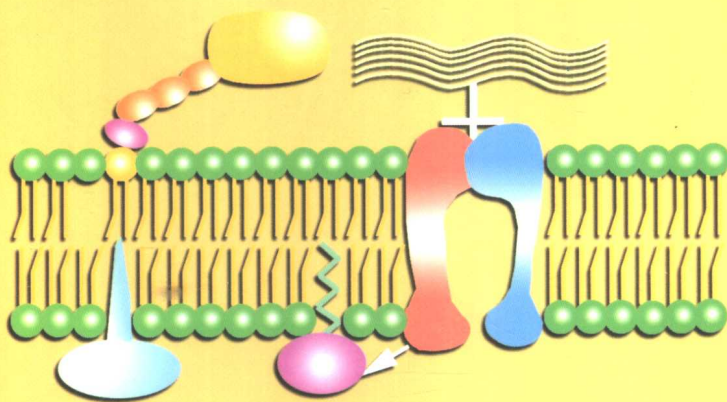



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材·供临床、基础、药学、预防、口腔、
护理、检验、影像、麻醉等专业使用

生物化学与分子生物学

黄诒森 张光毅 主编



 科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校教材

(供临床、基础、药学、预防、口腔、护理、检验、影像、麻醉等专业使用)

生物化学与分子生物学

黄诒森 张光毅 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书为中国科学院教材建设专家委员会规划教材之一,由全国 15 所院校联合编写,全书共 25 章,包括绪论、蛋白质的结构与功能、核酸的结构与功能、酶、维生素与辅酶、糖代谢、脂类代谢、生物氧化、氨基酸代谢、核苷酸代谢、血红素与胆色素代谢、非营养物质的代谢、DNA 的生物合成、RNA 的生物合成、蛋白质生物合成、基因表达调控、基因重组与基因工程、分子生物学常用技术和原理、基因突变、基因诊断与基因治疗、肿瘤相关基因、糖蛋白、蛋白聚糖和细胞外基质、生物膜的结构与功能、细胞信号转导、细胞周期和细胞凋亡。书后附英汉、汉英索引。本书内容新颖、实用性强,可供医学院校医学、口腔、药学、检验专业 5 年制和 7 年制学生使用。

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. —北京:科学出版社, 2003.8

(中国科学院教材建设专家委员会规划教材)

ISBN 7-03-011709-3

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—医药院校—教材 IV. ①Q5②Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 059270 号

责任编辑:吴茵杰 高小琪/责任校对:包志虹

责任印制:刘士平/封面设计:卢秋红

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>

双青印刷厂 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

2003年8月第一次印刷 印张:35

印数:1-7 000 字数:893 000

定价:39.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《生物化学与分子生物学》编者名单

主 编 黄诒森 张光毅

副主编 钱 晖 何凤田 徐 立

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 尧	同济大学基础医学院	武军驻	武汉大学医学院
王武康	江南大学医学院	洪嘉玲	武汉大学医学院
刘 戟	四川大学华西医学中心	赵君庸	西安交通大学医学院
江 渝	第三军医大学	姜旭淦	江苏大学医学技术学院
朱彦雨	川北医学院	徐 立	南通医学院
张光毅	徐州医学院	徐 磊	同济大学基础医学院
吴士良	苏州大学医学院	徐德明	贵阳医学院
何凤田	第三军医大学	钱 晖	江苏大学医学技术学院
李学礼	同济大学基础医学院	钱民章	遵义医学院
陈华绪	川北医学院	袁榴娣	东南大学基础医学院
陈俊杰	四川大学华西医学中心	黄诒森	江苏大学医学技术学院
周迎会	苏州大学医学院	曾昭淳	重庆医科大学
周亚军	南通医学院	廖 飞	重庆医科大学
金淑仪	南通医学院		

前 言

2002年4月科学出版社召开了医学教材交流会,在会上提出了出版一套医学教材的规划,并决定由我们主编《生物化学与分子生物学》。本教材与过去各种版本的《生物化学》教材比较,重点加强了分子生物学有关内容。考虑到部分院校同时招收五年制和七年制医学本科,以及七年制医学本科有扩大招生的趋势,本教材也适合七年制医学专业本科用。有些院校在生物化学课程以后,分子生物学已独立开课,有些院校则还没有,还是只开设生物化学课程,当然近年来已都增加了分子生物学的内容,各院校可根据各自的课程设置情况使用本教材。

参加本教材编写的人员中有几位是从事生物化学教学40年以上、有深厚的学术造诣的老教授,所编写的章节又是他们的专长,他们是在培养博士研究生的繁忙之余完成书稿的。参加本教材编写的中、青年教师,都是在生物化学和分子生物学领域学有专长的硕士、博士,都积累有丰富的教学经验,他们作风严谨、思想活跃、工作艰辛、全心奉献。但限于主编的水平、能力和经验,在统稿中未能更好地提高全书的总体质量,书中也肯定有一些差错和不妥之处,恳请广大读者提出批评和宝贵意见。

目前国内出版的各种版本的生物化学教材,各有特色,不乏精品教材,我们多年来也都使用过。在这次编写过程中,我们也参阅了这些教材,并从中学习了很多长处。

编写过程中,得到江苏大学、徐州医学院领导的大力支持和具体指导,江苏省生物化学学会与分子生物学学会对本书的编写给予了热情关怀,在此致以诚挚的谢意。

黄诒森 张光毅

2003年4月

目 录

第一章 绪论	1	第三章 核酸的结构与功能	30
第一节 生物化学与分子生物学发展简史	1	第一节 核苷酸的结构	31
一、蛋白质是生命的主要基础物质	1	一、碱基	31
二、物质代谢通路图的描绘	2	二、戊糖	33
三、生物遗传的物质基础是核酸	2	三、核苷	33
四、遗传信息传递中心法则的建立	3	四、核苷酸	34
五、基因工程技术的发展	4	第二节 核酸的一级结构	36
六、基因组研究的发展	5	第三节 DNA的空间结构与功能	37
七、细胞信号转导机理的研究	5	一、DNA的二级结构	37
八、我国科学工作者对近代生物化学与	5	二、DNA的三级结构	40
分子生物学的贡献	5	三、DNA的功能	42
第二节 生物化学、分子生物学与其他学	8	第四节 RNA的空间结构与功能	42
科的关系	8	一、信使RNA	43
第三节 本书的内容	9	二、转运RNA	44
第二章 蛋白质的结构与功能	10	三、核蛋白体RNA	45
第一节 蛋白质的分子组成	10	四、核酶	46
一、蛋白质中的氨基酸	10	第五节 核酸的理化性质	47
二、肽键与肽	13	一、核酸的一般理化性质	47
三、单纯蛋白质与结合蛋白质	14	二、DNA的变性、复性	47
第二节 蛋白质的分子结构	14	第六节 核酸酶	48
一、蛋白质的一级结构	15	第四章 酶	50
二、蛋白质的空间结构	16	第一节 酶的分子结构与功能	51
第三节 蛋白质结构与功能的关系	22	一、酶的分子组成	51
一、蛋白质一级结构是空间结构的基础	22	二、酶的活性中心	53
二、蛋白质的空间结构与生物学功能	24	第二节 酶促反应的特点与机制	54
第四节 蛋白质理化性质及其应用	26	一、酶催化作用的特点	54
一、蛋白质的两性电离	26	二、酶促反应的机制	57
二、蛋白质的高分子性质	27	第三节 酶促反应动力学	58
三、蛋白质的胶体性质	28	一、化学反应速度和酶促反应速度	58
四、蛋白质的紫外吸收光谱及呈色反应	28	二、底物浓度对酶促反应速度的影响	58
		三、酶浓度对反应速度的影响	63

四、温度对反应速度的影响	63	二、丙酮酸在无氧条件下生成乳酸	102
五、pH对反应速度的影响	64	三、酵解过程中ATP的合成	103
六、抑制剂对酶促反应速度的影响	65	四、糖酵解的调节	104
七、激活剂对反应速度的影响	70	五、糖酵解的生理意义	105
八、酶活性测定与酶活性单位	70	六、其他单糖的酵解	105
第四节 酶活性的调节	71	第三节 糖的有氧氧化	108
一、酶活性的调节	71	一、糖的有氧氧化的反应过程	108
二、酶含量的调节	74	二、糖有氧氧化的调节	113
第五节 同工酶	74	三、糖有氧氧化的生理意义	113
第六节 酶的命名与分类	76	四、有氧氧化和糖酵解的相互调节	114
一、酶的分类	76	第四节 磷酸戊糖途径	114
二、酶的命名	77	一、磷酸戊糖途径的反应过程	114
第七节 酶与生物医学的关系	77	二、磷酸戊糖途径的生理意义	116
一、酶与疾病的关系	77	第五节 糖醛酸代谢途径	117
二、酶在生物医学等方面的应用	78	一、糖醛酸途径代谢过程	117
第五章 维生素与辅酶	81	二、糖醛酸代谢途径的生理意义	119
第一节 水溶性维生素与辅酶	82	第六节 糖异生	119
一、维生素B ₁	82	一、糖异生的代谢途径	119
二、维生素B ₂	83	二、糖异生作用的原料和前体	121
三、维生素PP	83	三、糖异生的调节	123
四、维生素B ₆	84	四、糖异生的生理意义	124
五、泛酸	85	第七节 糖原的合成与分解	124
六、生物素	86	一、糖原的合成代谢	125
七、叶酸	86	二、糖原的分解代谢	126
八、维生素B ₁₂	87	三、糖原合成和分解代谢的调节	127
九、维生素C	88	第八节 血糖及血糖浓度调节	129
十、硫辛酸	89	一、血糖的来源和去路	129
第二节 脂溶性维生素	89	二、血糖浓度的调节	130
一、维生素A	90	三、糖代谢障碍	131
二、维生素D	91	第七章 脂类代谢	136
三、维生素E	92	第一节 脂类概述	136
四、维生素K	93	一、脂类的一般概念	136
第六章 糖代谢	95	二、脂类的分布及生理功能	137
第一节 概述	96	三、脂类的消化吸收	138
一、糖的主要生理功能	96	第二节 脂肪的分解代谢	139
二、食物中糖的消化和吸收	96	一、脂肪动员	139
三、葡萄糖的转运	97	二、脂肪酸的氧化分解	140
第二节 糖的无氧分解	97	三、酮体的生成和利用	144
一、糖酵解途径	98	四、甘油的氧化分解	146

第三节 脂肪的合成代谢	146	一、氨基酸代谢的概况	212
一、脂肪酸的合成	146	二、氨基酸的转氨及脱氨作用	213
二、3-磷酸甘油的生成	154	第四节 氨与 α -酮酸的代谢	217
三、脂肪的合成	154	一、氨的代谢	217
第四节 磷脂和鞘糖脂的代谢	155	二、 α -酮酸的代谢	221
一、磷脂的代谢	155	第五节 个别氨基酸的代谢	222
二、鞘糖脂的代谢	161	一、氨基酸的脱羧基作用	222
第五节 胆固醇代谢	162	二、一碳单位的代谢	225
一、胆固醇概述	162	三、含硫氨基酸的代谢	227
二、胆固醇的生物合成	163	四、肌酸的代谢	229
三、胆固醇在体内的变化与排泄	165	五、芳香族氨基酸的代谢	230
第六节 血浆脂蛋白代谢	170	六、支链氨基酸的分解代谢	232
一、血脂	170	七、氨基酸衍生的重要含氮化合物	232
二、血浆脂蛋白	171	第六节 氨基酸与糖、脂代谢的关系	233
三、血浆脂蛋白代谢	174	一、氨基酸代谢与糖代谢的相互关系	233
第八章 生物氧化	180	233
第一节 生物氧化概述	181	二、氨基酸代谢与脂代谢的相互关系	233
一、氧化反应的类型	181	233
二、生物氧化的酶类	182	三、糖代谢与脂代谢的相互关系	234
第二节 线粒体氧化体系	184	第十章 核苷酸代谢	236
一、呼吸链	184	第一节 嘌呤核苷酸的代谢	237
二、氧化磷酸化	190	一、嘌呤核苷酸的合成	237
三、ATP	195	二、嘌呤核苷酸的分解代谢	243
四、通过线粒体内膜的物质转运	197	第二节 嘧啶核苷酸的代谢	245
第三节 其他氧化体系	199	一、嘧啶核苷酸的合成代谢	245
一、微粒体氧化体系	199	二、嘧啶核苷酸的分解代谢	248
二、过氧化物酶体中的氧化体系	200	第十一章 血红素与胆色素代谢	250
三、自由基与活性氧	201	第一节 血红素的化学	251
第九章 氨基酸代谢	205	一、卟啉和卟啉原的结构	251
第一节 蛋白质的营养作用	206	二、卟啉类化合物的命名和分类	252
一、蛋白质的生理功能	206	三、卟啉类化合物的光谱特性	252
二、蛋白质的需要量	206	四、血红素中的铁	253
三、蛋白质的营养价值	207	第二节 血红素的生物合成	253
第二节 食物蛋白质的消化、吸收与腐败	208	一、血红素合成途径	254
.....	208	二、血红素合成的调节	257
一、蛋白质的消化	208	第三节 胆色素代谢	257
二、氨基酸的吸收	209	一、胆红素的来源与生成	257
三、蛋白质在肠中的腐败作用	211	二、未结合胆红素在血液中的运输	259
第三节 氨基酸的一般代谢	212	三、胆红素在肝脏中的转变	260

第四节 血红素与胆色素代谢的医学问题	262	三、复制的终止	294
一、卟啉症	263	第四节 真核生物的 DNA 复制	295
二、黄疸	263	一、细胞周期	295
第十二章 非营养物质的代谢	266	二、复制的起始	296
第一节 生物转化的化学反应	267	三、复制叉	296
一、第一相反应	267	四、端粒和端粒酶	297
二、第二相反应	270	五、复制过程中核小体的结构	298
第二节 几种非营养物质的生物转化反应	273	第五节 DNA 复制的调节	301
一、苯巴比妥的代谢	273	第六节 RNA 指导 DNA 的合成——反转录	302
二、黄曲霉毒素的代谢	274	第十四章 RNA 的生物合成	304
三、乙醇的代谢	275	第一节 DNA 指导下 RNA 的合成——转录	305
四、苯及苯的化合物的代谢	276	一、模板和酶	305
五、可卡因的代谢	276	二、转录过程	309
六、肾上腺素和去甲肾上腺素的代谢	276	第二节 RNA 的转录后加工	313
第三节 影响生物转化的因素	277	一、原核生物中 RNA 的加工	314
第四节 生物转化的特点	278	二、真核生物中 RNA 的加工	315
一、反应的连续性	278	第三节 RNA 指导 RNA 的合成——RNA 的复制	320
二、途径和相应产物的多样性	279	一、病毒含有正链 RNA	320
三、灭活和活化、解毒与致毒的双重性	279	二、病毒含有负链 RNA 和复制酶	321
第十三章 DNA 的生物合成	281	三、病毒含有双链 RNA 和复制酶	321
第一节 DNA 指导 DNA 的合成——DNA 复制概述	281	四、致癌 RNA 病毒	321
一、半保留复制	281	第十五章 蛋白质生物合成	323
二、复制的化学反应	283	第一节 蛋白质生物合成体系	324
三、半不连续复制	284	一、携带遗传密码的 mRNA	324
第二节 DNA 复制的酶学	285	二、氨基酸的“搬运工具”——tRNA	326
一、解螺旋酶	285	三、肽链合成的“装配机”——核蛋白体	327
二、DNA 拓扑异构酶	285	第二节 蛋白质生物合成过程	328
三、单链 DNA 结合蛋白	286	一、氨基酸的活化与转运	328
四、引物酶	287	二、肽链合成的起始	329
五、DNA 聚合酶	287	三、肽链的延长	330
六、DNA 连接酶	291	四、肽链的终止	333
第三节 原核生物的 DNA 复制	291	五、真核细胞与原核细胞蛋白质合成的异同	333
一、复制的起始	292	第三节 翻译后加工	334
二、复制的延长	293		

一、亚基聚合	334	比较	356
二、辅基连接	335	二、真核基因表达类型	357
三、去除 N 端的甲酰基或去除 N 端 蛋氨酸	335	三、真核基因组织结构特征	358
四、二硫键的形成	335	四、真核基因转录调节	361
五、氨基酸残基侧链的修饰	335	第十七章 基因重组与基因工程	366
六、水解修饰	335	第一节 自然界的基因重组	367
七、信号肽学说	337	一、转化作用	367
八、新生肽链的折叠	337	二、转导作用	368
第四节 蛋白质生物合成的干扰和抑制	339	三、转位	368
一、抗生素	339	第二节 基因工程	369
二、干扰素	339	一、工具酶	370
第十六章 基因表达调控	341	二、基因工程载体	372
第一节 概述	341	三、目的基因的分离	373
一、基因表达调控的生物学意义	341	四、目的基因与载体的连接	374
二、原核细胞和真核细胞基因的组织结构	342	五、重组 DNA 分子导入受体细胞	376
三、决定基因转录的要素	343	六、重组体的筛选	377
第二节 顺式作用元件	343	七、克隆基因的表达	379
一、启动子	344	八、基因工程技术在医学方面的成就 与展望	380
二、增强子	345	第十八章 分子生物学常用技术和原理	383
三、转录终止子	346	第一节 限制性核酸内切酶和修饰酶在 分子克隆中的运用	383
四、沉默子	346	一、限制性内切酶用于目的基因与载体 的连接	384
第三节 反式作用因子	346	二、修饰酶的使用	384
一、反式作用因子的类别	346	三、克隆鉴定中限制性核酸内切酶的运用	385
二、RNA 聚合酶	347	第二节 DNA 和 RNA 的检测技术	385
三、普通转录因子	348	一、Southern 印迹(DNA 的检测)	386
第四节 DNA 与蛋白质相互作用的结构特征	349	二、Northern 印迹(RNA 的检测)	386
一、螺旋-转角-螺旋基序	349	三、聚合酶链反应(PCR)	387
二、碱性亮氨酸拉链(bLZ)基序	350	四、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)	388
三、锌指基序	351	第三节 蛋白质的检测技术	388
四、“澳”结构域	353	一、Western 印迹	389
第五节 原核基因的转录调控	353	二、免疫沉淀 Western 印迹	389
一、原核基因转录调控的基本概念	353	第四节 基因表达研究技术	390
二、乳糖操纵子	355	一、原核细胞表达系统	390
第六节 真核基因的转录调控	356	二、真核细胞表达系统	390
一、真核细胞与原核细胞基因转录调节的			

第五节 基因转移和基因敲除技术	392	四、原癌基因的功能	428
一、基因转移技术	392	五、原癌基因的激活机制	429
二、基因敲除技术	392	第二节 抑癌基因	431
第十九章 基因突变	394	一、抑癌基因的基本概念	431
第一节 基因突变的诱发因素及其作用	395	二、抑癌基因举例	431
一、化学诱变因素及其作用	395	三、抑癌基因的失活与肿瘤发生的关系	433
二、物理诱变因素及其作用	395	第三节 生长因子	434
三、生物诱变因素及其作用	395	一、生长因子	434
第二节 基因突变的类型与后果	396	二、生长因子受体	436
一、基因突变的类型	396	三、生长因子与其受体的作用机制	436
二、基因突变的后果	398	四、生长因子及其受体与癌基因	436
第三节 基因突变的研究方法	398	第四节 细胞周期调控机构与肿瘤发生的关系	437
一、基因的定点诱变技术	399	一、周期素	437
二、基因突变的检测方法	400	二、周期素依赖性激酶	438
第四节 DNA损伤的修复	400	三、周期素依赖性激酶抑制物	438
一、直接修复	401	四、细胞周期调控系统与肿瘤发生的关系	438
二、切除修复	401	第二十二章 糖蛋白、蛋白聚糖和细胞外基质	440
三、重组修复	402	第一节 糖蛋白	441
四、SOS修复	402	一、糖蛋白的结构	441
第二十章 基因诊断与基因治疗	404	二、糖蛋白中寡糖链的功能	443
第一节 基因诊断	405	第二节 蛋白聚糖	446
一、基因诊断的概念和特点	405	一、糖胺聚糖的结构	446
二、基因诊断内容与基本策略	406	二、蛋白聚糖的生物合成	447
三、基因诊断的基本步骤	407	三、蛋白聚糖的功能	447
四、基因诊断的常用技术方法	407	第三节 细胞外基质成分	448
五、基因诊断的应用	410	一、胶原	449
第二节 基因治疗	412	二、纤连蛋白	451
一、基因治疗的概念与分类	412	三、层粘连蛋白	452
二、基因治疗的动物模型	413	第二十三章 生物膜的结构与功能	455
三、基因治疗的总体策略	415	第一节 生物膜的分子结构	456
四、基因治疗的基本程序	417	一、生物膜的化学组成	456
五、基因治疗的应用现状	420	二、生物膜的分子结构	456
六、基因治疗面临的问题与展望	421	三、生物膜结构的不对称性	460
第二十一章 肿瘤相关基因	424	第二节 生物膜的功能	461
第一节 癌基因	425	一、转运功能	461
一、病毒癌基因	425		
二、细胞癌基因	427		
三、原癌基因的分类	427		

二、膜受体介导的细胞信息的转导 ·····	466	二、转录因子调控的信号转导 ·····	486
三、膜抗原介导的细胞识别 ·····	466	三、细胞周期调控的信号转导 ·····	487
四、其他功能 ·····	467	第六节 细胞信号转导网络 ·····	487
第二十四章 细胞信号转导 ·····	468	一、信号转导网络的分子基础 ·····	487
第一节 细胞信号和受体 ·····	469	二、信号转导网络 ·····	488
一、细胞间通讯类型 ·····	469	三、蛋白质可逆磷酸化在信号转导中的 作用 ·····	489
二、化学信号的种类 ·····	469	第七节 细胞信号转导与医学 ·····	489
三、细胞分泌化学信号的作用方式 ·····	470	一、细胞信号转导与肿瘤 ·····	490
四、受体 ·····	471	二、细胞信号转导与动脉粥样硬化 ·····	490
第二节 G 蛋白偶联型受体的信号转导 ·····	473	三、细胞信号转导与缺血性脑损伤 ·····	491
一、G 蛋白 ·····	473	第二十五章 细胞周期和细胞凋亡 ·····	493
二、跨膜信号转导的机制 ·····	474	第一节 细胞周期 ·····	493
三、胞内信号转导通路 ·····	476	一、细胞周期 ·····	493
第三节 细胞内 Ca^{2+} 稳态平衡与 Ca^{2+} 信 号通路 ·····	478	二、细胞周期的调控点 ·····	494
一、 Ca^{2+} 信号的产生与终止 ·····	478	三、细胞周期的调控 ·····	495
二、钙调素 ·····	479	四、细胞因子与细胞增殖 ·····	500
三、CaM K II ·····	480	五、参与细胞周期调控的原癌基因及抑 癌基因 ·····	501
第四节 催化型受体和酶偶联型受体的 信号转导 ·····	480	第二节 细胞凋亡 ·····	501
一、催化型受体的信号转导 ·····	480	一、细胞凋亡 ·····	502
二、酪氨酸蛋白激酶偶联型受体的信号 转导 ·····	484	二、细胞凋亡的基因调控 ·····	505
第五节 细胞核内信号转导 ·····	485	三、细胞凋亡的信号传导途径 ·····	508
一、核受体介导的信号转导 ·····	485	缩写字母表 ·····	510
		英汉索引 ·····	516
		汉英索引 ·····	531

第一章

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”到门捷列夫“元素周期律”的发现,从卢瑟福(Rutherford)原子结构的“行星模型”到薛定谔(Schrodinger)和海森伯(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,1903 年,Neuberg 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,在极大程度上消除生命的神秘色彩。

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,由两条多肽链组成: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 的工作还开辟了做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,More 和 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做了重要的研究,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,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。在获得丰富而详实资料的基础上,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离分布的,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,Miecher 就发现了核酸,但是在此后的半个多世纪中并未引起重视,在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,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³⁵S和³²P分别标记T2噬菌体的外壳蛋白和核酸芯子,让该噬菌体感染大肠杆菌,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分子碱基组成为A=T、G=C、A+G=T+C(嘌呤核苷酸总数等于嘧啶核苷酸总数)的Chargaff法则,但A+T和G+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于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,Messlson和Stahl用¹⁵N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复制机理的认识。

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转录合成的机理。

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与核蛋白体的结合;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 的反转录酶,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

分子生物学理论和技术的发展和积累使得基因工程技术的出现成为必然。基因工程技术的出现标志着人类深入认识生命本质并能动地改造生命的新时期开始。1970年,Smith发现了限制性核酸内切酶 *Hinf* I,开创了以特殊方法操纵大分子 DNA 的新途径,为基因工程提供了有力的工具;1972年,Berg等将 SV40 病毒 DNA 与噬菌体 P22 DNA 在体外重组成功,转化大肠杆菌,使本来在真核细胞中合成的蛋白质能在细菌中合成,打破了种属界限;1977年,Boyer等首先将人工合成的生长激素释放抑制因子(14肽)的基因重组入质粒,成功地在大肠杆菌中表达,得到这14肽;1978年,Itakura(板仓)等使人生长激素(191肽)在大肠杆菌中表达成功;1979年,美国基因技术公司用人工合成的胰岛素基因重组转入大肠杆菌中合成人胰岛素。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应用,世界上还有几百种基因工程药物及其他基因工程产品在研制中,成为当今农业和医药业发展的重要方向。

转基因动植物和基因剔除动植物的成功是基因工程技术发展的结果。1982年,Palmiter等将克隆的生长素基因导入小鼠受精卵细胞核内,培育得到的转基因鼠比原来的大几倍,激起了人们创造优良品系家畜的热情。我国水生生物研究所将生长激素基因转入鱼受精卵,培育出的转基因鱼不仅个体增大,生长速度也显著加快;转基因猪也正在研制中。用转基因动物还能获取用于治疗人类疾病的具重要功能的蛋白质,如将凝血因子Ⅸ基因转入绵羊,使绵羊分泌的乳汁中含有丰富的凝血因子Ⅸ,能有效地用于血友病的治疗。在转基因植物方面,如转基因西红柿比普通西红柿保鲜时间更长,已于1994年投放市场,转基因玉米、转基因大豆也都相继投入生产,我国科学家将自己发现的蛋白酶抑制基因转入棉花获得抗棉铃虫的优良棉花株。

基因诊断与基因治疗是基因工程技术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的技术,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起着重要作用,在我国用做基因诊断的试剂盒已有近百种之多。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 Blaese 等人对由于腺苷酸脱氨酶基因缺陷而产生的先天性免疫缺陷病的女孩,向其体内导入重组的腺苷酸脱氨酶基因,取得一定效果。在我国,血管内皮生长因子、凝血因子Ⅸ等基因治疗的临床实施方案也已获我国有关部门的批准,进入临床试验。基因诊断和基因治疗正在发展之中。

在这个时期基因工程的迅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Gibert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的问世;1985年,Mullis,Michael发明的聚合酶链式反应(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。

正如杨振宁博士在南京华商大会上演讲(2001年9月)时说的:“分子生物学理论研究虽不能直接运用,但在这个理论上所建立起的生物工程在医药、农业以及未来的生物芯片产业上将产生巨大

的经济效益”。

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。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SV40 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年底,许多科学家共同努力测出了大肠杆菌基因组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)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2002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。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的发展。

七、细胞信号转导机理的研究

细胞信号转导机理的研究可以追溯到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,使近十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理。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,在生命科学史上竖起的又一座里程碑。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。