

介于生物学与化学之间的交叉学科;同时也是一门研究手段多样、研究范围广泛、研究意义深远的学科。

1.2 生物化学的研究内容

1.2.1 构成有机体的物质基础

生物化学的一个主要内容是研究组成生物体的物质的化学组成、分子结构、理化性质及生理功能。在对这部分内容进行研究时,往往是从相对静止的角度把这些物质孤立起来进行研究,不涉及它们的变化以及相互转化,也就是我们俗称的静态生物化学。

组成生物体的物质归根结底是由元素组成的,但在地球上存在的 92 种天然元素中,只有 28 种元素在生物体内被发现。其中 C、H、O 和 N 这 4 种元素,是组成生命体最基本的元素。这四种元素约占了生物体总质量的 99% 以上。

C、H、O、N、P、S 及微量元素组成了自然界所有的生命物体的基本物质:水、无机离子、生物小分子和生物大分子。其中生物小分子包括维生素、激素、辅酶、有机酸、色素等;生物大分子则包括糖、脂、核酸和蛋白质四类物质。组成生物体的这些物质种类繁多、结构复杂、功能各异,是生命现象的物质基础。

1.2.2 物质代谢及其调节

生物化学的另一个主要内容是研究生物体的新陈代谢,即组成生物体的物质在生命活动过程中所进行的化学变化。研究生物体的物质代谢及其代谢调控是生物化学的中心内容,也就是我们俗称的动态生物化学。

新陈代谢是生物体通过同化、异化过程和外界进行的物质与能量交换,这是生物体与非生物体,生命与非生命在运动形式上的根本区别。

生命体一旦出现就需要生长、发育,生长需要的养料需从外界获得,然后经过体内的消化和吸收,将从外界获得的物质分解为简单的化学物质,然后生物体根据自身的需要合成蛋白质、核酸、脂肪、糖类等化学物质。那么这些物质是怎样合成的?它们的运动规律是什么?这就是所谓的物质代谢问题。在物质代谢的同时需要大量的能量,这些能量是怎样生成的,又是以什么样的形式相互转化的?能量代谢具有哪些特点?这些重要的问题就是生物化学的另一项主要研究内容。

1.2.3 物质结构、物质代谢与生理功能的关系

研究由生命物质构成的体内器官、组织、细胞等在生命活动中的整体功能,以及相互之间的协调和调控,称为功能生化,是生物化学的重要组成部分。生物体尤其是人体具有各种各样

的生理功能,如视觉、听觉、肌肉收缩、神经传导、腺体分泌、生物合成等。这些生理功能的正常发挥与构成生物体物质的结构及生物体内的物质代谢具有密切的联系,如果构成生物体的物质结构及生物体内的物质代谢出现异常,那么生物体的整体生理功能就会发生紊乱,器官、组织、细胞之间就不能正确地进行协调和调控。

1.3 生物化学的应用

1.3.1 生物化学在药学中的应用

药学的研究对象是应用于人体疾病的预防、诊断、治疗的药物。而生物化学作为药学各专业的重要专业基础学科,为药学研究与新药研发提供了理论基础、技术和方法,因而进一步促使药学得到了新的发展。

1) 生物化学是药学的基础

生物化学作为一门基础学科,与药学联系紧密,为药物化学、药理学、药代动力学、药剂学等药学学科提供了基础理论,在此基础上生物化学与药学又进一步交叉、融合、渗透而形成和衍生了一批新的学科:生化药学、生化药理学、分子药理学等,从而为药学学科的进一步发展奠定了坚实的理论基础,同时也成为当前药学学科发展的先导。

2) 生物化学指导新药的设计和开发

药物设计是新药研究的重要内容,是研究和开发新药的重要手段和途径。生物化学为新药开发提供了新的理论、技术和方法,为新药的合理设计提供了依据,减少了寻找新药的盲目性,提高了新药发现的概率。目前生物化学在新药的设计和开发中的应用主要集中在以下5方面。

①酶与药物设计:将酶作为靶标来进行酶抑制剂的设计(如磺胺类药物及磺胺增效剂的设计、乙酰胆碱酯酶抑制剂的设计等)。

②受体与药物设计:受体介导的靶向药物设计及受体与药物结合的构象分析是新药设计中常用的方法。

③药物代谢转化与前体药物设计:根据药物转化途径及其中间体的药理活性的改变设计前体药物,使其经代谢转化后才显示药理作用,从而更能发挥药理作用。

④生物大分子的结构模拟与新药设计:利用蛋白质工程技术改造具有明显生物功能的天然蛋白质分子,以蛋白质的结构规律及生物功能为基础,通过分子设计和基因修饰对蛋白质进行定向改造,设计出更加符合人类需要的活性蛋白。

⑤药物基因组学与新药设计:研究遗传变异如何影响每个病人对药物的反应性,即研究药物作用、吸收、代谢、转运、清除等基因差异。

3) 生物化学在制药工业中的应用

生物化学的实验方法及技术在制药工业中应用广泛:如利用重组DNA技术进行基因克

隆、定向改造生物的基因结构,生产自然界所没有的重组基因工程药物及重组蛋白类药物(如重组胰岛素、重组生长素、重组细胞因子以及工程酶);利用酶的催化作用进行一些生物自身无法完成的反应(如没有相应的催化酶、非生物反应环境),进而生产出人类所需要的产品(手性药物的拆分等);利用生物化学方法提取、分离、纯化药物(如利用盐溶、盐析、有机溶剂沉淀、层析、结晶及重结晶等方法对药物进行提取、分离及纯化);利用生物化学分析方法进行药物质量控制(如利用电泳法检测蛋白质药物的纯度,微量凯氏定氮法测定含氮药物的氮含量,酶法测定酶类药物的酶活力)。由此可见利用生物化学技术生产的生物药物种类越来越多,同时应用生物化学及相关生物技术对传统制药技术进行改造已成为行业技术进步的主力军。



知识链接

生化药物是生物药物的重要组成部分,一般是指从生物体提取,生物-化学半合成或用现代生物技术制得的生命基本物质。包括氨基酸、多肽、蛋白质、酶、辅酶、多糖、核苷酸、脂和生物胺等,以及它们的衍生物、降解物及大分子的结构修饰物等。

1.3.2 生物化学在其他学科上的应用

生物化学除了应用在药学以外,还广泛应用于医学、工业、农业以及环保等领域。如利用酶类药物或根据酶的活力大小来进行疾病的诊断、治疗等;将酶及代谢调控用于食品加工、酿造、新材料、新能源的开发与研制;利用生化技术进行工业污染的治理;利用转基因技术进行育种、生物病虫害防治;利用代谢调控技术保证产品储存等。总之研究生物化学的目的就是为了控制生命的过程,从而为人类的健康及工农业生产服务。

1.4 生物化学的历史及其发展趋势

1.4.1 古代生物化学

我国历史悠久,劳动人民很早就在不自觉地运用生物化学知识来改造和改善人们的生活,其中发展最快和应用最广泛的是发酵和医药行业。

早在4000年前我国劳动人民已经发明了用粮食酿酒技术,酿酒所用的酵母称为曲,又称媒,与现在的“酶”通用。周朝已经掌握了制酱和制醋技术。商朝已经能够制饴,饴是米经过麦芽的作用而制成的麦芽糖酱。酿酒、制醋、制酱、制饴都是发酵工业的一部分,其实质都是利用微生物产生的特殊催化剂所催化的化学反应。

在医药方面,最早在春秋战国时期,《左传》记载人们已知道用“曲”增进消化能力,治疗胃

病,东周时期《庄子》记载因海藻含碘,故可用于治疗“瘰病”,即甲状腺病,与现代科学疗法相同。唐代孙思邈已用动物的肝脏治疗夜盲症,用羊的甲状腺治疗地方性甲状腺肿,用牛乳、豆类、谷皮等防治脚气病。

除了发酵和医药,生物化学在其他一些方面也得到了广泛的应用。如我国保存最早的中医著作《黄帝内经·素问》已将食物分为“谷、畜、果、菜”四大类,初步提出了营养学说。北魏贾思勰所著的我国最早的一部完整的古农书《齐民要术》中已经掌握生产豆腐的工艺。由此可见,在此时期我国劳动人民积累了丰富的生物化学知识,为生物化学的发展作出了突出的贡献。

1.4.2 近代生物化学

近代生物化学阶段,生物化学得到了快速的发展。欧洲 17 世纪工业的兴起推动了生物化学的快速发展,在此期间出现了很多伟大的科学家,并为生物化学的发展作出了重要的贡献。1777 年法国科学家 Lavoisier 研究“生物体内的燃烧”,指出此类“燃烧”耗氧并排出二氧化碳,证明动物体温形成是食物在体内“燃烧”的缘故,否定了当时盛极一时的燃素学说。1828 年德国化学家 Wohler 在实验室里用氰酸铵合成了尿素,在实验条件下,使无机物变成了有机物,证明了有机物也可以被合成,从而破除了当时盛行的生命起源的“活力论”。1833 年,法国化学家 Anselme Payen 发现了第一个酶,即淀粉酶,开启了酶学研究的历史。1840 年,德国科学家 Liebig 将食物分为糖、脂、蛋白质类,提出“代谢”一词,最先写出两本生物化学相关专著,为近代生物化学的发展作出了突出的贡献。1869 年瑞士生物学家 Miescher 发现了核酸,为正式开启核酸的研究工作打下了基础,后人称他是生物化学之父。1897 年德国科学家 Buchner 兄弟证明了无细胞的酵母提取液也具有发酵作用,可使糖类转变成乙醇及二氧化碳,为生物化学及酶学的发展打下了坚实的基础。1903 年,德国科学家 Neuberg 首次提出“Biochemistry”一词,又称“生理化学”,现译为“生物化学”,简称“生化”,标志着生物化学学科的正式确立。1937 年英国科学家 Krebs 发现了糖代谢过程中重要的循环——三羧酸循环,奠定了物质代谢的基础,标志着动态生物化学的研究取得了重大进展,并获得了 1953 年诺贝尔奖。1944 年美国科学家 Avery 通过肺炎链球菌转化实验证实了 DNA 是生物的遗传物质。1949 年美国科学家 Pauling 指出镰刀形红细胞性贫血是一种分子病,并于 1951 年提出蛋白质存在二级结构,获得了 1954 年诺贝尔奖。

在此期间我国科学家吴宪提出了利用分光光度法测定血糖及蛋白质的变性学说,为生物化学的发展也作出了突出的贡献。

1.4.3 现代生物化学

20 世纪 50 年代以后,生物化学得到了深入的发展。1953 年美国科学家 Watson 与英国科学家 Crick 提出 DNA 分子的双螺旋结构模型,随后又提出了遗传信息传递的中心法则,标志着生物化学的研究深入到了分子生物学时期,此后生物化学的研究对象也主要集中到蛋白质和核酸两类生物大分子。1969 年 Arber, Smith 和 Nathans 在核酸限制酶的分离与应用方面作出突出贡献,为基因工程的研究及开展提供了可能。1972 年美国斯坦福大学的 Berg 在体外将猿

猴病毒 SV40 的 DNA 和 λ 噬菌体的 DNA 分别进行了限制性内切酶的酶切消化,然后再用 T4 DNA 连接酶将两种消化片段连接起来,获得了包括 SV40 和 λ DNA 的重组杂交 DNA 分子,证明任何来源的 DNA 都可以相互重组,为外源 DNA 的重组提供了重要的理论基础。1973 年美国科学家 Cohen 等用核酸限制性内切酶 *EcoR* I,首次基因重组成功,开创了基因工程的新时代。1983 年美国科学家 Barbara McClintock 发现可以移动的基因,说明基因可以游动,从而改变了人们一直认为基因是不能移动的这一认识。1989 年加拿大科学家 Altman 和美国科学家 Cech 发现了 RNA 也具有催化活性,拓展了酶的概念及研究范围。1992 年美国科学家 Mullis 发明了聚合酶链式反应技术,为 DNA 的体外复制及基因的克隆提供了一种简便、快捷、高效的方法。1990 年 10 月国际人类基因组计划正式启动,主要由美、日、德、法、英、中等国的科学家共同参与,并于 2001 年完成了人类基因组草图测序。除了上述事件,在此期间其他很多科学家也做出了许多开创性的工作,大约有 40 位科学家因在生物化学领域的贡献而获得诺贝尔奖,占生理学或医学奖的一半和化学奖的三分之一以上。因此这段时间也被称为生物化学的发展期。

在此期间,我国科学家也对生物化学的发展作出了一定的贡献:1965 年,首先人工合成出具有生物学活性的牛胰岛素;1973 年,测定了猪胰岛素的空间结构;1983 年,完成酵母丙氨酸 tRNA 的人工合成;随后相关人员开展了植物收缩蛋白,生物膜结构与功能及蛋白质合成后的转运、人类 3 号染色体上 3 000 万碱基对的序列测定等相关研究工作。

1.4.4 生物化学的发展趋势

1) 结构生物化学的研究

生物功能是由生物大分子的结构决定的,研究各种生物大分子的结构、功能及其结构与功能之间的关系成为未来生物化学发展的一大热点。未来人们可以把生物大分子的结构信息转换成计算机语言,从而与生物信息学结合起来进行相关内容的研究。研究这些对于疾病的发病机制、疾病的预防、疾病的诊断以及疾病的治疗都具有重要的意义,特别是对合理药物设计具有更重要的意义。

2) 基因组学及蛋白质学的研究

基因组学是研究生物体内全部基因组的科学。包括结构基因组学(整个基因组的遗传图谱、物理图谱、测序)、功能基因组学(认识、分析整个基因组所包含的基因、非基因序列及其功能)和比较基因组学(不同物种,人种整个基因组的比较,增强对各个基因组功能及发育相关性的认识)。人类目前虽然已经绘制出了人类基因组图谱并完成了结构基因组学的相关研究内容,但是生命的奥秘还远没有被揭示,功能基因组学和比较基因组学的相关研究内容仍需科学家们继续探索。

蛋白质组学是研究细胞内全部蛋白质的组成及其活动规律的科学。生物体内 mRNA 由于存储和翻译调控以及翻译后加工的存在,并不能直接反应蛋白质的表达水平;此外蛋白质特有的自身活动规律,如蛋白质的修饰加工、转运定位、结构形态、代谢转化、蛋白质与其他生物大分子的相互作用等,均无法从基因组水平上的研究获知,因此仅仅对基因组进行研究是远远不够的,对生物功能的主要体现者或执行者——蛋白质的表达模式和功能模式的进一步研究

就成为生物化学发展的必然。

3) 生物体代谢调控的研究

代谢调控(包含基因组学和蛋白质组学的相关内容)是生物体不断进行的一种基本活动,是在生物体各种组织及细胞的共同作用下完成的。对生物体自身代谢调控的研究不仅可以阐明生物体内新陈代谢调节的分子基础,揭示其自我调节的规律,有助于揭示生命之谜,而且可以用于工业体系,使生物体能够高效率、自动化生产药物等产品。

4) 生物膜的研究

生物膜与膜生物工程是现代生物科学的重大发展方向之一,它对阐明生物能量转换、信息识别传递和物质转移等诸多生命现象具有重大意义。新陈代谢的调节控制、遗传变异、生长发展、细胞癌变等也与生物膜息息相关。21世纪对生物膜的结构、功能、人工模拟与人工合成的研究将是重点课题之一。

• 本章小结 •

1. 生物化学是以生物体为研究对象,运用化学、物理或生物学的原理和方法,了解生物体的物质组成、结构以及物质和能量在体内的化学变化过程;同时研究这些化学变化与生物的生理机能和外界环境的关系,从分子水平探讨生命现象本质的一门学科。

2. 生物化学的研究内容包括:构成有机体的物质基础;新陈代谢及其调节;物质结构,物质代谢与生理功能的关系。

3. 生物化学在药学中的应用有:药学研究的基础;指导新药的设计与开发;在制药工业中的应用。

4. 生物化学的研究历史包括:古代生物化学、近代生物化学及现代生物化学。

5. 生物化学的发展趋势:结构生物化学的研究;基因组学及蛋白质组学的研究;生物体代谢调控的研究;生物膜的研究。



复习思考题

一、名词解释

生物化学

二、选择题

1. 生物化学诞生于()年。

A. 1852

B. 1903

C. 1912

D. 1954

2. 关于生物化学叙述错误的是()。

A. 生物化学是生命的化学

B. 生物化学是生物与化学

C. 生物化学是生物体内的化学

D. 生物化学的研究对象是生物体

3. DNA 双螺旋结构模型创立于()年。