 等人利用体细胞克隆技术复制出克隆羊 Dolly(多利),这使得现有的胚胎发育理论受到挑战。

基因诊断与基因治疗是基因工程用于医学领域的另一重要方面。基因诊断是利用分子生物学技术,从 DNA/RNA 水平检测分析基因的存在和结构、变异和表达状态,从而对疾病做出诊断的方法。目前基因诊断已广泛应用于遗传病、肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等,除在早期诊断、预测预后中发挥作用外,在判断个体疾病易感性、器官移植组织配型和法医学等方面均发挥着重要作用。在我国用作基因诊断的试剂盒已逾百种之多。基因治疗是指将某种遗传物质转移到患者细胞内,使其在体内表达并发挥作用,从而达到治疗疾病的一种方法。1990年,美国政府首次批准对一名因腺苷脱氨酶基因缺陷而患有重度联合免疫缺陷症的儿童进行基因治疗,从而开创了分子医学的新纪元。1991年,我国首例 B 型血友病的基因治疗临床实验获得了成功。目前,p53 等基因治疗方案也已在我国进入临床。基因诊断和基因治疗仍在不断发展和完善之中。

基因工程的飞速发展得益于许多分子生物学新技术的不断涌现。例如核酸的化学合成从手工发展到全自动合成;1977年 Sanger, Maxam 和 Gilbert 先后发明了三种测定 DNA 序列的快速方法,20 世纪 90 年代全自动核酸序列测定仪问世,1985年 Mullis 发明了聚合酶链式反应(PCR),可将特定的核酸序列扩增,这一技术以其高灵敏度和特异性被广泛应用于基因诊断和重组 DNA 研究的各个领域。特别值得一提的是,DNA 测序技术已经从第一代自动激光荧光 DNA 测序技术发展到目前的第三代基于纳米孔的单分子读取技术,相信,随着

DNA 测序技术的不断创新和发展,千美元(乃至百美元)基因组的目标将变得更加现实,快速、廉价的测序能力将使得基因诊断变得更加容易,进而使得基于每个人基因图谱的个体化医疗成为可能。

六、基因组研究的发展

目前分子生物学已经从研究单个基因发展到研究生物整个基因组的结构与功能,即在“组学”水平上对基因的结构和功能进行研究。这首先得益于分子生物学技术,尤其是 DNA 测序技术的建立和发展。1977 年,Sanger 测定了 ϕ X174-DNA 全部 5376 个核苷酸的序列;1978 年,Fiers 等测出 SV-40 DNA 全部 5224 对碱基序列;20 世纪 80 年代 λ 噬菌体 DNA 全部 48502 碱基对序列全部测出;一些小的病毒如乙型肝炎病毒、艾滋病毒等基因组的全序列也陆续被测定;1996 年年底,许多科学家共同努力测出了大肠埃希菌基因组 DNA 的全部序列 4×10^6 碱基对,测出一个生物基因组碱基的全序列无疑对认识这一生物体的基因结构及其功能有极大的意义。1986 年,美国学者提出了人类基因组计划(human genome project, HGP)研究的设想。该项研究很快为各国科学家和各国政府所重视,攻克基因组结构的工作由世界各国合作展开,这是生命科学领域有史以来全球性最庞大的研究计划,我国的科学家也参加了这项工作。这项工作已在 2001 年提前完成,测出了 23 条染色体上人类基因组全部 DNA 3×10^9 碱基对的全部序列,绘制出了人类基因组精确图谱。人类基因组计划启动,实施和完成促进了基因组学的形成和发展。基因组学的研究应该包括三方面的内容:以全基因组测序为目标的结构基因组学(structural genomics)和以基因功能鉴定为目标的功能基因组学(functional genomics)及以比较研究不同生物、不同物种之间在基因组结构和功能方面的亲缘关系及其内在联系为目标的比较基因组学(comparative genomics)。

基因组学研究随着人类及一些重要模式生物基因组全序列测定的完成,已经由结构基因组学阶段发展到功能基因组学阶段,基因组学成为当今最为活跃、最有影响的前沿学科。以结构基因组学的研究成果为基础,功能基因组学中各学科因其原理不同及其关键技术的特点和优势,具有各自的应用范畴和发展趋势。功能基因组学不断渗透到现代科学的各领域,促成了适用于不同研究目的新兴学科和一系列“组学”的诞生。在此基础上,后基因组计划将进一步深入研究各种基因的功能与调节,这些研究结果必将进一步加深人们对生命本质的认识,也会极大地推动医学/生命科学的发展,即生命科学进入了后基因组时代(post genome era),在学科上又促进了一个新的学科——后基因组学(post genomics)的形成。基因组学和后基因组学实际上是代表了分子生物学或者生命科学的发展方向和水平。

七、细胞信号转导机制的研究

细胞信号转导机制的研究可以追溯到 20 世纪 50 年代。1957 年,Sutherland 发现 cAMP,1965 年提出第二信使学说,是人们认识受体介导的细胞信号转导的第一个里程碑。1977 年,Ross 等用重组实验证实 G 蛋白的存在,将 G 蛋白与腺苷酸环化酶的作用相联系起来,深化了对 G 蛋白偶联信号转导途径的认识。20 世纪 70 年代中期以后,癌基因和抑癌基因的发现,蛋白质酪氨酸激酶的发现及其结构与功能的深入研究,各种受体蛋白基因的克隆和结构功能的研究等,使近 10 余年来细胞信号转导的研究有了很大的进展。目前,对于细胞中的信号转导途径已经有了初步的认识,胞内很多信号通路彼此间相互协同又相互制约,形成高度有序的信号网络。细胞信号转导不但在细胞正常生理活动,基因表达上起重要作用,而且许多疾病的发生与信号转导的异常有关。细胞信号转导的研究可为治疗疾病提供药物作用的靶点。

八、我国科学工作者对近代生物化学与分子生物学的贡献

20 世纪 20 年代后期,我国生物化学家吴宪等在血液化学分析方面创立了血滤液的制备和血糖测定等方法;在蛋白质研究中提出了蛋白质变性学说;在免疫化学方面,首先使用定量分析方法,研究抗原抗体反应的机制。新中国成立后,我国生物化学家取得了不少成果。其中最突出的是人工合成蛋白质首先在我国获得成功,1965 年有生物活性的蛋白质胰岛素,在我国实现了人工全合成,并在 1972 年,用 X 线衍射研究胰岛素结晶结构,所得结果与国外的相比,更为精确。1981 年我国在世界首次人工全合成一个与天然酵母丙氨酸 tRNA 有完全相同组成和结构、具有全部生物活力的 tRNA,这是我国继在世界上首次人工全合成结晶牛胰岛素后,在生命科学史上树起的又一座里程碑。近年来,我国的基因工程,蛋白质工程、人类基因组计划以及新基因的克隆与功能研究等方面均取得了重要成果。

以上简要介绍了生物化学和分子生物学的发展过程,可以看到一个多世纪以来,由于生物学家运用化学理论和实验技术开展对生物体的研究,以及众多的化学家,物理学家投身到生命科学领域,使得生物化学与分子生物学迅速发展,新技术、新成果不断涌现,是生命科学范畴发展最为迅速最具活力的一个前沿领域,推动着整个生命科学的发展。自 20 世纪以来,诺贝尔医学或生理学奖、化学奖授予从事生物化学和分子生物学的科学家的频度越来越高,及至近 20 年来,几乎呈包揽趋势,这个事实本身就足以说明生物化学和分子生物学在生命科学中和在自然科学中的重要地位。

有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔化学奖

1952 年	Archer JP Martin 和 Richard LM Synge	发明分配层析
1957 年	Alexander R. Tood	核苷酸和核苷酸辅酶的研究
1958 年	Frederick Sanger	胰岛素序列测定
1962 年	Max F. Perutz 和 John C. Kendrew	阐明了血红蛋白和肌红蛋白的三维结构
1964 年	Dorothy Crowfoot Hodgkin	用 X 射线技术测定重要生化物质的结构
1970 年	Louis F. Lelloir	糖核苷酸的发现及其在糖类生物合成中的作用
1972 年	Christian B. Anfinsen	核糖核酸酶的研究,提出蛋白质分子氨基酸序列与生物活性,构象间的联系
1975 年	John Warcup Cornforth	酶催化反应的立体化学
1978 年	Peter Mitchell	用化学渗透学说说明生物膜上的能量转换
1980 年	Paul Berg	关于核酸化学,重组 DNA 的研究
	Walter Gilbert 和 Frederick Sanger	测定 DNA 的碱基序列
1982 年	Aaron Klug	开发了结晶学的电子显微镜技术,测定核酸蛋白质复合物的立体结构
1983 年	Henry Taube	电子传递的反应机制,尤其是金属复合体
1984 年	Robert Brucl Merrifield	建立和发展了极简便的蛋白质固相化学合成方法
1988 年	Johann Deisenhofer 等	分析了光合反应中心的三维结构
1989 年	Sidney Altman 和 Thomas R. Cech	发现 RNA 自身具有催化功能
1993 年	Kary B. Mullis	发明聚合酶链反应(PCR)
	Michael Smith	建立 DNA 合成用于定点诱变研究
1997 年	Paul D. Boyer 和 John E. Walker	阐明 ATP 酶促成合成机制
	Jens C. Skou	输送离子的 Na^+ , K^+ ——ATP 酶的发现
2002 年	John B Fenn, Koichi Tanaka 和 Kurt Wathrich	开拓发展了利用核磁共振测定生物大分子三维结构的方法
2003 年	Roderick Mackinnon 和 Peter Agre	在细胞膜水通道及离子通道和机理方面做出的开创性贡献
2004 年	Hershko, Ciechanover 和 Rose	发现了泛素调节的蛋白质降解
2006 年	Roger D. Kornberg	真核转录的分子基础研究
2008 年	Osamu Shimomura, Martin Chalfie, 钱永健	因在发现和研究绿色荧光蛋白方面做出贡献
2009 年	Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Stoitz 和 Ada E. Yonath	对进行蛋白质合成的重要细胞器核糖体结构和功能的研究

有关生物化学与分子生物学研究的诺贝尔生理学或医学奖

1931 年	Warburg	发现呼吸酶的性质和作用方式
1947 年	C. Cori 和 G. Cori	发现糖代谢中的酶促反应
1953 年	Hans A. Krebs	发现三羧酸循环
	Fritz A. Lipmann	发现辅酶 A 及其在中间代谢中的重要性
1955 年	A. H. Theorell	发现氧化酶的性质和作用方式
1958 年	George W. Beadle 和 Edward L. Tatum	发现生物体内的一切生化反应都由基因调控
	Joshua Lederberg	发现细菌中遗传物质的基因重组
1959 年	Severo Ochoa 和 Arthur Kornberg	发现 RNA 和 DNA 生物合成机制
1962 年	Francis H. C. Crick, James D. Watson	发现核酸的分子结构(DNA 双螺旋)与遗传信息的传递