

九、生物化学与分子生物学的发展趋势

生物化学与分子生物学虽然只是生命科学中的一个学科，但是它代表了生命科学的未来与希望。回顾 20 世纪初，生命科学分科十分细，各学科所涉及的领域彼此间界限甚是分明，例如解剖学、细胞学、微生物学、病理学、生理学、药理学等等。它们各有明确的研究领域，运用特定的理论与手段进行研究。但是到了 20 世纪末期的今天，学科间的界限变得十分模糊，方法学上相互运用，理论上彼此借鉴，大家有了共同的语言。这是因为生命科学家都在用化学的方法、手段与理论去探讨生命现象中的众多问题。目前生命科学家已有了共识：只有把维系生命现象的过程如同化学反应一样去研究它，理解它，才能把生命现象的本质揭示出来。这是生命科学发展的必然趋势。

50 年代以来，生物化学与分子生物学取得了惊人的进展，解决了生物学中许多重大问题。核酸的双螺旋结构、核酸复制、遗传密码、遗传的中心法则、病毒中逆转录酶的发现，为基因工程技术奠定了基础。蛋白质的纯化方法、结构分析的高速发展，激素的受体学说及信息传递的第二信使的发现等等，都使生命科学上了一个新台阶。几乎每年的诺贝尔医学或生理学奖以及若干诺贝尔化学奖都授予了从事生化与分子生物学的科学家，他们的贡献在生命科学历史上留下了光辉的一页。

这些发明创造及由此产生的影响遍及生命科学各个领域，也为今后发展勾划出前进的方向。目前已是 20 世纪的最后数年，可以预言，21 世纪的生物化学与分子生物学仍然会充满生机，并将继续影响生命科学的各个方面。生物化学与分子生物学的主要研究对象是蛋白质、酶、核酸、糖及脂类，其研究内容已更为深入并渗透到许多领域。

（一）蛋白质与酶学

蛋白质的功能丰富多样，诸如运动、消化、吸收、信息传递等都是蛋白质功能的表现。如果没有一个基本原理去解释它们，就会被各种现象所迷惑。过去用严谨的物理学和化学理论以及实验技术揭示了小分子物质的性质与功能，同样的原理，大体上也能推导和预测像蛋白质那样复杂大分子的性质和功能，因此，当前蛋白质研究的一个中心课题是确定组成蛋白质的每个原子的三维空间排列。其最终目标是从蛋白质的化学式和三维空间结构预测其结构和功能，从而达到人类可以改造、模拟并合成蛋白质。

蛋白质一级结构即氨基酸的序列研究是蛋白质研究的基础。过去 40 年已有长足进展。近年来，分析手段的发展很快，如应用快原子轰击质谱（FAB/MS）分析，核磁共振（NMR）波谱分析，X 射线衍射分析等。X 射线衍射晶体学方法开发较早，但至今仍是研究蛋白质晶体结构的最有效的手段。编码蛋白质基因的分子克隆技术以及快速 DNA 序列分析技术的建立，是蛋白质结构分析的又一有力武器。

目前，已有的分析方法正在进一步计算机化、微量化和联机化。可靠、迅速的分析方法积累了大量数据，随之也建立了有效的数据库。一些未知功能的蛋白质通过与其他蛋白质之间的氨基酸序列相比较而得到了线索。

蛋白质基础理论研究的成就，大大促进了新技术的开发。如多肽工程与蛋白质工程，这是 80 年代兴起并迅速发展的领域。开始时主要是通过点突变

来改造天然蛋白质，以后发展到蛋白质分子的全新设计以至非肽模拟。多肽与蛋白质工程的发展最终将改变传统工业的高温、高压、高能耗状况，代之以节省能量与资源的高效率生产方式。

酶学研究是蛋白质结构、功能与生物催化机理研究的结合。由于生物化学与分子生物学的每个领域都涉及酶学的理论和实验手段，因此酶学和蛋白质研究都是生物化学和分子生物学的共同基础。

酶是生物催化剂，体内所有化学反应几乎都是在酶的催化下进行。过去一直认为酶的本质是蛋白质，并希望能有朝一日人工合成酶蛋白，但始终未能实现。80年代，发现了酶活性核糖核酸(ri-bozyme)和抗体酶(abzyme)，打破了酶即是蛋白质的经典概念。抗体酶技术将为酶的定向设计展现广泛的前景，如果一旦能制造出对氨基酸序列有特异性的抗体酶，能限制性地切割不同氨基酸残基间的肽键，则将对蛋白质结构的研究提供新的手段。抗体酶的定向设计也开辟了一个不依赖于蛋白质工程的真正酶工程领域。

酶学研究除了上述基础理论方面的重要成就以外，在应用研究方面也取得很大进展。

60年代后期兴起的固定化酶技术在工农业和医学中实际应用的巨大效益，已受到世界各国的注意。事实上，果葡糖浆、氨基酸、有机酸、酒精、抗生素等重要化工、医药产品已可由固定化酶技术生产。建立在吸附、共价结合、交联、包埋等物理和化学原理基础上的近百种方法已被用来将酶固定化在载体上或载体内。今天人们已能根据应用目的和酶的特性，选择合适的固定化方法和载体。固相酶的理论研究也因需要而获得发展，诸如固相酶的稳定性、动力学、底物专一性的改变等都已有不少报道和研究。通过固相化，使酶在有机溶剂中的催化成为可能，有机化合物的不对称水解、不对称合成、氧化还原反应和加成反应都有可能用固相化酶在温和条件下催化。在单一酶固相化的基础上，发展了多酶体系的共固相化，如天冬氨酸酶和天冬氨酸脱羧酶的共固相化可从延胡索酸生产L-丙氨酸。近几年来又进一步建立了固相活细胞技术，使细胞能在载体上生长繁殖，获得高密度制剂，并能将细胞生长期和生产期分开，延长生产期，使用后衰减的生产能力还可再生。为了生产高等生物体内某些具有经济价值的酶、激素、免疫化合物、生物碱、色素和香料等，又从固相微生物细胞发展至难度较高的固相动物、植物细胞。各种微载体和大孔胶材料为贴壁的动物细胞提供了较大的比表面，如琼脂糖凝胶、海藻酸聚赖氨酸微囊和中孔纤维可用来包埋贴壁细胞和悬浮细胞。已有报道应用固相化动物细胞生产单克隆抗体、干扰素和乙肝疫苗等。利用固相化植物细胞从简单碳源合成生物碱或进行生物碱等药物中间体的转化也已有不少成功的例子。

固相酶技术的发展使生物传感器应运而生。生物传感器是具有专一识别功能的生物材料(如酶)与基于化学或物理学原理的换能检测装置结合而构成的，酶电极就是最早期的生物传感器。目前约有10种可用于临床生化测定的酶电极商品化，分别可测定葡萄糖、尿素、尿酸、乳酸和谷氨酸等。近几年来，生物传感器的发展十分迅速，有专一识别能力的生物材料已从酶发展到抗体、受体、细胞器甚至细胞组成功能元件，换能检测器也从电极(气敏、离子敏)发展到离子敏场效应晶体管、热敏电阻器、发光二极管、光纤和石英压电振荡器，能把各种化学信息转变成电信号加以度量。目前生物传感器的主要趋向是微型化和多功能化，并发展成生物芯片。把具有信息传递、记

忆、分子识别、能量传递和放大功能的生物分子组成像集成电路那样的芯片，这将促进未来的生物电脑的出现。

（二）核酸

核酸是一类重要生物活性大分子。40 年代艾弗里（Avery）等人发现遗传物质是核酸，1953 年沃森和克里克创立了 DNA 双螺旋结构学说，奠定了现代分子生物学基础。此后，衍生出了分子遗传学和基因工程，为医学、农业、工业、环境保护等开拓了新局面。30 多年来核酸研究方面的科学家 16 次获得诺贝尔化学奖或生理医学奖，几占总颁奖数的四分之一。这也说明了核酸研究的重要性和发展迅速。

80 年代以来，核酸研究的新动向有四方面，一是 RNA 的研究又趋活跃，新的发现层出不穷。如酶活性 RNA 的发现，提示着生命起源过程中曾经有过一个 RNA 世界。RNA 曾经既携带遗传信息，又具有催化活性。再如 RNA 编辑机理的发现是对中心法则的一个重要的补充。一个基因在不同组织或不同生理状态下，以从不同转录起始位点开始转录、不同的剪接方式和不同的 3 端成熟而形成多种不同的蛋白，这是比基因重排更为灵活的调控方式。RNA 的应用前景也日益宽广，如酶活性 RNA 阻断各种有害基因的表达和反义核酸的应用等。

核酸研究的第二个动向是研究的主要材料已从 80 年代前的原核生物转向真核生物。无论是 DNA 复制、RNA 转录及前体的加工，还是蛋白质的生物合成，真核生物中的反应都较原核生物复杂得多。尽管真核生物中的这些过程现在还没有完全被阐明，但研究材料的改变已经引发如酶活性 RNA、RNA 编辑、mRNA 前体剪接、DNA 聚合酶等一系列重要现象的发现，它大大推动了核酸研究的发展。

核酸研究的第三个动向是核酸与核酸、核酸与其他生物大分子的相互作用越来越引起人们的重视。事实上，生物体内绝大多数核酸自一合成出来后就一直处于核酸与蛋白质、核酸与核酸、核酸与其他生物大分子的复合物中，它的各种生物功能也是在各种复杂的核蛋白体中完成的。如在基因转录的起始过程中，涉及很多核酸与蛋白质、蛋白质与蛋白质间的相互作用。不同基因的表达受不同组合蛋白因子的协同调节控制。

最后一点是，生物科学已经历了从生物整体水平研究向分子水平研究的转移，近年来一些研究又开始从分子水平研究转向整体与分子水平研究结合的阶段。例如果蝇的发育受调控基因网络的控制，一些实验室正在以整体与分子水平研究结合的方式研究这一问题。核酸研究在这第二次转移中正在并将继续起着先导的作用。

（三）糖复合物与生物膜

糖的生化研究已经历了近一个世纪，例如淀粉、麦芽糖、葡萄糖等的结构，在体内的消化吸收及氧化供能等的研究都取得很大成果。近二三十年来，发现另一类甚为复杂的糖化合物——糖蛋白、糖脂及蛋白多糖。它们有的覆盖在细胞表面形成一层糖被，起着细胞间的粘合、识别作用；有的存在于细胞间质及血浆、关节腔中，起着润滑及稳定蛋白质作用；它们还和细胞分化、

癌变等密切相关。在生理上的重要性大大促进了这方面的研究。各种分析方法层出不穷，并取得了极大成就。当前主要问题仍是发掘其主要功能。

生物膜研究是综合生物学、化学及物理学的跨学科工程。它的成就已在药理学、神经生物学、细胞生物学等领域起到不可估量的作用。

细胞外面有一层质膜包裹。真核细胞除质膜外，还有各种细胞器的膜，将细胞分隔成许多功能区域。

生物膜的基本结构为脂双层，在通常情况下均以这种结构出现。但在某些生理条件下可出现非脂双层结构，如六角形或微团等。通过生物膜结构的研究，先后出现了“流体镶嵌”模型和“板块镶嵌”模型。

细胞所含的蛋白质约有 20% ~ 25% 与生物膜结构相连，被称之为膜蛋白。膜蛋白结构的研究近年来有所突破。膜蛋白结构的阐明可推动对其功能的深入了解。这方面的研究仍然是分子生物学的前沿和热点领域。此外，跨膜信息传递的研究、膜蛋白与膜脂相互作用的研究近年来均取得不少进展，而且今后会继续受到很大关注。

(四) 激素、生长因子及癌基因

激素是沟通细胞间与器官间的化学信使，通过内分泌、自分泌、旁分泌、神经内分泌等作用方式行使传讯功能，从而使机体组合成一系列严密的控制系统，调节生命的全过程。生物从受精卵开始，生长、发育、成熟乃至衰老，都受激素的影响和调节。激素作用的本质和活动规律的阐明，不仅对于生命科学具有重要的理论意义，而且对于人类的内分泌疾病（如糖尿病、脑垂体病和甲状腺病等）及非内分泌疾病（如心血管疾病、肿瘤、精神疾病等）的发病机理、临床诊断与治疗，对于实现人类计划生育及延缓衰老均有实际意义。动物激素研究对于家畜饲养、鱼类增产，以及植物激素研究对农业增产和农产品储存均有广泛应用价值。此外新型激素及生物活性肽类药品的研究也有良好前景。

近 20 年来，生物化学在理论上及技术上渐趋成熟，新肽类激素的发现层出不穷。迄今为止，陆续发现的胃肠肽类激素已达 40 余种，神经肽有 50 余种（如吗啡调节肽、催眠肽等），循环系统肽类激素有数十种（如心钠素、血管紧张素、抗心律失常肽、内皮素等），肽类生长因子也有 50 余种（如表皮生长因子、血小板衍生的生长因子、胰岛素样生长因子、成纤维细胞生长因子、神经生长因子）等，此外，还有胰抑素、甘丙素、降钙素基因相关肽和 等。

与此相应，肽类激素受体结构与功能的研究也进展迅速。受体研究对一些新的生物分子和新合成药物的设计、评价作出了很大贡献。很多生物分子和药物可以利用与受体结合的方法进行筛选，并可以发现新的物质。例如脑啡肽就是在研究识别吗啡的阿片受体工作中发现的。人们通过进一步对分子结构的改造就有可能制成镇痛效果强而不会成瘾的药物。大脑的神经递质激素和其他物质的受体与学习、记忆、思维和情绪等密切相关，如脑中神经递质或其他活性物质的受体脱敏，可引起机体反应迟滞和障碍，因此，神经兴奋药和它的抑制剂与记忆和智能关系的研究，也是受体研究的重大课题之一。

固醇类激素的作用在于调控基因表达。激素在靶细胞中以高亲和力、专

一性地结合特定的受体蛋白后，进入细胞核与染色质结合，从而导致某些特定基因的激活或抑制。大量的研究都集中于各种激素受体的鉴定、提纯、结构功能分析，以及受激素调控的靶基因的分离与鉴定。最近五六年来，几乎所有固醇类激素受体基因均得以克隆和序列测定，可以看到它们的结构有很大的同源性，形成一个所谓的“固醇类受体超大家族”（steroid receptor superfamily）。其成员除已知的固醇类受体外，还包括甲状腺素、维生素 D₃ 及视黄酸等的受体。

癌基因的发现是肿瘤研究的一个里程碑，而阐明激素、生长因子受体与癌基因及其产物的关系是近年分子生物学和分子肿瘤学研究的热点。

近几年来，大量实验结果表明，不同的原癌基因产物都是复杂的细胞信号转导网络中的组分。在信号网络中，这些蛋白质完成不同的功能，其中包括：在细胞外侧表现为配体及生长因子功能；在质膜中表现为受体的功能；在胞质中具有信号转导物的作用；以及在核中作为转录因子。这些实验提示，即使不是全部，大多数癌基因的产物参与生长因子-受体应答途径，由于在这点上的变化导致恶性转化。

生长因子与受体结合后，通过受体后的信号传递，最后导致特定的基因激活：蛋白质生物合成以及细胞的分裂、增殖、分化等活动产生。目前受体后的信号传递途径的研究已成为前沿领域，特别是生长因子和癌基因产物在信号传递中的相互关联更是引人注目。

（五）分子免疫学、分子遗传学及分子病毒学

当今国际上分子免疫学的主要课题是识别分子（如抗体、细胞因子）和效应分子（如抗原、受体等）的结构、功能和基因的研究。目前，对抗体的结构以及基因表达的全过程已经了解得比较清楚了。如抗体生成不仅要有产生抗体的 B 细胞，还要有 T 细胞的参与；组织或器官移植要考虑两个个体之间是否相容，即所谓组织相容抗原；抗原-抗体反应尚有补体参与；干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子是一群调节免疫应答的蛋白质等等。上述内容都是当今分子免疫学的热门课题。如何通过主动免疫预防诸如艾滋病、血吸虫病等严重危害人类健康的疾病，当然也是分子免疫学中重大课题。

分子遗传学在分子水平上研究遗传与变异机理。近年来由于重组 DNA 技术、聚合酶链反应（PCR）、DNA 限制性片段多态性（RFLP）和快速放大多态 DNA（RAPD）方法的开发应用，使分子遗传学研究发展日新月异。在此基础上建立的遗传工程不仅成为一个新的生产领域，同时又反向促进了分子遗传学、生物化学、细胞生物学等学科的发展。未来发展的一个大趋势是反向生物学，即从内在的基因入手，研究生物分子的结构和功能、编码的蛋白产物在细胞或个体生命活动中的作用，阐明外观上千变万化的生命现象的本质。分子遗传学研究应占这一发展趋势的核心地位。

病毒学是一门横跨生物学、医学和农学的十分重要的独立学科。噬菌体的定量遗传研究曾经为分子遗传学的创立奠定了基础。近 30 年来，随着生物化学、细胞学、遗传学、免疫学、临床医学和动、植物病理学的相互渗透，相互促进，各种物理、化学新技术和分子生物学方法的广泛应用，使病毒学已经全面进入分子病毒学阶段，并成为分子生物学前沿的综合性学科之一。

病毒是研究基因组结构和表达调控机理的最好模型。研究反转录病毒发

现了反转录酶，从而修改补充了遗传信息传递的“中心法则”，同时使 cDNA 基因的合成和异源重组表达成为现实。肿瘤病毒的研究导致了原癌基因的发现，使肿瘤发生机理研究有了新的突破。真核病毒基因组结构和表达的一系列重要发现，如基因重叠、内含子的剪辑、转录后加工、翻译后修饰、增强子等各种顺式调控信号和反式调控蛋白因子等等，为阐明真核基因表达调控的基本原理，带动分子生物学迅速发展起了重要作用。

现代临床病毒学研究表明，有更多的新病毒病正在严重危害和威胁着人类生存。据统计，人和动物的传染病约有四分之三是由病毒所引起。诸多病毒病对人类的严重威胁与寥寥无几的防治手段形成了极鲜明的反差。造成这种局面的主要原因之一，就是因为人们对各种病毒的分子生物学知识积累仍远远不足以为防治病毒病提供必要的理论指导和可行的技术手段。分子病毒学的发展将为改变这种状况作出重要的贡献。同时以杆状病毒为代表的无公害病毒杀虫剂的开发应用，以各种病毒为载体的基因工程，将为减轻虫害、改善环境、促进以生物技术为支柱的高技术产业的发展 and 实现肿瘤及遗传疾病的基因治疗开创新的途径。

（六）基因工程

基因工程技术自 70 年代建立后引起了科学界的高度重视，这是由于用基因工程方法可在体外按人们的要求进行基因重组和基因改造，并通过各类基因载体进行基因转移，打破了基因重组和基因转移的物种界限。以基因工程为核心的分子生物学方法在生物学研究中得到广泛的应用，几乎渗透到生命科学的各个领域，成为研究和揭示生命现象本质和规律的一种重要工具。另一方面，基因工程使生产人体内源各类细胞因子、激素等活性多肽、蛋白质成为现实，基因工程产品已逐步发展为生物技术产业中一个重要的引人注目的新兴产业。