

中国生物化学基础研究 40 年回顾

林其谁*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 《生物化学与生物物理进展》创刊的 40 年中, 特别是改革开放后, 我国生物化学研究得到了巨大的进步, 许多方面在国际生物化学界有了一席之地, 有的曾处于国际领先地位。除本专刊有专文论述的酶学、生物膜、结构生物学外, 本文主要介绍: 人工全合成酵母丙氨酸转移核糖核酸(tRNA^{Ala}); 乙肝病毒 adr 亚型的全基因组克隆和研究; 人类、水稻和一些生物基因组研究; 功能基因组研究及一些与疾病或水稻性状密切有关的基因的发现; 植物分子育种方法的创立; 动植物与酵母的重要基因的表达调控研究取得的突出成绩; 在 RNA 研究, 包括 tRNA、SnoRNA, 核酶等方面新的突破; 在多肽、蛋白质、蛋白质组、糖复合物等方面取得的成绩。

关键词 生物化学, 基因组学, RNA

学科分类号 Q5

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00238

在《生物化学与生物物理进展》创刊的 40 年中, 中国生物化学基础研究既经历了文化大革命的艰难岁月, 也经历了改革开放后的快速发展。改革开放后老中青都奋起努力学习先进理念与方法, 我国生物化学研究不仅很快地得到复苏, 而且得到巨大的进步, 许多方面在国际生物化学界有了一席之地, 有的曾处于国际领先地位。下面对这一期间部分主要研究成果, 除本专刊有专文论述的酶学、生物膜、结构生物学外, 作一简略的介绍。

1 人工全合成酵母丙氨酸转移核糖核酸(tRNA^{Ala})

1965 年我国人工合成牛胰岛素的成功^[1]给广大生物化学工作者很大鼓舞。就在 1965 年, 美国 Robert W. Holly 实验室解析了酵母丙氨酸转移核糖核酸的核苷酸序列^[2], 他因此获得了 1968 年诺贝尔生理学奖。酵母丙氨酸转移核糖核酸有明确的生物功能, 即接受丙氨酸并将它带到核糖体上来合成蛋白质。通过科技人员的酝酿与向国家科委建议, 1968 年中国科学院批准开展这项研究。参加的单位主要有中国科学院上海生物化学研究所、上海细胞生物学研究所(实验生物学研究所)、上海有

机化学研究所、生物物理研究所、北京大学生物系、上海化学试剂二厂等。1974 年合成了 8 核苷 7 磷酸片段: CpUpCpGpUpCpCpA, 得到了表彰。1977 年中国科学院成立人工全合成酵母丙氨酸转移核糖核酸协作组, 王应睐担任组长。1978 年成立合成会战组, 王德宝担任组长。1981 年 11 月成功地合成了具有生物活性的 tRNA^{Ala}。

tRNA^{Ala} 由 76 个核苷酸组成, 它含有 7 种 9 个稀有碱基。合成的路线是: 先合成小片段, 然后组建成 6 个较大片段, 进而得到 5' 半分子与 3' 半分子, 最后在 T₄RNA 连接酶催化下生成 tRNA^{Ala}。合成样品接受丙氨酸的活性最高达到天然酵母 tRNA^{Ala} 的 91%。20 世纪 80 年代国际上也有实验室研究 tRNA 的合成。1981 年日本学者报道合成大肠杆菌甲酰甲硫氨酸 tRNA, 但是合成的产物不含天然分子中的稀有核苷酸, 活性只有天然的 6%^[3]。

《酵母丙氨酸转移核糖核酸的人工全合成》一文于 1983 年全文发表于《中国科学》^[4]。项目获得

* 通讯联系人。

Tel: 021-54921248, E-mail: qslin@sibcb.ac.cn

收稿日期: 2014-08-19, 接受日期: 2014-09-02

1987 年国家自然科学一等奖。

2 乙肝病毒基因研究

20 世纪 70 年代围绕 DNA 研究的技术快速发展，推动了整个生命科学的发展。1970 年，H. O. Smith 分离纯化了专一的限制性内切酶^[5]，使得分离基因或基因片段成为可能。此后各种基因操作的工具酶相继发现。1972 年 P. Berg 将外源 DNA 片段插入猴 SV40 环状病毒 DNA 分子，获得第一个 DNA 体外重组体^[6]。1973 年 S. Cohen 成功获得细菌质粒重组体的克隆^[7]。1975 年 F. Sanger 建立了 DNA 酶法测序^[8]。1977 年 A. M. Maxam 和 W. Gilbert 建立了 DNA 化学测序^[9]。这些进展都有划时代的意义，使得研究 DNA 的结构与功能、基因的表达调控成为现实。

十年动乱使国内的 DNA 研究完全落后了，此后几乎只能从零起步。当时外汇较紧张，国内科研人员不等不靠，在一段时间里自己分离提纯大多数国外已商品化的工具酶。在研究制备已知的限制酶的同时，强伯勤在国际上首次发现了八核苷酸限制酶 *Sfi* I^[10]。

为了尽快地赶上国际水平，同时结合中国特色，李载平主持了乙肝病毒的研究。周翊钟从病人血清中分离了乙肝病毒颗粒，进而分离了乙肝病毒 DNA。1979 年 Tiollais 克隆得到乙肝病毒欧洲主要亚型 ayr 的基因组^[11]。1983 年李载平与日本学者同期分别完成亚洲乙肝病毒 adr 亚型的全基因组克隆^[12]。在此基础上完成的乙肝基因工程疫苗(痘病毒产)于 1992 年获卫生部新药证书。

3 基因组研究

1990 年启动的“国际人类基因组计划”的核心内容是测定人基因组的全部 DNA 序列。中国是继美、英、法、德、日之后的第 6 个参与国，也是唯一的一个发展中国家。我国承担的任务是，完成人类 3 号染色体短臂上距端粒端约 30 cM 的 DNA 序列的精细测定，由杨焕明、沈岩负责。主要内容包括：物理图谱建立与大规模克隆筛选、霰弹法测序与“工作框架图”构建、序列的组装与“完成图”构建、生物信息学技术的建立和大量数据的整理分析。2001 年 8 月 26 日，国际人类基因组计划中国部分“完成图”提前两年高质量地绘制完成。

韩斌研究水稻第四号染色体精确测序及着丝粒序列结构分析。克隆和鉴定了水稻芒长等驯化相

关基因，系统鉴定了水稻全基因组驯化选择位点^[13]。

杨焕明、汪建、于军开展了中国杂交水稻基因组计划，创建了“北京华大基因研究中心”，为我国的水稻^[14]、家鸡^[15]、家蚕^[16]等大型基因组，以及“非典”病毒等微生物基因组的研究和我国基因组学规模化研究的发展起到了重要作用。

4 功能基因研究

测序水平的提高为健康领域的新基因与疾病基因及农业领域的高产、抗逆基因的发现打下了基础。夏家辉克隆了神经性高频听力下降的耳聋疾病基因^[17]。贺林研究辽 A-1 型短指(趾)症的致病原因^[18]。沈岩、孔祥银对遗传性乳光牙本质致病基因研究取得成果^[19-20]。陈义汉发现引起家族性房颤的致病基因^[21]。孔祥银发现儿童白内障的致病基因——热休克转录因子 4，把热休克蛋白的合成与白内障的发生联系起来^[22]；孔祥银还发现 KITLG 基因突变引起家族性进行性色素过度沉着症^[23]。曾益新通过对鼻咽癌高发家系进行全基因组扫描连锁分析、精细定位及单体型分析，将鼻咽癌的遗传易感基因定位于 4 号染色体 4p11-p14 区^[24]。林鸿宣发现了多个控制水稻抗逆和产量性状的重要新基因^[25]。李家洋分离了一批株型与育性等生长发育性状发生改变的拟南芥突变体，并克隆出相关基因^[26]。邓子新在众多细菌 DNA 大分子上首次发现了硫(S)修饰^[27]。

5 植物分子育种

1974 年周光宇为了实现分子育种的设想开始广泛的调研，在此基础上开展远缘杂交高粱稻的研究。1979 年发表了高粱稻及其亲本的酯酶同工酶的研究，为 DNA 片段杂交提供了证明，并在以后的 DNA 测序中证明远缘亲本高粱 DNA 插入了水稻基因组。此后在棉花、小麦等作物上也实现了外源 DNA 经花粉管导入植物，并且阐明了花粉管珠心通道是外源 DNA 从珠孔到达胚囊的途径。以上工作应邀于 1983 年的 *Methods in Enzymology* 上予以比较全面的介绍^[28]。

6 基因的表达与调控

基因表达的程度、时间和空间是受严格控制的。揭示这种调控规律是了解生物生长、发育和分化，以及疾病发生的基础，同时也能为基因工程提供更好的调控元件，构建高效表达系统。

李载平和汪垣研究乙肝病毒基因的表达调控,从正常成人肝 cDNA 库克隆了 HB1F,这是一个新的调控乙肝病毒肝细胞特异表达和复制的关键转录因子,它还调控多个肝细胞特异基因如胆固醇合成中的关键酶 CYP7A1 的表达^[29].

尚永丰提出、验证并从分子机理上诠释了雌激素受体转录起始复合体在靶基因启动子上循环反复结合的假说,以及雌激素受体所介导的基因转录具有“双相性”和“两维性”的特点,为基因转录调控的理论增添了新的内容^[30].他还揭示了组蛋白去乙酰化和组蛋白去甲基化在染色质重塑中相互协调作用的机理,对认识表观遗传调控的分子机制具有创新性的理论意义.

张永莲在雄激素诱导大鼠前列腺类固醇结合蛋白(PSBP)基因表达的机制研究中,证明了其作用发生在转录水平,并鉴定到 4 个调控元件和与之作用的反式因子,提出启动子上的通用元件也与组织特异因子结合,为多元件多因子参与协同作用的论点提供了证据^[31].

陈赛娟等^[32]系统地阐明了三氧化二砷治疗急性早幼粒白血病的分子机制.说明它的治疗作用与癌基因的超甲基化有关.砷剂通过部分或选择性抑制 S-腺苷甲硫氨酸依赖的甲基转移酶,影响了 S-腺苷甲硫氨酸浓度而发挥作用.

洪国藩研究固氮基因群,证实了主要结瘤调控因子 NodD 蛋白与 nod box 特异结合,说明 NodD 蛋白是转录激活因子,为在分子水平研究结瘤基因的调控机理奠定基础^[33].发现新的结瘤调控基因 *hurL*,并将其定位在染色体,纠正了结瘤基因仅位于共生大质粒的观点.

陈晓亚对植物倍半萜代谢开展了系统深入的研究,克隆鉴定了棉酚合成途径一系列酶和调控因子基因^[34].通过对棉纤维发育相关转录因子的分析,鉴定了调控基因并提出其内含子起重要作用,为揭示棉纤维和植物表皮毛细胞发育的分子机制做出了贡献.

童坦君系统地揭示了 p16 等细胞衰老相关基因的作用机制,基因调控及信号转导,发现环境因素不仅可直接作用,也可引发基因变化,间接影响衰老.在国际上首先证明 p16 不通过端粒酶,可影响端粒长度与 DNA 修复能力.为观察不同因素对衰老影响,创建了估算人类细胞“年龄”的基因水平生物学指征,建立了一套国际认可的评估细胞衰老定量指标^[35].

敖世洲以酵母酸性磷酸酯酶基因系统为模型(这个系统包括编码不同酸性磷酸酯酶的结构基因及多种调控基因),克隆了三种结构基因.研究基因表达的顺式作用元件和反式作用因子的结构与功能,它们之间的相互作用规律.基本上阐明了酵母酸性磷酸酯酶基因转录调控的分子机制^[36].

李伯良研究细胞内唯一的胆固醇酯合成酶,人酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(ACAT).发现人 ACAT1 的 mRNA 来自 2 条染色体(1q25 和 7q31).发现三个层次系统(2 个启动子活性、顺式和反式两种剪接和两种起始翻译)的协调基因表达网络^[37].

陈江野研究白色念珠菌形态变化(酵母形式、菌丝形式)相关基因表达和调控.克隆了多个形态发生相关基因,研究了这些基因的表达与缺失对菌丝形成的影响.通过对这些基因及其编码蛋白产物的结构和功能的分析,阐明它们在白色念珠菌形态发生中的调控机制以及在白色念珠菌致病过程中的作用机理^[38].

刘定干发现一个真核生物的基因调控区就能在维持细胞正常表型中起重要作用:人白介素 6 核转录因子 3'非翻译区是个抗癌核酸元件.进一步的研究表明它在裸鼠的试验中有抑制肿瘤生长的作用^[39].

7 核酸研究

在人工合成 tRNA 的基础上王德宝开展了酵母丙氨酸 tRNA 的结构与功能研究,建立和发展了一整套 tRNA 的拆分技术和通用的 RNA 重组技术.这些方法保证了在 RNA 的任何位点插入或替换多个核苷酸.证明了酵母丙氨酸 tRNA 分子的修饰核苷酸中只有 T54 和 ψ 55 被 U 取代后氨基酸接受活性会显著下降;酵母丙氨酸 tRNA 的反密码环不参与与其合成酶的识别^[40].王应睐、王恩多研究了其他 tRNA 与相应氨酰 tRNA 合成酶的相互作用^[41].

屈良鹄研究核仁小分子 RNA(snoRNA)的结构与功能^[42],报道了拟南芥 11 个新的 snoRNA 基因簇.祁国荣、金由辛等研究具有催化功能的 RNA^[43](核酶),发现核酶与靶作用的螺旋 I 和螺旋 III 相互作用的强弱直接影响切割反应的效率与最适温度.在系列研究的基础上陈农安建立了锤头状核酶的计算设计方案取得成功^[44],初步解决了核酶使用过程中的体内表达和稳定性问题.

刘望夷研究核糖体 RNA 及核糖体失活蛋白的

结构与功能, 并且用原子力显微镜首次观察了核糖体小亚基及其复合物的结构^[45]. 纯化鉴定了 5 种新的核糖体失活蛋白. 此外, 阐明单链核糖体失活蛋白、天花粉蛋白, 具有 RNA N-糖苷酶活性, 可以脱去大鼠核糖体 28S 上 sarcin/ricin 中 4 324 位的腺嘌呤碱基, 从而使核糖体失活.

8 蛋白质组研究

夏其昌带领小组最早用双相电泳与质谱开展蛋白质组研究. 贺福初领导国际人肝脏蛋白质组计划(HLPP), 构建了人体肝脏蛋白质组的表达谱、修饰谱、连锁图及其综合数据库, 实现了转录组和蛋白质组的初步对接. 2014 年中国人类蛋白质组计划(CNHPP)全面启动实施.

9 多肽与蛋白质的研究

曹天钦等^[46]研究具有特殊保留性收缩机制的软体动物平滑肌的主要蛋白质组分——副肌球蛋白, 发现当时国际上已确定分子质量为 90 kd 的副肌球蛋白实际上是提取过程中的降解产物, 它的真实分子质量应为 120 kd, 是一个磷酸化蛋白质. 龚祖勋在保留性收缩肌肉中发现一种新的分子质量为 20 kd 的钙结合蛋白^[47].

在多肽、蛋白质激素的研究方面, 张友尚、许根俊等研究胰岛素类似物的非酶促与酶促半合成, 制备了胰岛素 B 链 C 端不同程度缩短的类似物, 为深入研究胰岛素结构与功能和胰岛素与受体的相互作用打下了基础^[48].

戚正武系统研究了三种不同家族蛋白酶抑制剂的结构与功能, 其中慈菇抑制剂为首先发现的新抑制剂家族^[49].

在多肽、蛋白质毒素研究方面, 陈远聪、周元聪、林政炯等研究江浙腹蛇中的有着抑制血小板凝集、神经突触前毒素和溶血毒素等不同药理学特点的酸性、中性与碱性磷脂酶 A₂ 以及这三种磷脂酶 A₂ 的结构与功能的关系^[50]. 戚正武解析了中华马氏钳蝎毒素中多种 Na⁺ 通道毒素的氨基酸序列及其基因结构, 通过基因突变研究其结构与功能的关系^[51].

10 糖蛋白与糖脂的研究

糖是一类重要的生命物质, 在动物体内大多以糖蛋白或糖脂的形式存在, 涉及到受精、分化、发育、免疫、感染和癌变等. 但由于其结构的复杂性和微观不均一性, 难以通过分离获取足够的量来进

行深入的研究. 化学合成则是解决这一瓶颈的途径, 从而可以进行后续结构改造以阐明构效关系和作用机理. 俞飏、惠永正等发展了对糖缀合物的合成方法学, 全合成了一系列具有重要生理活性的复杂天然糖缀合物^[52].

凝集素是细胞合成和分泌的、能与糖结合的蛋白质, 在细胞识别和黏着反应中起重要作用. 孙册与沈昭文研究多种凝集素, 发现半夏蛋白凝集素、大蒜凝集素、枇杷叶凝集素等只与甘露糖结合而不与葡萄糖结合.

顾天爵、陈惠黎等研究糖蛋白糖链的结构和功能, 包括植物寡糖的免疫功能及其受体的结构和功能研究, 细胞黏附分子-整合蛋白糖链结构在与配体结合中的作用, 肝癌细胞中整合蛋白基因的表达及其细胞黏附功能的变化等.

近 40 年国际上生命科学基础研究飞速发展, 特别是重组 DNA 技术带动了各个领域的发展. 在一段时间里国内重组 DNA 的研究, 由于不仅有基础研究重要性又有潜在重大应用价值而受到重视. 一段时间里基因工程生产胰岛素、干扰素、白介素、生长激素、表皮生长因子等都取得了成功. 基础研究也显示了重大的社会价值.

参 考 文 献

- [1] 龚岳亭, 杜雨苍, 黄惟德, 等. 结晶牛胰岛素的全合成. 科学通报, 1965, (11): 941-945
Gong Y T, Du Y C, Huang W D, et al. Chin Sci Bull, 1965, (11): 941-945
- [2] Holley R W, Apgar J, Everett G A, et al. Structure of a ribonucleic acid. Science, 1965, **147**(3664): 1462-1465
- [3] Ohtsuka E, Tanaka S, Tanaka T, et al. Total synthesis of a RNA molecule with sequence identical to that of *Escherichia coli* formylmethionine tRNA. Proc Natl Acad Sci USA, 1981, **78**(9): 5493-5497
- [4] Wang D B, Zheng K Q, Qiu M S, et al. Total synthesis of yeast alanine transfer ribonucleic acid. Scientia Sinica, (Series B), 1983, **26**(5): 464-481
- [5] Smith H O, Wilcox K W. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. I. Purification and general properties. J Mol Biol, 1970, **51**(2): 379-391
- [6] Jackson D A, Symons R H, Berg P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of *Escherichia coli*. Proc Natl Acad Sci USA, 1972, **69**(10): 2904-2909
- [7] Cohen S N, Chang A C, et al. Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*. Proc Natl Acad Sci USA, 1973, **70**(11): 3240-3244

- [8] Sanger F, Coulson A R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol*, 1975, **94**(3): 441–448
- [9] Maxam A M, Gilbert W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, **74**(2): 560–564
- [10] Qiang B Q, Schildkraut I. A type II restriction endonuclease with an eight nucleotide specificity from *Streptomyces fimbriatus*. *Nucleic Acids Res*, 1984, **12**(11): 4507–4516
- [11] Galibert F, Mandart E, Fitoussi F, *et al.* Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. coli*. *Nature*, 1979, **281**(5733): 646–650
- [12] Wu X F, Zhou Y Z, Feng Z M, *et al.* Cloning and restriction mapping of human HBV genome serotype adr. *Scientia Sinica (Series B)*, 1983, **26**(9): 954–960
- [13] Feng Q, Zhang Y J, Cheng Z K, *et al.* Sequence and analysis of rice chromosome 4. *Nature*, 2002, **420**(6913): 316–320
- [14] Yu J, Hu S N, Wang J, *et al.* A draft sequence of the rice (*Oryza sativa* L. ssp. indica) genome. *Science*, 2002, **296**(5565): 79–92
- [15] International Chicken Genome Sequencing Consortium. Sequence and comparative analysis of the chicken genome provide unique perspectives on vertebrate evolution. *Nature*, 2004, **432** (7018): 695–716
- [16] Xia Q, Zhou Z, Lu C, *et al.* A draft sequence for the genome of the domesticated silkworm (*Bombyx mori*). *Science*, 2004, **306**(5703): 1937–1940
- [17] Xia J H, Liu C Y, Tang B S, *et al.* Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet*, 1998, **20**(4): 370–373
- [18] Gao B, Guo J, She C, *et al.* Mutations in IHH, encoding Indian hedgehog, cause brachydactyly type A-1. *Nat Genet*, 2001, **28**(4): 386–388
- [19] Zhang X, Zhao J, Li C, *et al.* DSPP mutation in dentinogenesis imperfecta Shields type II. *Nat Genet*, 2001, **27**(2): 151–152
- [20] Xiao S, Yu C, Chou X, *et al.* Dentinogenesis imperfecta 1 with or without progressive hearing loss is associated with distinct mutations in DSPP. *Nat Genet*, 2001, **27**(2): 201–204
- [21] Chen Y H, Xu S J, Bendahhou S, *et al.* KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science*, 2003, **299**(5604): 251–254
- [22] Bu L, Jin Y, Shi Y, *et al.* Mutant DNA-binding domain of HSF4 is associated with autosomal dominant lamellar and Marner cataract. *Nat Genet*, 2002, **31**(3): 276–278
- [23] Wang Z Q, Si L, Tang Q, *et al.* Gain-of-function mutation of KIT ligand on melanin synthesis causes familial progressive hyperpigmentation. *Am J Hum Genet*, 2009, **84**(5): 672–677
- [24] Feng B J, Huang W, Shugart Y Y, *et al.* Genome-wide scan for familial nasopharyngeal carcinoma reveals evidence of linkage to chromosome 4. *Nat Genet*, 2002, **31**(4): 395–399
- [25] Song X J, Huang W, Shi M, *et al.* A QTL for rice grain width and weight encodes a previously unknown RING-type E3 ubiquitin ligase. *Nature Genetics*, 2007, **39**(5): 623–630
- [26] Gong W, Shen Y, Ma L, *et al.* Genome-wide ORFeome cloning and analysis of *Arabidopsis* transcription factor genes. *Plant Physiol*, 2004, **135**(2): 773–782
- [27] You D, Wang L, Yao F, *et al.* A novel DNA modification by sulfur: DndA is a NifS-like cysteine desulfurase capable of assembling DndC as an iron-sulfur cluster protein in *Streptomyces lividans*. *Biochemistry*, 2007, **46**(20): 6126–6133
- [28] Zhou G, Weng J, Zeng Y, *et al.* Introduction of exogenous DNA into cotton embryos. *Methods in Enzymology*, 1983, **101**: 433–481
- [29] Li M, Xie Y H, Kong Y Y, *et al.* Cloning and characterization of a novel human hepatocyte transcription factor, hB1F, which binds and activates enhancer II of hepatitis B virus. *J Biol Chem*, 1998, **273**(44): 29022–29031
- [30] Shang Y F, Hu X, DiRenzo J, *et al.* Cofactor dynamics and sufficiency in estrogen receptor-regulated transcription. *Cell*, 2000, **103**(6): 843–852
- [31] Zhang Y L, Zhou Z X, Zhang Y D, *et al.* Androgen regulation of prostatic steroid binding protein gene transcription. *J Reprod Contracept*, 1989, **1**(1): 35
- [32] Chen S J, Chen Z. Targeting agents alone to cure acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2013, **369**(2): 186–187
- [33] Liu S T, Chang W Z, Cao H M, *et al.* A HU-like protein binds to specific sites within nod promoters of *Rhizobium leguminosarum*. *J Biol Chem*, 1998, **273**(32): 20568–20574
- [34] Zhu Y Q, Xu K X, Luo B, *et al.* An ATP-binding cassette transporter GhWBC1 from elongating cotton fibers. *Plant Physiol*, 2003, **133**(2): 580–588
- [35] Duan J, Zhang Z, Tong T. Senescence delay of human diploid fibroblast induced by anti-sense p16INK4a expression. *J Biol Chem*, 2001, **276**(51): 48325–48331
- [36] Liu C, Yang Z, Yang J, *et al.* Regulation of the yeast transcriptin factor PHO2 activity by phosphorylation. *J Biol Chem*, 2000, **275**(41): 31972–31978
- [37] Hu G J, Chen J, Zhao X N, *et al.* Production of ACAT1 56-kDa isoform in human cells via trans-splicing involving the ampicillin resistance gene. *Cell Res*, 2013, **23**(8): 1007–1024
- [38] Jiang M, Gao Y K, Yang T, *et al.* Cyclin Y, a novel membrane-associate cyclin, interacts with PFTK1. *FEBS Lett*, 2009, **583**(13): 2171–2178
- [39] Liu D G, Wang D, Chen Z Z, *et al.* A cDNA clone with anti-oncogene activity. *Sci China B*, 1992, **35**(7): 822–833
- [40] Jin Y X, Qiu M S, Li W Q, *et al.* Effect of the anticodon loop size of yeast alanyl tRNA on its biological activity. *Anal Biochem*, 1987, **161**: 453–459
- [41] Li T, Guo N, Xia X, *et al.* The peptide bond between E292-A293 of *Escherichia coli* leucyl-tRNA synthetase is essential for its activity. *Biochemistry*, 1999, **38**(40): 13063–13069
- [42] Huang Z P, Zhou H, He H L, *et al.* Genome-wide analyses of two families of snoRNA genes from *Drosophila melanogaster*, demonstrating the extensive utilization of introns for coding of snoRNAs. *RNA*, 2005, **11**(8): 1303–1316
- [43] He Y K, Lu C D, Qi G R. *In vitro* cleavage of HPV16 E6 and E7 RNA fragments by synthetic ribozymes and transcribed ribozymes

- from RNA-trimming plasmids. *FEBS Lett*, 1993, **322**(1): 21-24
- [44] 陆长德, 陈农安, 祁国荣. 核酶对靶 RNA 的体外切割反应的计算机分析. *生物化学与生物物理学报*, 1996, **28**(3): 279-285
- Lu C D, Chen N A, Qi G R. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1996, **28**(3): 279-285
- [45] 吴晓华, 刘望夷, 徐磊. 运用原子力显微镜研究核糖体 RNA 的二级结构. *生物化学与生物物理学报*, 1997, **24**(5): 430-435
- Wu X H, Liu W Y, Xu L. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1997, **24**(5): 430-435
- [46] Chen G X, Cao T Q. The catch mechanism of molluscan smooth muscles. *Scientia Sinica (Series B)*, 1984, **27**(6): 583-589
- [47] 沈骊, 龚祖勋, 曹天钦. 20kd 蛋白质 - 保留性收缩肌肉中一种调节蛋白质的纯化及性质研究. *生物化学与生物物理学报*, 1989, **21**(1): 12-17
- Shen L, Gong Z X, Cao T Q. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1989, **21**(1): 12-17
- [48] 中国科学院上海生物化学研究所胰岛素小组. 胰岛素结构与功能关系的研究Ⅲ. 去 B 链羧端六肽胰岛素及其类似物的进一步研究. *生物化学与生物物理学报*, 1977, **9**(2): 169-173
- Shanghai Insulin Research Group. *Acta Biochim Biophys Sin*, 1977, **9**(2): 169-173
- [49] 戚正武, 朱德煦, 林南琴, 等. 慈菇蛋白酶抑制剂的一级结构. *生物化学与生物物理学报*, 1986, **18**(2): 155-163
- Qi Z W, Zhu D X, Lin N Q, *et al.* *Acta Biochim Biophys Sin*, 1997, **24**(5): 430-435
- [50] 桂璐璐, 牛秀田, 林秀云, 等. 浙江腹蛇蛇毒血小板聚集抑制剂的初步晶体学研究. *科学通报*, 1992, **37**(9): 839
- Gui L L, Niu X T, Lin X Y, *et al.* *Chin Sci Bull*, 1992, **37**(9): 839
- [51] Lan Z D, Dai L, Zhuo X L, *et al.* Gene cloning and sequencing of *BmK* AS and *BmK* AS-1, two novel neurotoxins from the scorpion *Buthus martensi* Karsch. *Toxicon*, 1999, **37**(5): 815-823
- [52] Lu S F, O'yang Q, Guo Z W, *et al.* Total synthesis of tricolorin A. 1997. *J Org Chem*, **62**(24): 8400-8405

A Recollection of Forty Years of Biochemistry Research in China

LIN Qi-Shui*

(Shanghai Institute of Life Science Research Institute of Biochemistry and Cell, Shanghai 200031, China)

Abstract In the past 40 years, since the publication of *Progress in Biochemistry and Biophysics*, especially after carry out the reform and opening policies, biochemistry research in China has been achieved great successes. Quite number aspects had their position in international biochemical research; some had been at the leading position. Beside enzymology, biological membranes and structure biology, they have their own paper for introduction in this issue, the present paper describe progresses mainly on total synthesis of yeast alanine transfer RNA; cloning and study on hepatitis B virus adr subtype; genome study on human genome, rice genome and some other genomes; functional genomics study found certain oncogene or disease related gene, as well as rice genes which correspond to relative trait; developed technology for molecular breeding in plants; important results were obtained on gene expression and regulation in animals, plants and yeast; new break through were obtained in RNA research, which include tRNA, SnoRNA, and ribozyme; good results also had been obtained in research on peptide, protein, proteomics and glucoconjugates.

Key words biochemistry, genomics, RNA research

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00238

*Corresponding author.

Tel: 86-21-54921248, E-mail: qslin@sibcb.ac.cn

Received: August 19, 2014 Accepted: September 2, 2014