

生物科学
生物技术
系 列

BIOLOGICAL CHEMISTRY

普通高等教育“十二五”规划教材

生物化学

符爱云 主编 李天骄 何庆 副主编



化学工业出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

生物化学

符爱云 主编

李天骄 何庆 副主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是编者在已有生物化学教材的基础上,参考近年来国内外生物化学的进展编写而成。内容包括:蛋白质、核酸、酶学、维生素与辅酶、生物能学和生物氧化、糖代谢、脂类代谢、蛋白质的降解和氨基酸的代谢、核酸代谢、蛋白质的生物合成和物质代谢调控等。内容吸收了国际、国内生物化学的最新进展,内容丰富,图文并茂,便于教师教学使用和学生自学。同时,为了培养学生的学习兴趣,部分章节后面附带了阅读材料,能够让读者加深对相关知识点的理解,并且了解该领域发展的前沿方向。

本书通俗易懂,具有一定的深度和广度,适合生物学、农学、医学等相关专业使用,也可作为参考书供相关领域或学科的科学工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

生物化学/符爱云主编. —北京:化学工业出版社, 2014.9

普通高等教育“十二五”规划教材

ISBN 978-7-122-21370-9

I. ①生… II. ①符… III. ①生物化学-高等学校-教材 IV. ①Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 161151 号

责任编辑:赵玉清

文字编辑:魏巍

责任校对:宋夏

装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印装:大厂聚鑫印刷有限责任公司

787mm×1092mm 1/16 印张 17½ 字数 448 千字 2015 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 35.00 元

版权所有 违者必究



前言

生物化学 (biochemistry) 是运用化学的理论和方法研究生命物质的学科。其任务主要是了解生物的化学组成、结构及生命过程中各种化学变化。从早期对生物总体组成的研究, 进展到对各种组织和细胞成分的精确分析。目前正在运用诸如光谱分析、同位素标记、X 射线衍射、电子显微镜以及其他物理学、化学技术, 对重要的生物大分子 (如蛋白质、核酸等) 进行分析, 以期说明这些生物大分子的多种多样的功能与它们特定的结构关系。

生物化学是生物科学中最活跃的分支学科之一, 是现代生物学和生物工程技术的重要基础, 它不仅与多门学科有着广泛的联系, 而且发展迅速, 新知识、新技术不断涌现, 尤其是分子生物学领域则发展更快。工业、农业、医药、食品、能源、环境科学等越来越多的研究领域都以生物化学理论为依据, 以其实验技术为手段。生物化学是高等院校生物科学及农业科学各专业普遍开设的重要专业基础课程。打好坚实的生物化学基础, 使学生对该学科的基本理论与基本研究技术的原理有较全面和清晰的理解, 是学生对相关专业知识的学习和研究工作的共同需要。

本书的编写适当强调对基本概念、重要原理解释, 以便读者更好地理解生物化学基本知识。编写过程中, 以已有的生物化学教材为基础, 参考近年来国内外生物化学的进展编写而成。内容包括: 蛋白质、核酸、酶学、维生素与辅酶、生物能学和生物氧化、糖代谢、脂类代谢、蛋白质的降解和氨基酸的代谢、核酸代谢、蛋白质的生物合成和物质代谢调控等。本书内容吸收了生物化学国际、国内的最新进展, 内容丰富, 图文并茂, 便于教师教学使用和学生自学。同时, 为了培养学生的学习兴趣, 部分章节后面附带了阅读材料, 能够让读者加深对相关知识点的理解, 并且了解该领域发展的前沿方向。同时对教学基本要求部分力图体现精简的原则, 理论联系实际, 同时也注重反映本学科领域的新进展, 从而帮助读者加深对基本教学要求内容的掌握, 为相关课程奠定必需的生化基础。

本书通俗易懂, 具有一定的深度和广度, 在编写过程中, 尽量实现教材内容的科学性、准确性、系统性和实用性。该书适合生物学、农学、医学等相关专业使用, 也可作为参考书供相关领域或学科的科学工作者阅读。

本教材由符爱云担任主编, 李天骄、何庆担任副主编, 赵静、朱清华、张红参加了编写工作。本书在编写过程中, 参照和引用了现已发行的相关教材的部分内容及相关资料, 在此予以说明并深表感谢, 由于受理论水平、实践经验及资料所限, 虽经努力, 但教材中仍有不足之处, 敬请广大读者批评指正。

编者

2014年7月

目录

第1章 绪论	1
1.1 生物化学的研究范围与内容	1
1.1.1 生物体的化学组成、结构与功能	1
1.1.2 物质代谢及调控	2
1.1.3 遗传信息的传递与表达	2
1.2 生物化学发展简史	2
1.3 生物化学的应用与发展前景	6
1.3.1 生物化学的应用	6
1.3.2 生物化学发展前景	7
1.4 生物化学与其他学科的关系	8
1.4.1 生物化学与化学的关系	8
1.4.2 生物化学与生物学的关系	9
1.5 生物化学的学习方法	9
第2章 蛋白质	11
2.1 氨基酸	11
2.1.1 氨基酸的一般结构及其分类	11
2.1.2 非蛋白质氨基酸	14
2.1.3 氨基酸的理化性质	15
2.1.4 氨基酸的分离分析和鉴定	21
2.2 肽	23
2.2.1 肽和肽键	23
2.2.2 天然存在的活性肽	24
2.3 蛋白质的结构	25
2.3.1 蛋白质的一级结构	25
2.3.2 蛋白质的空间结构	29
2.4 蛋白质结构与功能的关系	37
2.4.1 蛋白质一级结构与功能的关系	37
2.4.2 蛋白质空间结构与功能的关系	39
2.5 蛋白质的理化性质	41
2.5.1 蛋白质的两性性和等电点	41
2.5.2 蛋白质的胶体性质	41
2.5.3 蛋白质的沉淀反应	42
2.5.4 蛋白质的变性	43
2.5.5 蛋白质的显色反应	44
2.6 蛋白质的分离纯化	45

2.6.1	分离纯化蛋白质的一般程序	46
2.6.2	蛋白质相对分子质量的测定	50
第3章	核酸	52
3.1	核酸通论	53
3.1.1	核酸的发现和研究的简史	53
3.1.2	核酸的种类和分布	54
3.1.3	核酸的生物学功能	55
3.2	核酸的结构	56
3.2.1	元素组成	56
3.2.2	核苷酸	56
3.2.3	核酸的分子结构	59
3.2.4	RNA 的高级结构	63
3.3	核酸的物理化学性质	66
3.3.1	核酸的一般物理性质	66
3.3.2	核酸的酸碱性质	67
3.3.3	核酸的紫外吸收	67
3.3.4	核酸的变性、复性和分子杂交	68
3.4	核酸的研究方法	70
3.4.1	核酸的分离、纯化和定量	70
3.4.2	核酸的超速离心	72
3.4.3	核酸的凝胶电泳	72
3.4.4	核酸的核苷酸序列测定	73
3.4.5	DNA 的化学合成	74
第4章	酶学	77
4.1	酶学通论	77
4.1.1	酶的化学本质及其组成	77
4.1.2	酶的作用特点	78
4.1.3	酶的专一性	79
4.1.4	酶的分类与命名	80
4.1.5	酶的活力测定与分离纯化	82
4.2	酶促反应动力学	84
4.2.1	酶浓度对酶作用的影响	85
4.2.2	底物浓度对酶作用的影响	85
4.2.3	pH 值的影响	89
4.2.4	温度的影响	89
4.2.5	激活剂对酶作用的影响	90
4.2.6	抑制剂对酶作用的影响	90
4.2.7	酶的别构效应	95
4.3	酶的作用机制及其活性调节	97
4.3.1	酶的催化作用	97
4.3.2	酶的作用机制	99
4.3.3	酶催化效率的影响因素	101
4.3.4	酶的活性调节	102

第 5 章 维生素与辅酶	108
5.1 脂溶性维生素	108
5.1.1 维生素 A	108
5.1.2 维生素 D	110
5.1.3 维生素 E	111
5.1.4 维生素 K	111
5.2 水溶性维生素	112
5.2.1 维生素 B ₁ 与 TPP	112
5.2.2 维生素 B ₂ 与黄素辅酶	113
5.2.3 维生素 PP 与辅酶 I、辅酶 II	114
5.2.4 维生素 B ₆ 与磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺	115
5.2.5 泛酸与辅酶 A	115
5.2.6 生物素	116
5.2.7 叶酸与四氢叶酸	117
5.2.8 维生素 B ₁₂ 与辅酶 B ₁₂	117
5.2.9 硫辛酸	118
5.2.10 维生素 C	119
5.3 金属离子及其酶类	120
5.3.1 概述	120
5.3.2 金属酶类与金属激活酶类	120
5.3.3 含铁酶类	121
5.3.4 含铜酶类	121
5.3.5 含锌酶类	121
5.3.6 其他金属酶类	121
第 6 章 生物能学和生物氧化	122
6.1 新陈代谢及其研究方法	122
6.1.1 新陈代谢	122
6.1.2 新陈代谢的研究方法	123
6.2 高能磷酸化合物	124
6.2.1 高能键及高能化合物	124
6.2.2 ATP 和其他高能磷酸化合物	126
6.3 生物氧化	127
6.3.1 生物氧化的特点	127
6.3.2 生物氧化的方式	127
6.3.3 生物氧化的产物	128
6.4 呼吸链及电子传递	129
6.4.1 呼吸链的概念	129
6.4.2 呼吸链组成	130
6.4.3 呼吸链各组分的递电子机理	130
6.5 氧化磷酸化作用	131
6.5.1 氧化磷酸化的偶联部位	132
6.5.2 氧化磷酸化生成 ATP 的分子数	132
6.5.3 氧化磷酸化的机制	132

6.5.4 氧化磷酸化的解偶联与抑制	133
6.6 线粒体外 NADH 的氧化	134
6.6.1 α -磷酸甘油穿梭作用	134
6.6.2 苹果酸-天冬氨酸穿梭作用	134
第 7 章 糖代谢	135
7.1 多糖和低聚糖的酶促降解	135
7.1.1 淀粉的酶促降解	135
7.1.2 纤维素的酶促降解	137
7.1.3 糖的吸收和运转	138
7.2 糖的分解代谢	139
7.2.1 糖酵解	139
7.2.2 糖酵解的化学计量与生物学意义	143
7.2.3 丙酮酸的去向	143
7.2.4 糖酵解的调控	144
7.2.5 糖的有氧分解	144
7.2.6 乙醛酸循环	152
7.2.7 磷酸戊糖途径	152
7.3 糖的合成代谢	156
7.3.1 糖异生作用	157
7.3.2 光合作用	159
7.3.3 蔗糖的合成	161
7.3.4 糖原的合成	162
7.3.5 淀粉的合成	164
第 8 章 脂类代谢	166
8.1 脂类概述	166
8.1.1 脂类在体内的分布	167
8.1.2 脂类的分类	167
8.1.3 脂类的生理功能	167
8.1.4 脂类的消化	168
8.1.5 脂类的吸收和传递	168
8.1.6 血脂	169
8.1.7 血浆脂蛋白	169
8.2 脂肪氧化	171
8.2.1 甘油代谢	171
8.2.2 脂肪酸的氧化	171
8.2.3 酮体代谢	174
8.3 脂肪合成与调节	176
8.3.1 脂肪酸的生物合成	176
8.3.2 甘油三酯的生物合成	182
8.3.3 脂肪酸合成的调节	183
8.4 磷脂代谢	183
8.4.1 甘油磷脂的代谢	184
8.4.2 鞘磷脂的代谢	188

8.5 糖脂代谢	190
8.5.1 糖脂的合成代谢	190
8.5.2 糖脂的分解代谢	192
8.6 胆固醇代谢	194
8.6.1 胆固醇的合成代谢	195
8.6.2 胆固醇的分解代谢	198
8.6.3 胆固醇的酯化	199
第9章 蛋白质的降解和氨基酸的代谢	200
9.1 蛋白质的降解	200
9.1.1 蛋白质的水解	200
9.1.2 细胞内蛋白质的降解	201
9.2 氨基酸的一般降解	204
9.2.1 氨基酸的脱氨基作用	204
9.2.2 氨基酸的脱羧基作用	206
9.3 氨基酸降解产物的代谢	206
9.3.1 α -酮酸的代谢	206
9.3.2 氨的代谢	207
9.4 个别氨基酸代谢	209
9.4.1 一碳单位的代谢	209
9.4.2 一碳单位的生理功能	209
9.4.3 含硫氨基酸的代谢	209
9.4.4 芳香族氨基酸的代谢	211
9.4.5 色氨酸代谢	211
第10章 核酸代谢	214
10.1 核酸的降解	214
10.1.1 核酸的酶促降解	214
10.1.2 核苷酸的分解	216
10.1.3 嘌呤核苷酸的分解	216
10.1.4 嘧啶核苷酸的分解	217
10.2 核苷酸的合成	218
10.2.1 嘌呤的合成代谢	218
10.2.2 嘧啶核苷酸的生物合成	221
10.2.3 脱氧核糖核苷酸的合成	223
10.3 DNA 的复制	225
10.3.1 DNA 的半保留复制	225
10.3.2 DNA 的半不连续复制	226
10.3.3 DNA 复制体系	227
10.3.4 真核生物体内存在端粒酶	229
10.4 逆转录	229
10.5 DNA 的损伤修复	230
10.5.1 光复活	230
10.5.2 切除修复	230
10.5.3 重组修复	231

10.5.4 诱导修复	231
10.6 RNA 的合成	233
10.6.1 RNA 的转录过程	233
10.6.2 RNA 转录后加工	234
第 11 章 蛋白质的生物合成	236
11.1 参与蛋白质生物合成的物质	236
11.1.1 mRNA 与遗传密码	236
11.1.2 rRNA 与核糖体	239
11.1.3 tRNA 和氨基酸的活化	241
11.2 蛋白质的合成过程	242
11.2.1 肽链合成的起始	243
11.2.2 肽链合成的延伸	244
11.2.3 肽链合成的终止	246
11.3 蛋白质的靶向运输及翻译后修饰	247
11.3.1 蛋白质的靶向运输	247
11.3.2 蛋白质的翻译后修饰	248
第 12 章 物质代谢的调控	251
12.1 物质代谢的相互联系	252
12.1.1 糖代谢与脂类代谢之间的关系	253
12.1.2 糖代谢与蛋白质之间的关系	253
12.1.3 脂类代谢与蛋白质代谢之间的关系	254
12.1.4 核酸代谢与糖、脂肪及蛋白质代谢的相互关系	255
12.2 细胞的整体水平调节	255
12.2.1 激素水平的调节	255
12.2.2 神经水平的调节	257
12.2.3 整体水平综合调节	257
12.3 细胞水平的调节	258
12.3.1 细胞的区域化调节	258
12.3.2 膜结构对代谢的调控	258
12.4 分子水平的调节	259
12.4.1 酶活性的调节	259
12.4.2 酶量的调节	263
参考文献	266

第1章 绪论

导读

生命的本质是化学反应，是更高级的化学反应，生物化学（biochemistry）是运用化学的理论和方法研究生物（包括人类、动物、植物和微生物等）体内基本物质的化学组成、化学变化（物质代谢）及其与生理功能之间关系的一门科学，是生物学和化学学科的相互交叉和渗透产生的崭新学科。地球上的生物尽管十分复杂。但构成生物体的化学元素却基本相同，包括C、H、O、N、P、S和少数其他元素。生命现象也遵循和符合化学规律。因此，我们可以运用化学的基本原理和方法，来探索生命现象的本质。因其在分子水平上探讨生命现象的本质，因此生物化学又称生命的化学。

21世纪是生命科学与技术高速发展的时代，它的发展使人类活动和生活方式发生了深刻变化，同时给农业、轻工业、医药行业等带来了重大的革新，而这些变化都离不开生物化学学科的发展。现代生物化学主要是在分子水平上研究生物体内各种物质的化学本质及其在生命活动过程中的化学变化规律。人类要了解各种生物的生长、生殖、生理、遗传、衰老、抗性、疾病、生命起源和演化等现象都需要应用生物化学的基本原理和方法。生物化学是生命科学的基础，特别是生理学、微生物学、遗传学、细胞生物学等学科，在分子生物学、基因-蛋白质组学、生物信息学等新兴学科中也占有特别重要的位置。生物化学课程是我国高等院校生物学类和大多数非生物学类专业学生的学科基础，是后续一系列重要课程的基础，具有举足轻重的地位。

1.1 生物化学的研究范围与内容

1.1.1 生物体的化学组成、结构与功能

生物体内的化学物质是各种生命活动最基本的物质基础，本部分内容主要研究生物体的化学物质组成以及结构、性质和功能，这部分也通常称为静态生物化学。

生物体的化学组成种类繁多、结构复杂、功能各异，而构成生物体的主要元素有C、O、H、N、P、S、Cl、Mg、K、Na、Ca、Fe、Cu、Mo、Al等。上述化学元素在体内可构成两大类化学物质，第一类为水及无机盐类，第二类为碳氢化合物（生物有机化合物）。除了水及无机盐类之外，大多数生物的化学组成包括30种小分子前体物质。主要包括以下物质。

① 氨基酸：氨基酸是蛋白质的基本结构单元或构件分子，也参与许多其他结构物质和活性物质的组成。

② 碱基：五种芳香族碱基（两种嘌呤和三种嘧啶）。

③ 糖类：葡萄糖和核糖。

④ 脂肪酸、甘油和胆碱。

由上述前体物质组成的蛋白质、核酸、脂类和多糖是生物体四大类基本物质。除此以外，生物体还含有可溶性糖、有机酸、维生素、激素、生物碱及无机离子等物质。

1.1.2 物质代谢及调控

物质代谢及调控是生物化学研究的核心内容，主要研究生命的化学组成成分在生物体内进行的分解与合成、相互转化与制约，以及物质转化过程中伴随的能量转换等问题，通常称为动态生物化学，或生理生物化学。

生物体最显著同时也是不同于无生命体的基本特征是新陈代谢，新陈代谢是生物体与外界环境进行物质交换与能量交换，维护内环境相对稳定的过程。其中，生物体从周围环境摄取营养物质和能量，通过体内一系列化学变化合成自身的组成物质，这个过程称为同化作用（assimilation）；生物体内原有的物质又经过一系列的化学变化最终分解为不能利用的废物和热量排出体外，进入周围环境中去的过程称为异化作用（dissimilation）。

新陈代谢是生命活动的物质基础和推动力，生物体的所有生命现象，包括生长、发育、遗传、变异等都建立在生物从不停止的新陈代谢基础之上，在这些变化中，生物体内特殊的生物催化剂——酶起着决定性的作用。酶参与了绝大部分的化学反应，酶的结构和酶量的变化对代谢的调节起着重要的作用。在生物体内各类物质都有其各自的分解和合成途径，而且各种途径的速率总是能恰到好处地满足机体的需要，并且各种途径之间互不干扰，互相配合，彼此协调，互相转化，这说明生物体内有高度精密的自动调节控制系统。

新陈代谢过程中，在生物体进行物质转化的同时伴随着能量转化。生物体内的最初能量来源是太阳的辐射能，太阳光能是生物生命活动的最终能源。太阳能通过以绿色植物为主的光合作用进入植物体内并转变为化学能储存在以碳水化合物为主的有机物中，再进入动物体内。糖类是细胞的结构物质和储藏物质，既是合成其他生物分子的碳源，又是生物界进行代谢活动的主要能源，生物体内的能量有 70% 是由糖类氧化分解提供的。

脂类是生物膜的重要结构成分，可防止热量散发并且可储存能量、提供生物体需要的能量。

1.1.3 遗传信息的传递与表达

除了生物体的化学组成、结构与功能以及物质代谢与调控，遗传信息的传递与表达也是生物化学研究的核心内容，即机能生物化学，也称为分子生物化学或综合生物化学。生命现象得以延续不断地进行就在于生物体能够自我复制，一方面生物体可以进行繁殖以产生相同的后代，另一方面多细胞生物在细胞分裂过程中也维持了相似的基本组成。生物体可以在细胞间和世代间保证准确的信息复制和信息传送。核酸是遗传信息的载体，DNA 是遗传的主要物质基础，生物体内遗传信息传递的主要通路是由 DNA 的复制和 RNA 的转录以及蛋白质的生物合成构成的。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，将大大推动这一领域的研究进程。

1.2 生物化学发展简史

生物学是一门既古老又年轻的学科，生物化学的研究始于 18 世纪，但到 20 世纪初才成

为一门独立的学科,这是生物化学发展的第一阶段。20世纪初开始,生物化学进入蓬勃的发展阶段,这是生物化学发展的第二阶段。20世纪中叶后,分子生物学的崛起成为生物化学发展的显著特征,这是生物化学发展的第三阶段。

第一阶段:18世纪70年代至20世纪初,随着近代化学和生理学的发展,生物化学学科开始形成,是生物化学的初期阶段,主要研究生物体的化学组成。

1774年,英国人约瑟夫·普里斯特利(Joseph Priestley)发现了氧气,并指出动物消耗氧而植物产生氧。

1785年,拉瓦锡(Attoine-Laurent Lavoisier)证明动物在一定时期内吸进的氧气被消耗,呼出的是二氧化碳,同时放出热能,在呼吸过程中有氧化作用。这是生物氧化与能量代谢研究的开端。

1770—1786年,瑞典人卡尔舍勒(C. W. Scheele)分离了甘油、柠檬酸、苹果酸、乳酸、尿酸等。

1779—1796年,荷兰人简·英格豪茨(Jaen Ingenbousz)证明在光照条件下绿色植物吸收 CO_2 并放出 O_2 。

1828年,维勒(Wohler)首次使用无机物合成了有机物即尿素,从而打破了有机物只能靠生物产生的观点,给“生机论”以重大打击。

1842年,李比希(Justus von Liebig)首次提出新陈代谢这个名词。

1828年,维勒合成了尿素 $[\text{CO}(\text{NH}_2)_2=\text{NH}_4\text{CNO}]$ 。

1877年,德国医生霍佩-塞勒(Hoppe-Seyler)首先使用“biochemistry”一词,生物化学作为一门新兴学科诞生。

1897年,法国生理学家爱德华·布赫纳(Buchner)证实不含细胞的酵母提取液也能使糖发酵,引进了生物催化剂的概念。

第二阶段:从20世纪初到20世纪40年代,随着化学分析及同位素技术的发展与应用,生物化学进入动态生物化学的时期,在蛋白质、酶、激素和物质代谢及生物氧化方面有了很大进展。这个阶段,生物化学基本上阐明了酶的化学本质以及与能量代谢有关的物质代谢途径。

1926年,美国化学家萨姆纳(Sumner)首次从刀豆提取液中分离纯化得到脲酶结晶,并证明它具有蛋白质的性质,提出酶的本质是蛋白质的观点。

20世纪前半叶,美国生物化学家门德尔(Lafayette Benedict Mendel)发现了维生素和蛋白质的营养价值,建立了现代营养学概念,随后又证明不同蛋白质的营养价值决定于必需氨基酸的种类和数量。

20世纪30年代以后,生物化学在研究生物体的新陈代谢及其调控机制方面取得了重大进展,相继对糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化、磷酸戊糖途径等进行了详细的研究。在研究糖酵解方面,G. Embden、O. Meyerhof、J. K. Parnas三位科学家做出了非常大的贡献。H. A. Krebs证明了三羧酸循环,M. Calvin证明了光合碳代谢途径,并获得了1961年诺贝尔化学奖。这些研究使在物质代谢方面,基本确定了生物体内物质的代谢途径。

我国生物化学家吴宪(1893—1959年)在1931年提出了蛋白质变性的概念,吴宪堪称中国生物化学的奠基人,他在血液分析、蛋白质变性、食物营养和免疫化学等四个领域都做出了重要贡献,并培养了许多生物化学家。

第三阶段:20世纪中叶以来,借助于各种理化技术,对蛋白质、酶、核酸等生物大分子进行化学组成、序列、空间结构及其生物学功能的研究,并进行了人工合成,创立了基因工程,生物化学的研究逐渐深入到了分子水平。

1950年,莱纳斯·鲍林(Linus Pauling)提出蛋白质,发现了 α -螺旋二级结构。1953年,詹姆斯·沃森(J. D. Watson)和弗朗西斯·克里克(F. H. Crick)提出了DNA的双螺旋模型,为揭示遗传信息传递规律奠定了基础,是公认的人类科学发展史上的里程碑。1958年,弗朗西斯·克里克提出分子遗传的中心法则,从而揭示了核酸和蛋白质之间的信息传递关系。弗朗西斯·克里克又于1961年证明了遗传密码的通用性。1966年由H. G. Khorana和Nirenberg合作破译了遗传密码,至此遗传信息在生物体由DNA到蛋白质的传递过程已经弄清。

1961年,法国科学家莫诺(J. L. Monod, 1910—1976年)与雅可布(F. Jacob)发表“蛋白质合成中的遗传调节机制”一文,提出操纵子学说,开创了基因调控的研究。

1965年,罗伯特·霍利(Robert W. Holley)等测定了第1个核酸——酵母丙氨酸转移核糖核酸的一级结构,即核苷酸的排列顺序。同年,Phillips等人用X射线晶体结构分析法阐明了溶菌酶的三维结构,这一成果的发表标志着结构生物学研究的开始,高分辨率的酶三维结构使得了解酶在分子水平上的工作机制成为可能。

1965年,中国学者用化学方法成功完成了人工合成具有生物活性的蛋白质-结晶牛胰岛素,1983年又采用有机合成和酶促合成相结合的方法,完成了酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成。

1969年,美国生物化学家尼伦伯格(Marshall Warren Nirenberg)在破译遗传密码方面做出重要贡献。美籍生物化学家科兰纳(Khorana)合成了精确结构已知的核酸分子,首次人工复制成酵母基因。霍利(R. W. Holley)阐明酵母丙氨酸tRNA的核苷酸排列顺序,上述三人分享了1969年的诺贝尔奖。

1970年,Temin和Baltimore几乎同时发现逆向转录酶,证实了Temin在1964年提出的“前病毒假说”,阐明在劳氏肉瘤病毒(RSV)感染以后,首先产生含RNA病毒基因组全部遗传信息的DNA前病毒,而子代病毒的RNA则是以前病毒的DNA为模板进行合成。

1972—1973年,Berg等成功地进行了DNA体外重组;Cohen创建了分子克隆技术,在体外构建成具有生物学功能的细菌质粒,开创了基因工程新纪元。在此同时,Boyer等在*E. coli*中成功表达了人工合成的生长激素释放抑制因子基因。

1975年,埃德温·迈勒·萨瑟恩(Edwin Mellor Southern)发明了凝胶电泳分离DNA片段的印迹法。

1979年,艾伦·所罗门(Solomon)和沃特·波曼(Bodmer)最先提出至少200个限制性片段长度多态性(RELP)可作为连接人的整个基因组图谱的基础。

1983年Karry Mullis等发明了聚合酶链式反应(PCR);Smith等报道了DNA测序中应用荧光标记取代同位素标记的方法。

1985年,凯利·穆利斯(Mullis)等人发明了聚合酶链式反应(polymerase chain reaction);迈克尔·史密斯(Mike Smith)等报道了DNA测序中应用荧光标记取代同位素标记的方法。

1985年5月,美国Santa Cruz加州大学校长R. Sinsheimer提出人类基因组研究计划,1986年8月美国科学院生命科学委员会确定由Bruce Alberts负责的15人小组起草确定这个提议的报告,联邦政府1987年正式开始启动这一计划。

1994年,日本科学家在《Nature Genetics》上发表了水稻基因组遗传图,Wilson等用3年时间完成了线虫(*C. elegans*)3号染色体连续的2.2 Mb的测定,预示着百万碱基规模的DNA序列测定时代的到来。

1997年,伊恩·威尔穆特(Ian Wilmut)等首次不经过受精,用成年母羊体细胞的遗传物质,成功地获得克隆羊——多莉(Dolly)。

1998年,保罗·勒纳尔(Renard)等用体细胞操作获得克隆牛——Marguerite,再次证明从体细胞可克隆出遗传上完全相同的哺乳动物;Gene Bank公布最新人的“基因图谱98”,代表了30181条基因定位的信息;Venter对人类基因组计划提出新的战略——全基因组随机测序,毛细血管电泳测序仪启动。

1999年,甘特·布洛贝尔(Gunter Blobel)发现细胞中内在的运输和定位信号,并具体展示了这种信号在发送过程中的分子状态。

2001年,利兰·哈特韦尔(Hartwell)发现和研究了细胞周期分裂基因,保罗·纳斯(Paul Nurse)和蒂莫西·亨特(Tim Hunt)分别发现了调节细胞周期的关键分子周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)及调节CDKs功能的因子蛋白。

2003年,罗德里克·麦金农通过对钾离子通道KcsA的研究,认为是离子筛结构的构象变化使得钾离子通道选择性地通透钾离子,阐述了钾离子通道结构及功能机制。而彼得·阿格雷(Peter Agre)发现了细胞膜水通道,他们的发现阐明了盐分和水如何进出组成活体的细胞。

2004年,以色列科学家阿龙·切哈诺沃(Aaron Ciechanover)、阿夫拉姆·赫什科(Avram Hershko)和美国科学家欧文·罗斯(Irwin Rose)因发现泛素调节的蛋白质降解被授予2004年诺贝尔化学奖。泛素控制的蛋白质降解具有重要的生理意义,他不仅能清除错误的蛋白质,对细胞生长周期、DNA复制以及染色体结构都有重要的调控作用。

2006年,美国科学家安德鲁·法尔(Andrew Fire)和克雷格·梅洛(Craig C. Mello)发现了核糖核酸(RNA)干扰机制, RNA干扰已被广泛用作研究基因功能的一种手段,并有望在未来帮助科学家开发出治疗疾病的新疗法。

2007年,美国科学家马里奥·卡佩奇(Mario R. Capecchi)、奥利弗·史密斯(Oliver Smithies)和英国科学家马丁·埃文斯(Martin J. Evans)等人的一系列突破性的发现为基因靶向技术的发展奠定了基础。基因靶向技术已广泛应用于基因功能研究、人类疾病动物模型的研制以及经济动物遗传物质的改良等方面,给现代生物学和医学研究带来了革命性的变化,并直接引发了现代生物学和医学研究各个领域许多突破性的进展,成为后基因组时代研究基因功能最直接和最有效的方法之一。

2008年,华裔美国科学家钱永健、美国科学家马丁·沙尔菲(Martin Chalfie)和日本科学家下村修等人在绿色荧光蛋白的研究和应用方面作出了突出贡献。

2009年,三位美国科学家伊丽莎白·布莱克本(Elizabeth Blackburn)、卡罗尔·格雷德(Carol Greider)、杰克·绍斯塔克(Jack Szostak),发现了端粒和端粒酶保护染色体的机理,他们的工作解决了个重要的生物学问题,即线性染色体的末端是如何实现完整复制,以及如何避免核酸酶的降解以维持染色体的稳定性。

从以上所述的生物化学的发展中,可以看出20世纪50年代的双螺旋结构,60年代的操纵子学说,70年代的DNA重组,80年代的PCR技术,90年代的DNA测序都具有里程碑的意义。其中又以核酸的研究为核心,带动着分子生物学向纵深发展,将生命科学带向一个由宏观到微观再到宏观,由分析到综合的时代;现代生物化学正在进一步发展,其基本理论和实验方法均已渗透到科学各个领域,无论在哪个方面都在不断取得重大进展。经过大约两个世纪的时间,通过很多杰出的生物工作者的辛勤研究现已成为独立完整的新科学。今后生物化学遂将发展,这就有待于后来人的努力了。综上所述,可知生物化学在生命科学中的位置是越来越重要的,生物化学的理论和技术的介入所有各门生物科学。

1.3 生物化学的应用与发展前景

1.3.1 生物化学的应用

生物化学的产生和发展不仅大大推动了生命科学研究的迅猛发展,同时,为农业、工业、医药、食品加工生产等发展提供了重要的理论知识和实验技术。因此,生物化学不仅成为推动生命科学及其他相关学科发展的重要工具,更是有利促进了社会经济的发展和人们生活水平的提高。

1.3.1.1 在农业生产中的应用

在农业生产上,生物化学将作为有力的工具和手段,对农业中的作物栽培、作物品种鉴定、遗传育种、土壤农业化学、豆科作物的共生固氮、植物的抗逆性、植物病虫害防治等问题加以研究和解决。

在农业科学中,栽培学是研究作物栽培、服务于农业生产的理论和技术。运用生物化学的知识,可以研究作物的生长发育规律与环境条件的关系、有关的调节控制技术及其原理,对于提高作物产品的数量和质量、降低生产成本、提高劳动效率 and 经济效益具有重要意义。

作物品种鉴定是农业生产中一个很重要的课题。常用常规鉴定方法如田间种植鉴定法、籽粒形态鉴定法、物理化学鉴定法等存在着鉴定结果需要周期长、准确度低、应用范围受限制等问题。生化鉴定法是在分子水平上对具有不同遗传特性的种子予以鉴别。它是一种准确性较高、发展快的种子纯度鉴定方法。具有经济方便、准确快速等特点。常用的生化鉴定方法包括同工酶电泳、蛋白质电泳、高效液相色谱和抗体反应等方法。其中同工酶和蛋白质电泳技术在纯度检测中显示了强大的生命力。如运用电泳的方法将不同品种中的储藏蛋白分离,染色后显现出蛋白质的区带,不同作物品种具有不同的区带,因此,可以将这些区带编号,再根据某一品种的蛋白质区带即可查出它属于什么品种。同时,还可利用现代分子生物学中的限制性酶切片段长度多态性分析技术,直接提取同一作物小同品种的种子 DNA,进行限制性内切酶消化并进行电泳分析,根据不同品种具有其独特的电泳谱带来鉴别种子。

在生物化学研究过程中,人们已经知道负责生物遗传变异的物质基因是脱氧核糖核酸 DNA 的片段,改变 DNA 的性质和结构,就可以改变生物的遗传特性。例如,将某一基因引入生物体内,可以不受亲缘关系的限制进行品种改良,甚至创造出新品种。

土壤农业化学的深入研究依赖生物化学的基础知识。土壤微生物学、土壤酶学和土壤营养元素的研究可以揭示土壤中有机成分的分解转化过程,有助于提高土壤肥力和植物对养分的吸收利用。土壤中的微生物可分泌出多种胞外酶,这些酶与土壤中有机成分的转化及营养物质的释放有密切关系,影响着土壤中营养的有效性。这些问题的研究都要应用生物化学的原理和方法,属于生物化学的研究内容。豆科植物的共生固氮作用是生物化学的一个重要课题。

生物固氮是 21 世纪的一个研究课题,氮素是增加谷物产量的重要因子,人们可以将固氮基因或固氮生物转移到禾本科粮食作物上,使其能像豆科植物那样自行固氮,从而降低化肥使用量,减少污染。

作物的抗寒性、抗旱性、抗盐性、抗虫以及抗病性的研究离不开生物化学。以抗寒性为例,抗寒性是作物的重要遗传性状,过去育种要在田间鉴定作物的抗寒性,而现在已经知道抗寒性与作物的生物膜有密切关系,生物膜上的膜脂流动性越大,作物的抗寒性越强,反之抗寒性弱。抗寒品种的膜脂中不饱和脂肪酸含量高,非抗寒品种不饱和脂肪酸含量低。另外,抗寒性还与膜上的许多种酶有密切关系,如 ATP 酶、过氧化物歧化酶 (superoxide

dismutase, SOI) 等。所以现在可利用生物化学方法鉴定作物的抗寒性。

生物化学的理论可以作为病虫害防治和植物保护的理论基础,用于研究植物被病原微生物侵染以后的代谢变化,了解植物抗病性的机理。病菌及害虫的生物化学特征,化学药剂如杀菌剂、杀虫剂和除草剂的毒性机理,以提高植物对环境的适应能力,增强植物生产力,使植物资源更好地为人类服务。

此外,畜牧、桑蚕养殖等农业生产领域,以及农产品、畜产品、水产品储藏、保鲜等都有应用相关的生物化学知识。

1.3.1.2 在工业生产中的应用

在某些轻工业生产中,生物化学在发酵、食品、纺织、制药、皮革等行业都需要广泛地应用生物化学的基本理论及技术。例如皮革的鞣制、脱毛,蚕丝的脱胶,棉布的浆纱都用酶法代替了老工艺。近代发酵工业、生物制品及制药工业包括抗生素、有机溶剂、有机酸、氨基酸、酶制剂、激素、血液制品及疫苗等均创造了相当巨大的经济价值,特别是固定化酶和固定化细胞技术的应用更促进了酶工业和发酵工业的发展。

1.3.1.3 在医学领域的应用

生物化学与医学的发展密切相关,生物化学已经渗透到医学科学的各个领域,是一门重要的医学基础课程。人的病理状态是由于细胞的化学成分发生了改变,从而引起代谢及身体机能的紊乱。根据疾病的发病原因以及病原体与人体在代谢和调控上的差异,设计或筛选出各种高效低毒的药物来防治疾病等,这些问题的研究都需要应用生物化学的理论和技術合成生化药物。

(1) 生物化学的发展促进对人或动物致病机理的认识

从医学方面讲,人或动物的病理状态往往是由于细胞中化学成分的改变,从而引起功能的紊乱。例如,血液中脂类物质含量增高是心血管疾病的特征之一,如冠心病、血管栓塞引起的脑出血、脑血栓等症状;血红蛋白一级结构的改变可以溶血,如人被毒蛇咬伤后丧命,是由于蛇毒液中含有磷酸二酯酶,使血细胞溶血所致等,许多疾病的临床诊断愈来愈多地依赖于生化指标的测定。

(2) 生物化学理论和方法促进生化药物研究与开发

生化药物是一类从动物、植物及微生物体内分离、纯化所得,以及用生物化学法合成或用现代生物技术制得,用于预防、治疗和诊断疾病的生化基本物质。这些药物的特点是来自生物体,基本生化成分即氨基酸、肽、蛋白质、酶、辅酶、多糖、脂质、生物胺、核酸,以及其衍生物、降解产物及大分子的结构修饰物等。这些物质成分均具有生物活性或生理功能,毒副作用极小,药效高而被服用者接受。上述物质的理化性质确定、生物活性检验、效价测定以及安全性检查等,都与生物化学理论与技术密不可分。

1.3.1.4 在环境保护领域的应用

技术的不断进步与经济的迅速发展给人类带来巨大改变的同时也给人类居住的环境带来了巨大的污染,已经严重危害人类的生存与发展,如目前引人注目的水质污染、雾霾等。通过筛选良好的微生物菌株进行转化,或使用微生物发酵产物对污染废水进行处理,这些都与生化理论和方法密切相关。

此外,航空航天事业、海洋资源的开发利用等都离不开生物化学及由它发展起来的生物化学工程技术。

1.3.2 生物化学发展前景

20世纪70年代,生物化学的迅速发展形成了一门独立的新学科——分子生物学。分子