

第一章 蛋白质的结构与功能

(一) 蛋白质的基本组成单位是氨基酸

编码氨基酸：自然界存在的氨基酸有 300 余种，构成人体蛋白质的氨基酸只有 20 种，且具有自己的遗传密码。各种蛋白质的含氮量很接近，平均为 16%，

(二) 氨基酸的分类：

1. 所有的氨基酸均为 L 型氨基酸（甘氨酸除外）
2. 根据侧链基团的结构和理化性质，20 种编码氨基酸分为四类：
3. 含有硫原子的氨基酸：蛋氨酸（又称为甲硫氨酸）、半胱氨酸（含有由硫原子构成的巯基—SH）、胱氨酸（由两个半胱氨酸通过二硫键连接而成）
4. 芳香族氨基酸（按吸光度排列）：
5. 唯一的亚氨基酸：脯氨酸，其存在影响 α -螺旋的形成
6. 营养必需氨基酸：
7. 出现的非编码氨基酸有：羟脯氨酸、羟赖氨酸、鸟氨酸、瓜氨酸、同型半胱氨酸、磺胺丙氨酸、5-羟色氨酸等

(三) 氨基酸的理化性质：

1. 氨基酸的两性解离性质：所有的氨基酸都含有能与质子结合成 NH_3^+ 的氨基；含有能与羟基结合成为 COO^- 的羧基，因此，在水溶液中，它具有两性解离的特性。在某一 pH 环境溶液中，氨基酸解离生成的阳离子及阴离子的趋势相同，成为兼性离子。此时环境的 pH 值称为该氨基酸的等电点 (pI)，氨基酸带有的净电荷为零，在电场中不泳动。pI 值的计算如下： $\text{pI} = 1/2 (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)$ ，(pK_1 和 pK_2 分别为 α -羧基和 α -氨基的解离常数的负对数值)
2. 氨基酸的紫外吸收性质：
 - (1) 吸收波长：280nm
 - (2) 结构特点：分子中含有共轭双键
 - (3) 光谱吸收能力：色氨酸 > 酪氨酸 > 苯丙氨酸
3. 呈色反应：氨基酸与茚三酮水合物共加热，生成的蓝紫色化合物在 570nm 波长处有最大吸收峰；蓝紫色化合物 = (氨基酸加热分解的氨) + (茚三酮的还原产物) + (一分子茚三酮)

(四) 肽的相关概念

1. 寡肽：小于 10 分子氨基酸组成的肽链
2. 多肽：大于 10 分子氨基酸组成的肽链
3. 氨基酸残基：肽链中因脱水缩合而基团不全的氨基酸分子
4. 肽键：连接两个氨基酸分子的酰胺键 ($-\text{CO}-\text{NH}-$)，包含 C、O、N、H 四个原子，在同一平面中
5. 肽单元：参与肽键的 6 个原子 $\text{C}\alpha_1$ 、C、O、N、H、 $\text{C}\alpha_2$ 位于同一平面，组成肽单元。
6. 谷胱甘肽 (GSH)：是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的 3 肽。GSH 含有半胱氨酸分子的巯基，因此具有还原性，可作为体内重要的还原剂保护蛋白质或酶分子免受氧化。GSH 可还原细胞内产生的 H_2O_2 ，使其转变成 H_2O 。此外，GSH 的巯基还有嗜核特性，能与外源的嗜电子毒物结合，保护机体免受毒物损害。

一. 蛋白质分子结构特点：

1. 二级结构中的肽链主链骨架即为氨基 N、 α 碳和羧基碳三个原子的依次重复排列
2. α -螺旋的特征是：主链围绕中心轴呈有规律的螺旋式上升，构成右手螺旋，每螺旋一周为 3.6 氨基酸残基，螺距为 0.54nm。螺旋的中间是肽链平面，侧链 R 基团分布在螺旋的外侧。脯氨酸的存在或者多个谷、天冬氨酸的存在都会干扰 α -螺旋的形成
3. 模体：蛋白质分子中，由两个以上具有二级结构的肽段在空间上相互接近，形成一个特殊的空间构象并发挥特定的作用。锌指结构是一个典型的模体，由一个 α -螺旋和二一个反平衡的 β -折叠的 3 个肽段组成，具有结合锌离子的功能。
4. 结构域：分子量大的蛋白质三级结构常可分割成 1 个或数个球状或纤维状的区域，折叠的较为紧密，各行使其功能，称为结构域。结构域可由蛋白质分子中不连续的肽链在空间中相互接近而构成。
5. 分子伴侣：能够可逆地与未折叠肽段的疏水部分结合随后松开，引导肽链正确折叠的存在于细胞内的一类蛋白质，也对蛋白质二硫键正确形成起到重要作用
6. 亚基：体内有许多蛋白质分子含有两条或多条多肽链，才能全面地执行功能。每一条多肽链都有其完整的三级结构，称为亚基。

二. 蛋白质一级结构与空间结构的关系:

1. 一级结构是空间构象的基础, 具有相似一级结构的多肽或蛋白质, 其空间构象及功能也相似
2. 分子病: 由于蛋白质分子一级结构发生改变, 导致其功能改变而产生的疾病。例: 正常人血红蛋白 β 亚基的第 6 位氨基酸由谷氨酸突变成了缬氨酸而导致镰形红细胞贫血

三. 蛋白质空间结构与功能的关系:

1. 蛋白质空间结构由一级结构决定, 其空间结构与功能密切相关
2. 血红蛋白 (Hb) 由四个亚基组成, 两个 α 亚基, 两个 β 亚基。记忆要点如下:
3. 协同效应: 指一个亚基与其配体结合后, 能影响此寡聚体中的另一个亚基与配体的结合能力。促进作用则为正协同效应; 反之为负协同效应
4. 变构效应: 蛋白质分子的亚基与配体结合后, 引起蛋白质的构象发生变化的现象
5. 疯牛病是由朊病毒蛋白引起的一组人和动物神经退行性病变, 具有传染性、遗传性或散在发病的特点。生物体内含有正常的 α -螺旋形式的 PrPc, 转变为异常的 β -折叠形式的 PrPc 具有致病性。

四. 蛋白质重要的理化性质及相关概念:

1. 蛋白质的等电点: 当蛋白质在某一 pH 溶液中时, 蛋白质解离成正、负离子的趋势相等, 成为兼性离子, 带有的净电荷为零, 此时溶液的 pH 值称为蛋白质的等电点。
2. 蛋白质胶体溶液稳定的两个因素: 水化膜、表面电荷
3. 蛋白质的变性: 在某些物理和化学因素作用下, 其特定的空间构象被破坏, 导致理化性质的改变和生物活性的丧失
4. 蛋白质的紫外吸收: 含有具有共轭双键的三种芳香族氨基酸, 于 280nm 波长处有特征吸收峰
5. 蛋白质的呈色反应: 茚三酮反应、双缩脲反应 (检测蛋白质的水解程度)

五. 蛋白质的分离纯化:

1. 透析: 利用透析袋把大分子蛋白质与小分子化合物分开的方法
2. 超滤法: 应用正压或离心力使蛋白质溶液透过有一定截留分子量的超滤膜的方法
3. 丙酮沉淀: 0-4℃低温; 丙酮的体积 10 倍于被沉淀蛋白质; 蛋白质沉淀后应迅速分离
4. 盐析: 硫酸铵、硫酸钠或氯化钠等中性盐放入蛋白质溶液中, 破坏水化膜并中和表面电荷, 导致蛋白质胶体的稳定因素去除而沉淀
5. 电泳: 蛋白质在高于或低于其等电点的溶液中, 受到电场力的作用向正极或负极泳动
 - (1) SDS-PAGE 电泳: 加入负电荷较多的 SDS (十二烷基磺酸钠), 使蛋白质分子间的电荷差异消失, 蛋白质在电场中的泳动速率只和蛋白质颗粒大小有关, 用于蛋白质分子量的测定
 - (2) 等电聚焦电泳: 在电场中形成一个连续而稳定的线性 pH 梯度, 电泳时被分离的蛋白质泳动至其等电点相等的 pH 值区域时, 净电荷为零不再受电场力移动, 该法用于根据蛋白质等电点的差异进行分离
6. 层析: 待分离蛋白质溶液 (流动相) 经过一个固态物质 (固定相) 时, 根据溶液中待分离的蛋白质颗粒大小、电荷多少及亲和力等, 使待分离的蛋白质在两相中反复分配, 并以不同速度流经固定相而达到分离蛋白质的目的。
 - (1) 阴离子交换层析: 负电量小的蛋白质首先被洗脱
 - (2) 凝胶过滤: 分子量大的蛋白质最先洗脱

第二章 核酸的结构与功能**一、核酸的分类、细胞分布、核酸元素组成特点, 碱基、核苷、核苷酸的化学结构**

1. 核酸分为两大类, 一类是脱氧核糖核酸, 另一类是核糖核酸。

核苷酸的连接方式:

1. 戊糖的 1 位碳原子与嘌呤的第 9 位氮原子相连构成 1', 9' -糖苷键, 形成嘌呤核苷
2. 戊糖的 1 位碳原子与嘧啶的第 1 位氮原子相连构成 1', 1' -糖苷键, 形成嘧啶核苷
3. 嘌呤核苷与嘧啶核苷的戊糖的 5 位碳原子与磷酸相连成 5' -磷酸酯键, 形成核苷酸分子
4. 核苷酸分子之间通过 3', 5' -磷酸二酯键相连接成长链的核酸分子

二、两类核酸 (DNA 与 RNA) 性质的异同。

DNA 与 RNA 性质的比较

	DNA	RNA
名称	脱氧核糖核苷酸	核糖核苷酸

碱基组成	A、T、C、G	A、U、C、G
戊糖组成	β -D-2-脱氧核糖	β -D-核糖
类型	DNA	mRNA、tRNA、rRNA 等
核苷酸/脱氧核苷酸	dATP、dTTP、dCTP、dGTP	ATP、UTP、CTP、GTP
分布部位	98%在细胞核中、2%在线粒体中	90%分布于胞液、10%分布于细胞核
基本结构	反向平行互补双螺旋	单链无规卷曲
与蛋白质的结合	主要与组蛋白结合	rRNA 与核蛋白体结合
稀有碱基	不含有	tRNA 含有 10-20%的稀有碱基
主要生物学功能	储存遗传信息	传递及表达遗传信息
理化性质	多元酸、线性高分子、粘度大、易在机械力作用下断裂	分子小，粘度小
纯品时 OD₂₈₀/OD₂₆₀	1.8	2.0
连接键	3', 5' -磷酸二酯键	

三、描述 DNA 的一级结构、二级结构要点及碱基配对规律，了解 DNA 的高级结构形式。

- DNA 的二级结构是反向平行互补的双链结构：①反向的意思是指，两条链构成的 DNA，一条是 5' → 3'，另一条链是 3' → 5'；②互补的意思即腺嘌呤与胸腺嘧啶配对，之间是两个氢键；鸟嘌呤与胞嘧啶配对，之间是三个氢键；③DNA 双链是右手螺旋结构。螺旋的直径是 2nm，螺旋一周包含 10 对碱基，螺距为 3.4nm，每个碱基平面之间是 0.34nm。自然界也存在有左手螺旋的 DNA 形式；④DNA 双链横向稳定依靠互补碱基间的氢键，纵向则靠碱基平面间的疏水性堆积力维持。从总能量上说，堆积力更加重要些；⑤DNA 的二级结构尚存在 Z-DNA、A-DNA 等螺旋形式。
- 构成真核生物染色质的基本单位是核小体。核小体由核心颗粒和连接区 DNA 组成。核心颗粒由组蛋白（H2AH2BH3H4 各两分子构成的八聚体）以及缠绕其上的长度为 146bp 的 DNA 链构成。连接区包括组蛋白 H1 和小段 DNA 双链（约 60bp）

四、DNA（热）变性、复性及分子杂交。

- DNA 变性：在某些理化因素（温度、pH、离子强度）作用下，DNA 双链的互补碱基对之间的氢键断裂，使 DNA 双螺旋结构松散，成为单链的现象
 - DNA 变性只改变其二级结构，不改变核苷酸排列顺序
 - DNA 的增色效应：
 - DNA 解链温度：
 - T_m 值高低与其分子所含碱基中的 GC 含量相关，GC 含量越高，T_m 值越大。
- DNA 复性：变性 DNA 在适当条件下，两条互补链可重新配对，恢复天然的双螺旋构象
 - 退火：热变性的 DNA 给缓慢冷却后复性的过程
 - 比 T_m 值低 5℃ 的湿度是 DNA 复性的最佳条件
- 分子杂交：DNA 变性后的复性过程中，如果将不同种类的 DNA 单链分或 RNA 分子放在同一溶液中，只要两种单链分子之间存在着一定程度的碱基配对关系，在适宜的条件下，就可以在不同的分子间形成杂化双链的现象。

五、核酸酶的概念及性质

- 核酸酶：所有可以水解核酸的酶，根据酶解底物的不同分为 DNA 酶和 RNA 酶
- 核酸内切酶：可以在 DNA 或 RNA 分子内部切断磷酸二酯键的酶
- 限制性核酸内切酶：有切割序列特异性的核酸内切酶
- 核酸外切酶：仅能水解位于核酸分子链末端核苷酸的酶。根据其作用的方向性，分为 5' → 3' 或 3' → 5' 核酸外切酶
- 核 酶：具有催化功能的 RNA 分子，底物是核酸，属于序列特异性的核酸内切酶
- 催化性 DNA：人工合成的具有序列特异性降解 RNA 功能的寡聚脱氧核苷酸片段

第三章 酶

（一）单纯酶与结合酶的活性中心：

- 对单纯酶来说，活性中心就是酶分子在三维结构上比较接近的少数几个氨基酸残基，但通过肽链的盘绕、折叠而在空间构象上相互靠近；活性中心的常见必需基团：His 残基的咪唑基、Ser 残基的羟基、Cys 残基的巯基及 Glu 残基的 γ -羧基。
- 对结合酶来说，辅酶分子或辅酶分子上的某一部分结构往往就是活性中心的组成部分。

(二) 金属离子的作用:

1. 作为酶活性中心的催化基团参与催化反应、传递电子;
2. 作为连接底物与酶的桥梁, 便于酶对底物起作用;
3. 维持酶蛋白构象;
4. 中和阴离子, 降低反应中的静电斥力。

(三) 维生素在酶促反应中的作用**常见酶促反应中维生素的作用**

维生素	学名	辅酶形式	酶促反应中的作用
B ₁	硫胺素	TPP	丙酮酸脱氢酶, α-酮戊二酸脱羧酶及转酮醇酶的辅酶
B ₂	核黄素	FAD、FMN	多种氧化还原酶及递氢体的酶辅基参与递氢作用
PP	尼克酸	NAD、NADP	脱氢酶的辅酶
B ₆	吡哆醛	磷酸吡哆醛	氨基酸脱羧酶、转氨酶等的辅酶、ALA 合酶的辅酶
B ₁₂	钴胺素	钴胺素	烷基转移的辅酶、甲硫氨酸合成酶的辅酶
泛酸	遍多酸	辅酶 A、ACP	多种酰基转移反应的辅酶
H	生物素	羧化酶辅酶	羧化酶的辅酶, 参与 CO ₂ 的固定
叶酸	叶酸	FH ₄	各种一碳基团转移的活性载体
C	抗坏血酸	抗坏血酸	胶原中脯氨酰羟化酶、多巴胺 β 羟化酶等作用时提供还原物
硫辛酸	硫辛酸		转酰基作用、转氢作用

一、 酶促反应的特点, 酶促反应机制的学说**酶促反应的特点:**

1. 酶促反应具有极高的效率: 降低反应的活化能, 但不改变反应的平衡点; 只能催化热力学上允许进行的反应
2. 酶促反应具有高度的特异性:
3. 酶促反应的可调节性: ①酶量调节 ②酶催化效率调节 ③改变底物浓度进行调节

二、 影响酶促反应动力学的几种因素及其动力学特点。米氏方程和米氏常数, 运用米氏方程进行简单计算。**影响酶促反应速度的因素**

影响因素	特 征	说 明
底物浓度	符合米-曼氏方程 $V = (V_{max}[S]) / (K_m + [S])$	呈矩形双曲线
酶浓度	V 与酶浓度呈正比	在底物浓度足够大的情况下
PH 值	有最适 pH 值, 达到最大反应速度	不是酶的特征性常数
温度	有最适温度, 达到最大反应速度	不是酶的特征性常数
抑制剂	引起酶催化活性下降但不引起酶蛋白变性的物质	不可逆性抑制与可逆性抑制
激活剂	无活性到有活性或使酶活性增加的物质	大多为金属离子

(一) 底物浓度对酶促反应速度的影响

1. K_m 值的含义: 为酶促反应速度为最大速度一半时的底物浓度

(1) K_m 值是酶的特征性常数之一, 只与酶的结构、底物和反应环境有关, 与酶的浓度无关

(2) K_m 值可用来表示酶与底物的亲和力。K_m 值越小, 酶与底物的亲和力越大, 表示不需要很高的底物浓度就可容易达到最大反应速度。反之亦然。

$$1/V = \frac{K_m}{V_{max}} \cdot 1/[S] + 1/V_{max}$$

2. V_{max} 是酶完全被底物饱和时的反应速度, 与酶浓度呈正比

3. K_m 与 V_{max} 的测定: 双倒数作图得到林贝氏方程:

(二) 酶浓度的影响

当 [S] >> [E] 时, 酶促反应速度与 [E] 成正比

(三) PH 值的影响

1. 在某一 pH 值, 酶催化活性最大, 称为最适 pH 值。
2. 最适 pH 值不是酶的特征性常数, 大多数接近中性。少数例外 (如胃蛋白酶, 最适 pH 值为 1.8; 肝精氨酸酶最适 pH 值为 9.8)

(四) 温度的影响

1. 酶促反应速度最快时的环境温度称为酶促反应的最适温度
2. 酶的最适温度不是酶的特征性常数，与反应进行的时间有关
3. 酶的活性可随温度的下降而降低，但不是使酶破坏。温度回升后，酶活性可恢复

(五) 抑制剂的影响

1. 酶的抑制剂：引起酶催化活性下降但不引起酶蛋白变性的物质

(六) 激活剂的影响

激活剂：使酶从①无活性到有活性或②使活性增加的物质

1. 大多数为金属离子或无机离子（如 Mg^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- ）；也有的是有机化合物（如胆汁酸盐）
2. 必需激活剂：为酶促反应所必需，否则检测不到酶的活性。例 Mg^{2+} 于己糖激酶。
3. 非必需激活剂：激活剂不存在时，仍能检测到一定的活性，例 Cl^- 于唾液淀粉酶。

三、 掌握酶原与酶原的激活

1. 酶原：无活性酶的前体。例消化酶原、凝血酶原等
2. 酶原的激活：酶原向酶的转化过程。实质是酶活性中心的形成或暴露过程
3. 生理意义：①保护自身不被酶破坏；②保证酶在特定部位与环境发挥作用；③酶的贮存形式

四、 酶的快速调节与慢速调节的方式

(一) 快速调节包括变构调节与共价修饰

- (1) 变构酶：旨效应剂与酶的非催化部位可逆的结合，使酶发生构象的变化而影响酶的活性，
- (2) 共价修饰：酶蛋白上的一些基团与某种化学基团发生可逆的共价结合，从而改变酶的活性。

(三) 同工酶概念及应用

同工酶：是指催化的化学反应相同，酶蛋白的分子结构、理化性质及至免疫学性质不同的一组酶。由不同基因或等位基因编码的多肽链，或由同一基因转录生成的不同 mRNA 翻译的不同多肽链组成的蛋白质。

1. 乳酸脱氢酶有五种类型，其中 LDH₁ 型在心肌细胞中最多；肝病时 LDH₅ 升高
2. 肌酸激酶有三型：脑中含 CK₁ (BB 型)；心肌含 CK₂ (MB 型)；骨骼肌含 CK₃ (MM 型)
3. 己糖激酶有四型：肝细胞中的 IV 型，称为葡萄糖激酶，对葡萄糖的亲合力很低

五、 结合酶在医学中应用的实际例子，了解酶与医学的关系。

酶	疾病
苯丙氨酸羟化酶	苯丙酮酸尿症
酪氨酸酶	白化病
次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (HGPRT)	自毁容貌征
6-磷酸葡萄糖脱氢酶	蚕豆病

第四章 糖代谢

一、 糖无氧氧化的基本反应过程、能量生成、关键酶调节及生理意义。

(一) 糖的无氧氧化：又称糖酵解，葡萄糖在缺氧情况下，生成乳酸的过程

1. 基本反应过程：分为两个反应阶段，全程在胞浆中进行
 - (1) 第一阶段：糖酵解途径，由一分子葡萄糖分解分成两分子丙酮酸的过程
 - (2) 第二阶段：丙酮酸还原生成乳酸，所需的氢原子由前述‘一次脱氢’过程提供，反应由乳酸脱氢酶催化，辅酶是

NAD

(三) 糖酵解的生理意义：

- (1) 迅速提供能量，对肌收缩更为重要
- (2) 成熟红细胞的供能
- (3) 神经组织、白细胞、骨髓等代谢活跃的组织，即使不缺氧也多由糖酵解提供能量

二、 糖有氧氧化的基本反应过程、能量生成、关键酶调节及生理意义。

(一) 糖有氧氧化的定义：葡萄糖在氧条件下彻底氧化生成水和二氧化碳的过程

(二) 基本反应过程：分为三个反应阶段

1. 第一阶段：糖酵解途径生成丙酮酸，同前述糖酵解过程
2. 第二阶段：丙酮酸进入线粒体后，氧化脱羧生成乙酰 CoA

- (1) 总反应式为: 丙酮酸 + NAD^+ + 辅酶 A \rightarrow 乙酰 CoA + $\text{NADH}+\text{H}^+$
 - (2) 反应不可逆, 由丙酮酸脱氢酶复合体催化
 - (3) 参与反应的辅酶有: 硫胺素焦磷酸酯 (TPP)、硫辛酸、FAD、 NAD^+ 、CoA
3. 第三阶段: 三羧酸循环及氧化磷酸化, 生成大量的 ATP 和水

三、糖磷酸戊糖途径反应过程及生理意义。

(一) 磷酸戊糖途径的反应过程: 在胞浆中进行, 分为两个阶段

1. 第一阶段是氧化反应, 生成磷酸戊糖、 $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 及 CO_2
2. 关键酶是 6-磷酸葡萄糖脱氢酶, 受 $\text{NADPH}+\text{H}^+/\text{NADP}^+$ 的比值负反馈调控。
3. 第二阶段是基团转移反应, 生成 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖
4. 总反应式: $3 \times 6\text{-磷酸葡萄糖} + 6\text{NADP} \rightarrow 2 \times 6\text{-磷酸果糖} + 3\text{-磷酸甘油醛} + 6\text{NADPH}+\text{H}^+ + 3\text{CO}_2$

(二) 磷酸戊糖途径的生理意义:

1. 为核酸的生物合成提供原料, 主要是核苷酸补救合成时需要的 5' -磷酸核糖
2. 提供 $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 作为供氢体参与多种代谢反应
 - (1) $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 是体内许多合成代谢的供氢体 (脂酸合成、胆固醇合成等)
 - (2) $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 参与体内羟化反应
 - (3) $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 还用于维持谷胱甘肽的还原状态 (蚕豆病的发生就是因为缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶, 生成 $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 少, 无法维持谷胱甘肽的还原态)

四、糖原合成及分解的基本反应过程、部位、关键酶调节及生理意义。

1. 糖原合成时, 葡萄糖先形成 UDPG, UDPG 是“活性葡萄糖”, 在体内充作葡萄糖供体, 在糖原合酶的作用下, UDPG 的葡萄糖基转移给糖原引物的糖链末端, 形成 $\alpha-1,4$ 糖苷键。
2. 因此, 反应消耗了 1 分子 ATP 和 1 分子 UTP, 相当于是消耗了 2 分子的 ATP, 因为都只是生成的 NDP 的形式, 所以高能磷酸键也分别是 1 个的消耗, 共消耗了 2 个高能磷酸键。
3. 糖原合成的总反应式: 葡萄糖 + ATP + UTP + 糖原 $n \rightarrow$ 糖原 $(n+1)$ + ADP + UDP + PP_i
4. 糖原的分解代谢: 肝糖原在磷酸化酶和脱枝酶的作用下生成 1-磷酸葡萄糖 (85%) 和葡萄糖 (15%), 前者可转变为 6-磷酸葡萄糖经葡萄糖 6-磷酸酶水解成葡萄糖释放入血, 维持血糖浓度。而肌肉组织缺乏葡萄糖 6-磷酸酶不能产生游离的葡萄糖, 只能进行酵解和有氧氧化。

五、糖异生概念、反应过程、关键酶调节及生理意义。乳酸循环

(一) 糖异生概念: 从非糖化合物 (甘油、丙酮酸、乳酸、生糖氨基酸及三羧酸循环过程中的各种有机酸) 转变为葡萄糖或糖原的过程

1. 体内糖原储备有限, 10 多小时肝糖原在没有补充的情况下将耗尽
2. 进行糖异生的主要器官是肝脏, 肾脏具有肝脏 1/10 的异生糖能力

(二) 糖异生的过程:

(四) 糖异生的生理意义:

维持血糖浓度恒定

补充肝糖原

调节酸碱平衡

(五) 乳酸循环

1. 乳酸循环: 肌组织糖酵解过程生成的乳酸可通过血液循环进入肝脏, 经糖异生途径成为葡萄糖, 再经血液循环被肌组织摄取, 这就构成了乳酸循环, 也称为 Cori 循环。
2. 意义: 防止肌组织乳酸堆积引起酸中毒, 同时充分利用乳酸做为底物异生为糖。乳酸循环是耗能的过程。2 分子乳酸异生为葡萄糖需消耗 6 分子 ATP。

第五章 脂类代谢

一、了解甘油三酯合成的两种途径和甘油的分解代谢

(一) 甘油三酯合成的两种途径

1. 原料: 所需的甘油及脂肪酸主要由葡萄糖代谢提供, 亦可通过食物供给
2. 甘油一酯途径: 合成部位是小肠粘膜细胞, 主要利用消化吸收的甘油一酯及脂酸再合成甘油三酯。初始底物为 2-甘油一酯, 中间产物为 1,2-甘油二酯
3. 甘油二酯途径: 合成部位是肝细胞及脂肪细胞, 初始底物为 3-磷酸-甘油, 中间产物为磷脂酸和 1,2-甘油二酯

4. 两种合成途径均需要脂酰 CoA 作为脂肪酸链的供体

二、脂肪动员的概念及特点

(一) **脂肪动员**: 储存在脂肪细胞中的脂肪, 被脂肪酶逐步水解为游离脂酸及甘油并释放入血供其它组织氧化利用的过程。

(二) **关键酶**: 细胞液中的激素敏感性甘油三酯脂肪酶 HSL, 也是脂肪分解的限速酶

1. 激活: 脂解激素如肾上腺素、胰高血糖素、ACTH、TSH
2. 抑制: 胰岛素、前列腺素 E₂、烟酸

三、脂肪酸 β 氧化过程的特点

(一) **脂肪酸 β 氧化的过程: 三个步骤**

1. 第一步: 脂酸的活化, 生成脂酰 CoA, 胞液中进行, 脂酰 CoA 合成酶催化



2. 第二步: 脂酰 CoA 进入线粒体, 依赖肉碱脂酰转移酶 I (外膜上)、肉碱-肉碱脂酰转位酶 (内膜上)、肉碱脂酰转移酶 II (内膜上) 三种酶作用转运。肉碱脂酰转移酶 I 是限速酶。

3. 第三步: 脂酸的 β 氧化 每一次 β 氧化需要四个反应依次连续进行

(1) 脱氢: 生成 Δ²烯酰 CoA + FADH₂

脂酰 CoA 脱氢酶

(2) 加水: 生成 L (+) β-羟脂酰 CoA

Δ²烯酰水化酶

(3) 再脱氢: 生成 β-酮脂酰 CoA + NADH+H⁺

β-羟脂酰 CoA 脱氢酶

(4) 硫解: 生成 乙酰 CoA + 脂酰 (n-2) CoA

β-酮脂酰 CoA 硫解酶

代谢过程中是需要加入一分子 H₂O, 而不是生成 H₂O

(二) **脂酸氧化的能量生成: 以 16 碳的软脂酸为例**

1. 产生的总能量是 131ATP, 脂酸活化时相当于消耗两个 ATP, 净产生 129 个 ATP 分子

2. 含有 2n 个碳原子的脂肪酸彻底氧化分解时可产生

(1) n 个乙酰 CoA 分子、n-1 个 FADH₂ 分子、n-1 个 NADH+H⁺ 分子

(2) 故总产生 12×n + 2×(n-1) + 3×(n-1) = 17n-5 个 ATP, 净产生 17n-7 个 ATP

3. 例 14 碳软脂酸分解, 最终净产生 114 个 ATP

四、酮体生成过程的特点

(一) **酮体**: 乙酰乙酸、β-羟丁酸及丙酮

1. 反应过程: β-羟丁酸 + NAD⁺ ↔ 乙酰乙酸 + NADH+H⁺

2. 催化的酶是: β-羟丁酸脱氢酶, 可逆反应

(二) **酮体代谢的特点**: 肝内生酮肝外用

1. 肝内生酮: 肝细胞内有生成酮体的酶, HMG CoA 合成酶是合成的限速酶

注: 肾脏也可以少量生成酮体

2. 肝外用酮: 生成乙酰 CoA 进入三羧酸循环利用

(三) **酮体生成的意义**

1. 为肝外组织 (脑、肌组织) 提供能源

3. 正常情况下, 血中酮体为 0.03-0.5mmol/L

2. 脑组织在糖供应不足时, 利用酮体供能

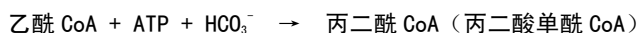
五、脂酸的合成代谢

(一) **合成部位**: 肝、肾、脑、肺、乳腺及脂肪组织的胞液中

(二) **合成原料**: 由糖代谢而来的乙酰 CoA

(三) **合成的过程**: 两大步骤

1. 第一步: 丙二酰 CoA 的合成, 乙酰 CoA 羧化酶催化, 生物素为辅基, Mn²⁺为激活剂



2. 第二步: 脂酸合成, 由 7 种酶蛋白的多酶体系 (原核) 或多功能酶 (真核) 催化



(四) 合成的调节: 乙酰 CoA 羧化酶是脂肪酸合成的关键酶。柠檬酸是该酶的别构激活剂

(五) **脂酸碳链的延长**

1. 内质网脂酸碳链延长酶体系: 主要方式, 以丙二酰 CoA 为二碳供体

2. 线粒体酶体系：生成硬脂酸为主，以乙酰 CoA 为二碳供体

六、 各类磷脂的结构特点及磷脂酶的作用特点

(一) 磷脂：含磷酸的脂类

1. 甘油磷脂：由甘油构成的磷脂
2. 鞘磷脂：由鞘氨醇构成的磷脂

溶血磷脂酶 1 = 磷脂酶 B1

七、 鞘磷脂的代谢特点：记忆要点如下

1. 含量最多的鞘磷脂是神经鞘磷脂
2. 神经鞘磷脂的组成为：鞘氨醇 + 脂酸 + 磷酸胆碱
 - (1) 取代基提供时是由 CDP-胆碱提供磷酸胆碱
 - (2) 鞘氨醇合成时的原料是软脂酰 CoA 和丝氨酸
3. 神经鞘磷脂的降解的酶属于磷脂酶 C 类

八、 胆固醇的合成特点及转归

(一) 合成部位：成年动物脑组织及成熟细胞外的所有组织，HMGCoA 还原酶是限速酶

(二) 合成原料：“三高合成”

1. 耗能(36ATP)：线粒体的糖氧化
2. 耗料(18 乙酰 CoA)：葡萄糖、氨基酸及脂酸在线粒体内的分解代谢产物
3. 耗氢(16 分子 NADPH+H⁺)：胞液中的磷酸戊糖途径

(三) 合成步骤：三个阶段

1. 第一阶段：甲羟戊酸的生成，HMGCoA 还原酶是限速酶
2. 第二阶段：鲨烯(30C)的生成
3. 第三阶段：胆固醇(27C)的合成

(五) 胆固醇的转归

1. 肝脏中转变为胆汗酸，是胆固醇在体内代谢的主要去路。
2. 转化为类固醇激素(醛固酮、皮质醇、雄激素、睾丸酮、雌二醇、孕酮)
3. 皮肤中被氧化为 7-脱氢胆固醇，经紫外线照射转变为维生素 D₃。
4. 胆固醇酯化：血浆中由卵磷脂胆固醇酰基转移酶 LCAT 作用，组织细胞中由脂酰基胆固醇脂酰转移酶 ACAT 作用，将胆固醇酯化为胆固醇酯。

九、 血浆脂蛋白的分类、组成及功能特点

常见血浆脂蛋白的比较

		CM	VLDL	LDL	HDL
名称		乳糜微粒	极低密度脂蛋白	低密度脂蛋白	高密度脂蛋白
密度高低		从左往右，密度由低到高依次排列 CM < VLDL < LDL < HDL			
电泳对应蛋白		原点	前 β 球蛋白	β 球蛋白	α 球蛋白
物质含量	蛋白质含量	—④	—③	—②	最多—①
	甘油三酯含量	最多—①	—②	—③	—④
	胆固醇含量	—④	—③	最多—①	—②
载脂蛋白组成		apoB ₄₈ 最多	apoE 最多	apoB100 最多	apo A I、A II 最多
合成部位		小肠粘膜细胞	肝细胞	血浆中由 VLDL 转变	肝、肠、血浆
功能		转运外源性甘油三酯及胆固醇	转运内源性甘油三酯及胆固醇	转运内源性胆固醇	逆向转运胆固醇

第六章 生物氧化

一、 呼吸链的组成

(一) 呼吸链：代谢物脱下的成对氢原子(2H)通过多种酶和辅酶所催化的连锁反应逐步传递，最终与氧结合生成水。由于此过程与细胞摄取氧的呼吸过程相关，故称呼吸链。

(二) **电子传递链**: 呼吸链中的酶和辅酶按一定顺序排列在线粒体内膜上, 传递氢的酶或辅酶称为递氢体, 传递电子的酶或辅酶称为递电子体。不论递氢体还是递电子体都起到传递电子的作用, 所以呼吸链又称为电子传递链。

(三) **呼吸链的基本组成**:

四种复合体的比较

复合体	酶名称	位置	辅基	所含细胞色素
复合体 I	NADH-泛醌还原酶	内膜中	FMN、Fe-S	
复合体 II	琥珀酸-泛醌还原酶	内膜内侧	FAD、Fe-S	b ₅₆₀
复合体 III	泛醌-细胞色素 C 还原酶	内膜中	铁卟啉、Fe-S	b ₅₆₂ 、b ₅₆₆ 、C1
复合体 IV	细胞色素 C 氧化酶	内膜中	铁卟啉、Cu	a、a ₃

注: 泛醌(辅酶 Q)与 cytC 与线粒体内膜结合不紧密, 极易分离, 故不包含在上述四种复合体中

注: 递氢体同时也是递电子体; 单电子传递体是 Fe-S、细胞色素

(五) **两条呼吸链**

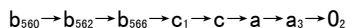
1. NADH 呼吸链: $\text{NADH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{复合体 I} \rightarrow \text{复合体 III} \rightarrow \text{复合体 IV}$

经 NADH 呼吸链传递的酶有: 乳酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、谷氨酸脱氢酶、 β -羟丁酸脱氢酶、 β -羟脂酰 CoA 脱氢酶等

2. 琥珀酸呼吸链: 琥珀酸 \rightarrow 复合体 II \rightarrow 复合体 III \rightarrow 复合体 IV

经琥珀酸呼吸链传递的酶有: 琥珀酸脱氢酶、脂酰 CoA 脱氢酶等

3. 细胞色素在呼吸链中的排列顺序



二、**氧化磷酸化的概念及特点**

(一) **P/O 比值**: 物质氧化时, 每消耗 1 摩尔氧原子所消耗无机磷的摩尔数(消耗 ADP 的摩尔数), 即生成 ATP 的摩尔数

(二) **氧化磷酸化**, 又称偶联磷酸化, 代谢物经氧化分解时通过呼吸链电子传递, 该过程中偶联 ADP 的磷酸化, 生成 ATP, 是体内 ATP 生成最主要的方式

(三) **底物水平磷酸化**: 直接将代谢物分子中的能量转移至 ADP (或 GDP), 生成 ATP (或 GTP) 的过程

- 1, 3-二磷酸甘油酸 \rightarrow 3-磷酸甘油酸 (可逆反应, ATP)
- 磷酸烯醇式丙酮酸 \rightarrow 丙酮酸 (不可逆反应, ATP)
- 琥珀酰 CoA \rightarrow 琥珀酸 (可逆反应, GTP)

三、**ATP 的特点**

(一) **高能磷酸酯键**: 水解时释放的能量较多(大于 21kJ/mol)的磷酸酯键

(二) **常见的高能化合物**:

第七章 氨基酸代谢

一、**氨基酸的几种脱氨基作用**

(一) **转氨基作用**: 在转氨酶的作用下, 一种氨基酸的氨基转移到另一种 α -酮酸上生成另一种氨基酸和相应的 α -酮酸的过程。

1. 转氨基的反应是可逆的
2. 转氨酶的辅酶是维生素 B₆
3. 最常见的转氨酶是谷丙转氨酶 GPT 和谷草转氨酶 GOT
4. 转氨基反应并没有生成游离的氨气
5. 转氨基反应是体内某些非必需氨基酸合成的重要途径

(二) **氧化脱氨基作用**: 在 L-谷氨酸脱氢酶的作用下, 谷氨酸脱氢脱氨基生成氨和 α -酮戊二酸的过程, 辅酶是 NAD 或 NADP

(三) **联合脱氨基作用**: 转氨酶与 L-谷氨酸脱氢酶或腺苷酸脱氢酶联合作用脱去氨基的过程

1. 转氨酶与 L-谷氨酸脱氢酶的联合作用主要在肝、肾组织中进行
2. 转氨酶与腺苷酸脱氢酶的嘌呤核苷酸循环联合作用主要在肌肉中进行

二、 **α 酮酸的代谢**

1. 经氨基化生成非必需氨基酸

2. 转变成糖及脂类

3. 氧化供能

三、体内氨的来源与转运

(一) 氨的来源有三:

1. 氨基酸脱氨基作用产生的氨, 是体内氨的主要来源
2. 肠道吸收的氨: (1) 氨基酸在肠细菌作用下产生的氨; (2) 肠道尿素酶水解尿素产生的氨
3. 肾小管上皮细胞分泌的氨主要来自谷氨酰胺

(二) 氨的去路有四:

1. 在肝内合成尿素, 这是最主要的去路
2. 合成非必需氨基酸和其它含氮化合物
3. 合成谷氨酰胺
4. 肾小管泌氨, 分泌的氨在酸性条件下生成 NH_4^+ , 随尿排出

(三) 氨的转运有二:

1. 丙氨酸-葡萄糖循环
 - (1) 肌肉中的氨以无毒的丙氨酸形式运输到肝, 可异生为糖
 - (2) 肝为肌肉提供了生成丙酮酸的葡萄糖
2. 谷氨酰胺的运氨作用
 - (1) 从脑、肌肉向肝或肾运氨
 - (2) 谷氨酰胺既是氨的解毒产物, 也是氨的储存及运输形式
 - (3) 谷氨酸与谷氨酰胺的转变

四、掌握尿素代谢特点

尿素生成的代谢特点: 1、2、3、4

五、氨基酸的脱羧基作用

1. 脱羧基作用需要相应的脱羧酶的催化
2. 脱羧酶的辅酶是维生素 B6

六、一碳单位的代谢特点

1. 一碳单位的定义: 某些氨基酸在分解代谢过程产生含有一个碳原子的基团
2. 一碳单位的构成: 甲基、亚甲基、甲酰基、亚氨甲基、甲炔基 (不包括 CO_2)
3. 一碳单位的来源:
4. 一碳单位的功效: 作为合成嘌呤核苷酸与嘧啶核苷酸的原料
 - (1) 嘌呤核苷酸的合成需要由一碳单位提供嘌呤碱基 C_2 、 C_8 的来源
 - (2) 嘧啶核苷酸的合成仅在胸苷酸 (dTMP) 合成时, 需要 $\text{N}^0\text{-CH}_2\text{-FH}_4$ 提供甲基

七、含硫氨基酸、芳香族氨基酸和支链氨基酸的代谢特点

(一) 含硫氨基酸代谢

1. SAM (S-腺苷甲硫氨酸、活性甲硫氨酸) 是甲基的活性供体, 维生素 B_{12} 是转甲基酶的辅酶
2. $\text{N}^5\text{-CH}_3\text{-FH}_4$ 是体内甲基的间接供体, 它使同型半胱氨酸转变成甲硫氨酸的反应是其唯一反应。催化此反应的是 N^5 -甲基四氢叶酸转甲基酶, 又称甲硫氨酸合成酶。辅酶是维生素 B_{12} 。维生素 B_{12} 缺乏是时产生巨幼红细胞性贫血。
3. SAM 使底物甲基化后, 自身转变为 S-腺苷同型半胱氨酸, 后者去腺苷后转变为同型半胱氨酸。同型半胱氨酸与半胱氨酸不同, 前者比后者在分子结构上多一个甲基

(三) 芳香族氨基酸代谢

1. 苯丙氨酸和酪氨酸代谢
 - (1) 苯丙氨酸 → 酪氨酸 代谢酶是苯丙氨酸羟化酶, 此酶缺乏导致苯丙酮酸尿症
 - (2) 酪氨酸 → 多巴胺 (肾上腺素、去甲肾上腺素), 主要在神经组织和肾上腺
 - (3) 酪氨酸 → 黑色素 (黑色素细胞), 关键酶是酪氨酸酶, 缺乏造成白化病
 - (4) 酪氨酸分解可产生延胡索酸和乙酰乙酸, 为生糖兼生酮氨基酸
2. 色氨酸代谢可产生
 - (1) 5-羟色胺 (生成胺类)

- (2) N^5 -CHO-FH₄ (生成一碳单位)
 (3) 少量尼克酸 (生成维生素)
 (4) 丙酮酸与乙酰乙酰辅酶 (生糖兼生酮氨基酸)

(四) 支链氨基酸代谢

1. 亮氨酸 → 乙酰辅酶 A + 乙酰乙酰辅酶 A 生酮氨基酸
 2. 异亮氨酸 → 乙酰辅酶 A + 琥珀酰辅酶 A 生糖兼生酮氨基酸
 3. 缬氨酸 → 琥珀酰辅酶 A 生糖氨基酸

第八章 核苷酸代谢**一、 嘌呤核苷酸的从头合成途径**

(一) 从头合成的基本原料: 天冬氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、一碳单位 (N^5N^{10} -甲炔 FH₄、 N^{10} -甲酰 FH₄)、CO₂ 合成 (天甘在上, 谷酰为底, 一碳单位在两旁, 二氧化碳顶头上)

(二) 从头合成的过程:

1. 生成一个 AMP 需要: 5 分子 ATP + 1 分子 GTP
 2. 生成一个 GMP 需要: 6 分子 ATP

二、 嘌呤核苷酸的补救合成

1. 腺嘌呤 + PRPP → AMP + PP_i (酶: 腺嘌呤磷酸核糖转移酶, APRT)
 2. 次黄嘌呤 + PRPP → AMP + PP_i (酶: 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶, HGPRT)
 3. 鸟嘌呤 + PRPP → AMP + PP_i (酶: 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶, HGPRT)

- (1) 自毁容貌征: 基因缺陷导致 HGPRT 缺失
 (2) 补救合成节省从头合成时的能量和一些氨基酸的消耗。
 (3) 体内某些组织器官, 如脑、骨髓等只能进行补救合成

三、 脱氧(核糖)核苷酸的生成特点

1. 反应过程: NDP → dNDP, 由核糖核苷酸还原酶催化
 2. 辅酶是 NADPH+H⁺
 3. 还原作用是在二磷酸核苷水平进行 (N=A、G、U、C)

四、 嘌呤核苷酸的抗代谢物**嘌呤核苷酸的抗代谢物**

	嘌呤类似物	氨基酸类似物	叶酸类似物
抗代谢物	6-巯基嘌呤(次黄嘌呤的类似物) 6-巯基鸟嘌呤、8-氮杂鸟嘌呤等	氮杂丝氨酸等	氨蝶呤 氨甲蝶呤等
作用机理	抑制 IMP→AMP、GMP 阻断补救合成途径 阻断从头合成途径	结构与谷氨酰胺类似, 抑制嘌呤核苷酸的合成	竞争二氢叶酸还原酶, 抑制嘌呤核苷酸的合成

五、 嘧啶核苷酸的从头合成途径

(一) 从头合成的基本原料: 氨基甲酰磷酸 (谷氨酰胺 + CO₂) 和天冬氨酸

(二) 合成过程:

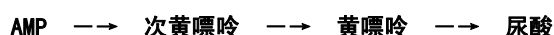
1. 尿嘧啶核苷酸的合成
 (1) 谷氨酰胺 + HCO₃⁻ + 2ATP → 氨基甲酰磷酸 + 谷氨酸 + 2ADP
 该步骤反应催化的酶是氨基甲酰磷酸合成酶 II, 存在于细胞液中
 (2) 氨基甲酰磷酸 + 天冬氨酸 → 尿嘧啶核苷酸
 (3) 反应主要在肝脏中进行
 (4) 嘧啶核苷酸合成的酶是两个多功能酶
 2. CTP 的合成与脱氧胸腺嘧啶核苷酸的生成

六、 嘌呤与嘧啶核苷酸的抗代谢物**嘌呤与嘧啶核苷酸的抗代谢物**

抗代谢物	类似物	作用机理
5Fu	胸腺嘧啶	抑制胸苷酸合成酶
6MP	IMP	①抑制 IMP→AMP、GMP；②阻断补救合成途径；③阻断从头合成途径
阿糖胞苷	核苷	抑制 CDP 的还原
氨甲蝶呤	叶酸	抑制二氢叶酸还原酶
氮杂丝氨酸	谷氨酰胺	干扰谷氨酰胺在嘌呤核苷酸合成中的作用
别嘌呤醇	次黄嘌呤	抑制黄嘌呤氧化酶

七、嘌呤核苷酸与嘧啶核苷酸的分解代谢

(一) 嘌呤核苷酸的分解代谢



1. 主要的代谢酶：黄嘌呤氧化酶，在肝小肠及肾中活性较强
2. 尿酸是嘌呤核苷酸分解的终产物
3. 别嘌呤醇抑制黄嘌呤氧化酶，抑制尿酸的生成，临床上用于治疗痛风症

(二) 嘧啶核苷酸的分解代谢

1. 胞嘧啶 \rightarrow 尿嘧啶 \rightarrow β -丙氨酸
2. 胸腺嘧啶 \rightarrow β -氨基异丁酸

第十章 DNA 生物合成

一、DNA 复制时的酶学知识：各种酶的功能

(一) 复制的化学反应

(二) 原核生物的 DNA 聚合酶

(三) 真核生物 DNA 聚合酶的特点

(四) 原核生物复制起始的相关蛋白质

原核生物复制起始的相关蛋白质

起始时的相关蛋白质	通用名	蛋白质功能
DnaA	—	辨认起始点
DnaB	解螺旋酶	解开 DNA 双链
DnaC	—	运送和协同 DnaB 蛋白
DnaG	引物酶	催化 RNA 引物的合成
SSB	单链 DNA 结合蛋白	稳定已解开的单链
拓扑异构酶	—	理顺 DNA 链

拓扑异构酶在复制的全过程中均发挥作用。

(五) DNA 连接酶：记忆要点

1. 连接 DNA 链 3' -OH 末端和 5' -P 末端，生成磷酸二酯键，催化需要消耗 ATP
2. 只能连接碱基互补基础上的双链中的单链缺口，不能连接单独存在的 DNA 单链或 RNA 单链
3. 在复制中最后连接缺口，在 DNA 修复、重组、剪接中也起缝合缺口作用
4. 是基因工程中重要的工具酶

(六) 七种酶催化磷酸二酯键的生成

二、DNA 生物合成过程，原核与真核生物的比较

(一) 原核生物的 DNA 生物合成

1. 复制的起始

- (1) DNA 解成复制叉：DnaA（辨认起始点）、DnaB（解螺旋酶）、DnaC（协同 B 蛋白）三种蛋白和 SSB 参与
- (2) 引发体的形成：解螺旋酶、DnaC 蛋白、引物酶（DnaG 蛋白）和 DNA 起始复制区域的复合结构
- (3) 引物合成，记忆要点

- i. 引物是由引物酶催化合成的短链 RNA 分子
- ii. 引物酶就是 DnaG 蛋白
- iii. 引物合成的方向也是 5' → 3' 方向进行

(4) 参与复制起始的蛋白

参与复制起始的蛋白	功能
Dna A 蛋白	辨认起点
Dna B (解螺旋酶)	解开 DNA 双链
Dna C	协助 Dna B
Dna G (引物酶)	催化 RNA 引物生成
SSB (单链 DNA 结合蛋白)	稳定解开的单链
拓扑酶	理顺 DNA 链
ori C (DNA 组分, 245bp)	E. coli 的复制起始点

2. 复制的延长

- (1) 延长的反应式: $(dNMP)_n + dNTP \rightarrow (dNMP)_{n+1} + PP_i$
- (2) 催化的酶是 DNA-pol III
- (3) 延长的方向: 5' → 3' 方向进行
- (4) 领头链是连续合成
- (5) 随从链是不连续合成, 形成多个冈崎片段

3. 冈崎片段, 记忆要点

可参见【生物化学学习指导】姜立主编, 军事医学科学出版社出版

4. 复制的终止: 冈崎片段的连接

- (1) RNA 酶水解引物
- (2) 留下的空缺由 DNA-pol I 来填补
- (3) DNA 连接酶连接缺口

(二) 真核生物的 DNA 生物合成

1. 复制的终止

- (1) 端粒: 真核生物染色体线性 DNA 分子末端的结构
 - i. 由末端单链 DNA 序列和蛋白质构成。
 - ii. 末端 DNA 序列是多次重复的富含 G、T 碱基的短序列
- (2) 端粒酶: 端粒酶 RNA、端粒酶协同蛋白、端粒酶逆转录酶三部分组成。
 - i. 提供 RNA 模板和催化逆转录的功能, 是一种特殊的逆转录酶。
 - ii. 端粒酶通过一种称为爬行模型的机制维持染色体的完整。通过端粒酶 RNA 辨认及结合母链 DNA 并移至其断裂的 3' 端, 开始以逆转录的方式复制。
 - iii. 复制一段后, 母链可以反折而利于下游复制延伸。延伸至足够长度后, 端粒酶脱离母链, 代之以 DNA 聚合酶。此时母链以其 3' -OH 反折, 同时起引物和模板的作用, 在 DNA 聚合酶催化下完成末端双链的复制。

三、 逆转录与其他复制方式

逆转录是 RNA 病毒的复制形式, 逆转录反应包括以 RNA 为模板合成 DNA 单链、杂化双链上 RNA 的水解, 以及再以单链 DNA 为模板合成双链 DNA 的三个步骤。因此逆转录酶包含三种酶的活性, 分别是依赖 RNA 的 DNA 聚合酶活性、RNA 酶水解的活性、依赖 DNA 的 DNA 聚合酶活性。逆转录酶是基因工程操作中重要的工具酶。反转录酶没有 3' -5' 核酸外切酶活性, 因此它无校对功能

四、 引起 DNA 损伤的因素、突变的类型及相应的修复方式

突变的类型

突变的类型

突变类型	定义	是否造成框移突变
错配	DNA 分子上的碱基错配又称为点突变	-
碱基缺失	DNA 分子某处碱基的脱落	+
碱基插入	DNA 分子某处额外碱基的插入	+
重排或重组	DNA 分子内较大片段的交换	- 或 +

DNA 损伤的修复

第十一章 RNA 生物合成

一、 不对称转录的特点

1. 结构基因：能转录出 RNA 的 DNA 区段
2. 不对称转录：转录的选择性含义有二。其一是指在 DNA 分子双链上，一股链用作模板指引转录，另一股链不转录；其二是指模板链并非总是在同一单链上。

二、 原核生物与真核生物的 RNA 聚合酶

(一) 原核生物的 RNA 聚合酶

1. 由 $\alpha \alpha \beta \beta'$ 构成的聚合酶称为聚合酶的核心酶
2. 由 $\alpha \alpha \beta \beta' \sigma$ 构成的聚合酶称为聚合酶的全酶

(二) 真核生物的 RNA 聚合酶

(三) 模板与酶的辨认结合

1. 操纵子：每一个转录区段可视为一个转录单位
2. RNA 聚合酶与启动子区域结合起始转录
3. 原核生物-35 区的一致性序列：TTGACA，是 RNA-pol 对转录起始的辨认位点。通过 σ 因子辨认结合后，酶向下游移动，达到 Pribnow 盒。
4. 原核生物-10 区的一致性序列：TATAAT，称为 Pribnow 盒。形成稳定的酶-DNA 复合物，开始转录

三、 掌握原核生物的转录过程

(一) 转录起始

1. 转录起始复合物 = RNA-pol ($\alpha \alpha \beta \beta' \sigma$) - DNA - pppGpN-OH 3'
2. 原核生物需要 σ 因子辨认转录起始点
3. 被辨认的区域就是-35 区的 TTGACA 序列
4. 转录起始的第一核苷酸以 GTP 或 ATP 常见，又以 GTP 更为
5. 第一个磷酸二酯键生成后， σ 因子即从转录起始复合物上脱落

(二) 转录延长

1. 转录延长的反应式： $(NMP)_n + NTP \rightarrow (NMP)_{n+1} + PP_i$
2. 转录空泡：酶-DNA-RNA 形成的转录复合物
3. 核酸碱基配对的稳定性： $G \equiv C > A = T > A = U$
4. 转录产物的延长方向是 5' → 3'

(三) 转录终止

1. 依赖 Pho 的转录终止
 - (1) Pho 因子是由相同亚基组成的六聚体蛋白质
 - (2) Pho 因子能结合 RNA，又以对 polyC 的结合力最强
 - (3) Pho 因子还有 ATP 酶活性和解螺旋酶活性
 - (4) 终止转录的作用是 Pho 因子与 RNA 转录产物结合，结合后 Pho 因子和 RNA 聚合酶都可发生构象变化，从而使 RNA 聚合酶停顿，解螺旋酶的活性使 DNA/RNA 杂化双链拆离，利于产物从转录复合物中释放
2. 非依赖 Pho 的转录终止

DNA 模板上靠近终止处的特殊碱基序列，转录出 RNA 后，形成特殊的茎环结构，其后又有一段寡聚 U。茎环结构使 RNA 聚合酶变构不再前移，寡聚 U 则有利于 RNA 链从 DNA 模板链上脱出。

四、 简单掌握真核生物的转录过程

(一) 转录起始

1. 真核生物-25 区域的 TATA 序列，启动子的核心序列，称为 TATA 盒
2. 顺式作用元件：DNA 分子上具有的可影响（调控）转录的各种组分，包括
3. 反式作用因子：能直接、间接辨认和结合转录上游区段 DNA 的蛋白质
4. 转录起始前复合物 (PIC)：II D-II A-II B-DNA 复合体

(二) 转录延长：一有一无

1. 有核小体移位和解聚现象
2. 无转录与翻译同步的现象

(三) 转录终止

1. 转录终止的修饰点：读码框架的下游的一组共同序列 AATAAA，再下游还有相当多的 GT 序列
2. 转录越过修饰点后，mRNA 在修饰点处被切断，加入 polyA 及 5' -帽子结构

五、掌握真核生物的转录后修饰

(一) 真核生物 mRNA 的转录后加工：

(二) tRNA 的转录后加工：

(三) rRNA 的转录后加工：

(四) 核 酶：

1. 定义：具有催化活性的 RNA
2. rRNA 的自我剪接方式多见于 I、II 类内含子的剪接；另两种 RNA 均也可采用自我剪接方式。
3. 通常为 60 核苷酸左右，包括有催化部分和底物部分

(五) 含有 RNA 的酶有：端粒酶、snRNP、核酶

第十二章 蛋白质生物合成

一、掌握参与蛋白质生物合成的体系

(一) mRNA 是翻译的模板

1. 顺反子：编码一个多肽的遗传单位
2. 多顺反子：原核细胞中数个结构基因常串联为一个转录单位，转录生成的 mRNA 可编码几种功能相关的蛋白质
3. 单顺反子：真核生物的一种 mRNA 只编码一种蛋白质
4. 遗传密码：在 mRNA 信息区，相邻 3 个核苷酸组成 1 个三联体的遗传密码，编码一个氨基酸
5. 开放阅读框 (ORF)：从 5' 端起始密码子 AUG 到 3' 端终止密码子间的核苷酸序列，各三联体密码连续排列编码一个蛋白质多肽链

(二) 遗传密码的特点

1. 起始密码：AUG (既是甲硫氨酸的密码子，又是起始密码子)
2. 终止密码：UAA、UGA、UAG
3. 遗传密码的连续性：ORF 中的密码子无间断也无交叉
4. 遗传密码的简并性：除甲硫氨酸 (AUG) 与色氨酸 (UGG) 只对应一个密码子，其他氨基酸都至少有两个密码子编码
5. 遗传密码的通用性：从原核生物到人类，密码子都通用；但动物细胞的线粒体中存在独立的基因表达体系，翻译使用的密码和通用密码间有一定差别。
6. 遗传密码的摆动性：最少 32 种 tRNA 即可满足对 61 种有意义密码的识别

(三) 核蛋白体是多肽链合成的装置

(四) tRNA 与氨基酸的活化

1. 氨基酸的活化过程： $\text{氨基酸} + \text{tRNA} + \text{ATP} \rightarrow \text{氨基酰-tRNA} + \text{AMP} + \text{PPi}$
2. 活化过程的关键酶：氨基酰-tRNA 合成酶，催化时消耗两个高能磷酸键
3. 起始肽链合成时的氨基酰-tRNA

原核生物与真核生物翻译起始与延长时的氨基酰-tRNA

	起 始	延 长
原核生物	fMet-tRNA ^{met}	Met-tRNA ^{met}
	f(N-formyl methionine) 代表甲酰化	Met-tRNA ^{met}
真核生物	Met-tRNA ^{met}	Met-tRNA ^{met}
	i (initiator) 代表起始	e (elongation) 代表延长

二、简单掌握蛋白质生物合成的过程

(一) 肽链合成起始

1. S-D 序列：原核生物 mRNA 起始 AUG 上上游约 8-13 个核苷酸部位的一段一致性序列，富含嘌呤碱基，是与小亚基结合

的位点

2. A 位：原核核蛋白体上结合氨基酰-tRNA 的位点，由大小亚基蛋白共同组成
3. P 位：原核核蛋白体上结合肽酰-tRNA 的位点，由大小亚基蛋白共同组成
4. E 位：排出卸载 tRNA 的排出位，主要是大亚基成分

(二) 肽链的延长

1. 核蛋白体循环：肽链的延长在核蛋白体上连续性循环进行的方式
2. 每一次核蛋白体循环有三个步骤：进位、成肽、转肽，增加一个氨基酸
3. 每增加一个氨基酸，至少消耗 4 个高能磷酸键（氨基酸活化时两个，进位转肽各一个）

(三) 肽链合成的终止

1. 核蛋白体 A 位出现终止密码时，合成停止，肽链从肽酰-tRNA 中释出 mRNA，核蛋白体大小亚基分离
2. 终止过程相关的蛋白因子为释放因子 (RF)

原核生物的三种释放因子

释放因子	功能	终止过程
RF-1	特异识别 UAA、UAG	RF-1 或 RF-2 结合终止密码后触发核蛋白体构象，诱导转肽酶转变为酯酶活性，合成的肽链释出
RF-2	特异识别 UAA、UGA	
RF-3	GTP 酶活性	

三、简单掌握蛋白质合成的干扰和抑制

(一) 毒素 (toxin):

1. 白喉毒素，使真核生物 eEF-2 发生 ADP 糖基化失活，阻断肽链合成生长过程
2. 蓖麻蛋白，催化真核生物核蛋白体大亚基的 28SrRNA 的特异腺苷酸发生脱嘌呤基反应，引起 60S 大亚基失活

(二) 干扰素 (interferon)

1. 三型： α -白细胞型、 β -成纤维细胞型、 γ -淋巴细胞型
2. 干扰素诱导 eIF2 磷酸化而失活
3. 干扰素诱导核酸内切酶 RNase-L 活化，使病毒 RNA 降解

第十三章 基因表达调控

一、掌握基因表达调控的基本概念

1. 基因：负载特定遗传信息的 DNA 片段，包括编码序列、非编码序列和内含子组成的 DNA 区域
2. 基因组：来自一个遗传体系的一整套遗传信息
3. 基因表达：基因转录和翻译的过程
4. 基因表达的特异性
5. 基因表达的方式
6. 基因表达调控的生物学意义

二、简单掌握基因表达调控的基本原理

转录激活调节的基本要素

转录激活调节要素	原核生物	真核生物
特异 DNA 序列	操纵子（由 2 个以上的编码序列与启动序列、操纵序列以及其他调节序列在基因组中成簇串联组成）	顺式作用元件（启动子、增强子、沉默子）
调节蛋白	特异因子：决定 RNA 聚合酶的识别特异性 阻遏蛋白：介导负性调控 激活蛋白：增强 RNA 聚合酶转录活性	反式作用因子：与特异顺式作用元件识别结合反式激活另一基因的转录 顺式作用蛋白：特异识别结合自身基因的调节序列，调节自身基因的开启或关闭
DNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质相互作用	原核、真核存在调节蛋白的二聚化或多聚化 真核生物还常见是蛋白质-蛋白质相互作用后间接结合 DNA，调节转录	
RNA 聚合酶	(1) 原核启动序列/真核启动子序列会影响与 RNA 聚合酶的亲和力，影响转录起始的频率	

(2) 调节蛋白影响 RNA 聚合酶活性, 使基础转录频率发生改变, 出现表达水平变化

三、 原核基因表达调控

(一) 原核基因转录调节特点

1. 因子决定 RNA 聚合酶识别特异性
2. 操纵子模型的普遍性
3. 阻遏蛋白与阻遏机制的普遍性

(二) 原核生物转录起始调节: 重点掌握乳糖操纵子调控模式,

1. Lac 阻遏蛋白负性调节与 CAP 正性调节两种机制协调合作

四、 真核基因组结构特点

1. 真核基因组结构庞大
2. 真核基因转录产物为单顺反子
3. 真核 DNA 中存在大量重复序列
4. 真核生物结构基因是不连续的

第十四章 基因重组与基因工程

一、 重组 DNA 技术的工具酶和基因载体

重组技术中常用的工具酶

常见工具酶	功能
限制性核酸内切酶	有三型, 常用是 II 型。识别特异序列切割 DNA
DNA 连接酶	催化形成磷酸二酯链, 使切口封闭
DNA 聚合酶 I	①合成 cDNA 的第二条链 ②制作探针③DNA 序列分析 ④填补 3' 末端
反转录酶	①合成 cDNA ②替代 DNA 聚合酶 I 进行填补
多聚核苷酸激酶	催化多聚核苷酸 5' 末端磷酸化, 或标记探针
末端转移酶	在 3' 末端加尾
碱性磷酸酶	切除 5' 末端磷酸基团

1. 限制性内切核酸酶: 识别 DNA 的特异序列, 并在识别位点或周围切割双链 DNA 的一类内切酶。
 - (1) 存在于细菌体与相伴随存有的甲基化酶共同构成细菌的限制-修饰体系, 限制外源 DNA、保护自身 DNA, 对细菌遗传改善的稳定遗传具有重要意义。
 - (2) 限制性内切核酸酶共有 I、II、III 型, 重组技术中常用的限制性内切核酸酶为 II 型酶。
 - (3) 识别的 DNA 位点的核苷酸序列呈二元旋转对称, 称为回文结构。
 - (4) 切割下来的 DNA 均带有 5' 磷酸基和 3' 羟基末端。
 - (5) 切割 DNA 后带有单链突出端的形式称为粘性末端, 切割 DNA 后产生平头称为钝性末端。
2. 基因载体: 为携带目的基因实现外源基因的无性繁殖或表达有意义的蛋白质所采用的一类特殊 DNA 分子
3. 质粒: 存在于细菌染色体外的可自我复制的小型双链环状 DNA 分子
4. 载体所具备的基本条件:
 - (1) 自主稳定复制
 - (2) 多克隆位点
 - (3) 遗传标记
 - (4) 插入容量大
 - (5) 分子量小, 拷贝多
 - (6) 安全

二、 重组 DNA 技术的步骤

第十五章 细胞信号转导

一、 信息物质的定义与分类

(一) 细胞间信息物质: 凡由细胞分泌的调节靶细胞生命活动的化学物质, 又称为第一信使

细胞间信息物质

细胞间信息物质	概念	包含物质
神经递质	突触分泌信号, 是神经系统细胞间通讯的化学信号	乙酰胆碱、去甲肾上腺素

内分泌激素	内分泌信号，特殊分化的内分泌细胞释放的化学信号分子，通过血循环到达靶细胞，经受体介导发挥作用	含氮激素
		类固醇激素
局部化学介质	旁分泌信号，主要通过扩散作用于附近的靶细胞	组胺、花生四烯酸及其代谢产物、生长因子、细胞生长抑素
气体信号	结构简单、半衰期短化学性质活泼的气体分子	NO、CO
自分泌信号	能与位于分泌细胞自身的受体结合而起调节作用	某些癌蛋白、昆虫的性激素

(二) 细胞内信息分子：细胞内传递细胞调控信号的化学物质

1. 第二信使：Ca²⁺、cAMP、cGMP、DAG、IP₃、Cer、花生四烯酸及其代谢产物等小分子化合物
2. 第三信使：负责细胞核内外信息传递的物质，又称为 DNA 结合蛋白

二、受体的定义、分类、作用特点及调节

1. 受体：细胞膜上或细胞内能识别生物活性分子并与之结合的成分，能把识别和接受的信号正确无误地放大并传递到细胞内部，进而引起生物学效应。本质是蛋白质，个别是糖脂
2. 配体：能与受体呈特异性结合的生物活性分子，细胞间信息物质就是最常见的配体

(一) 膜受体

1. 环状受体：配体依赖性离子通道
2. G 蛋白偶联受体 (GPCRs)：又称七个跨膜螺旋受体
 - (1) 信息转导：激素→受体→G 蛋白→酶（腺苷酸环化酶 AC 或磷脂酶 C）→第二信使→蛋白激酶→酶或功能蛋白→生物学效应
 - (2) G 蛋白：鸟苷酸结合蛋白，和 GTP 或 GDP 结合的位于细胞膜胞液面的外周蛋白，由 α、β、γ 三个亚基组成。活化型为 α 亚基与 GTP 结合并导致 β γ 二聚体脱落时，才发挥相应的生物学功能

(二) 胞内受体：

1. 多为反式作用因子
2. 配体为类固醇激素、甲状腺素和维甲酸
3. 四个结构区域：高度可变区、DNA 结合区、铰链区、激素结合区

膜受体与胞内受体的比较

	膜受体	胞内受体	
		胞浆受体	核受体
受体部位	细胞膜	细胞浆	细胞核
常见激素	除甲状腺素外的含氮激素	糖皮质激素 雌激素、雄激素、孕激素	甲状腺激素、1,25-二羟 D ₃ 雌激素、雄激素、孕激素
受体实质	跨膜的糖蛋白	特殊蛋白质	转录调节作用的蛋白质

(三) 受体作用的特点

1. 高度专一性
2. 高度亲和力
3. 可饱和性，受体-配体结合曲线为矩形双曲线（注：米曼氏方程也是矩形双曲线）
4. 可逆性
5. 特定的作用模式

三、膜受体介导的信息转导**(一) cAMP-蛋白激酶途径**

1. 激素调节物质代谢的主要途径
2. PKA 是四聚体组成的别构酶，共有四个 cAMP 结合位点
3. 配体为：胰高血糖素、肾上腺素和促肾上腺皮质激素
4. 作用机制：受体+配体→腺苷酸环化酶 AC 激活→cAMP 浓度升高→激活 PKA（蛋白激酶 A）→使许多蛋白质的特定的丝氨酸残基或苏氨酸残基磷酸化，调节细胞内代谢

(二) Ca²⁺依赖性蛋白激酶途径

1. 以靶细胞内 Ca^{2+} 浓度变化为特征, 激活 PKC (蛋白激酶 C)
2. PKC 有 12 种同工酶
3. 配体为: 促甲状腺素释放激素、去甲肾上腺素和抗利尿激素
4. 作用机制: 受体 + 配体 → 激活磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C (PI-PLC) → DAG + IP_3 → 激活 PKC (蛋白激酶 C) → 引起一系列靶蛋白的丝氨酸残基或苏氨酸残基磷酸化, 调节细胞内代谢

(三) cGMP-蛋白激酶系统

1. 配体是: 心钠素 (ANP)、NO、CO
2. PKG 是单体酶, 分子中有一个 cGMP 结合位点
3. 作用机制: 受体 + 配体 → 激活鸟苷酸环化酶 → cGMP 浓度升高 → 激活 PKG (蛋白激酶 G) → 特定蛋白的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化, 产生生物学效应

(四) 酪氨酸蛋白激酶体系

1. 没有第二信使的参与, 但都涉及 TPK (酪氨酸蛋白激酶) 的激活
2. 质膜上的受体型 TPK, 如胰岛素受体、表皮生长因子受体及某些原癌基因 (erb-B、kit、fms 等) 编码的受体, 属催化型受体。产生受体型 TPK-Ras-MAPK 途径
3. 胞液中的非受体型 TPK, 如底物酶 JAK 和某些原癌基因 (src、yes、ber-abl 等) 编码的 TPK。产生 JAKs-STAT 途径

(五) 核因子 κ B (NF- κ B) 途径

1. 主要涉及机体防御组织损伤和应激细胞分化和凋亡及肿瘤生长抑制过程的信息传递
2. NF- κ B 包括包括 NF- κ B₁、NF- κ B₂ 和某些癌基因蛋白 (如 RelA) 等

(六) TGF- β 途径

1. 转化生长因子家族包括 TGF- β 、活化素和骨形态发生蛋白等信号分子
2. 能调节增殖、分化迁移和凋亡等多种细胞反应

四、胞内受体介导的信息转导

(一) 胞内受体调节的激素:

1. 类固醇化合物: 糖皮质激素、盐皮质激素、雄激素、孕激素、雌激素、和 $1, 25-(OH)_2-D_3$
2. 含氮激素: 甲状腺激素

第十六章 血液生化

一、红细胞的代谢特点

(一) 糖代谢的一般情况:

1. 成熟红细胞没有细胞器, 只存在糖酵解与磷酸戊糖途径
2. 糖酵解是红细胞获得能量的唯一途径, 1 分子葡萄糖生成 2 分子 ATP
3. 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-BPG) 旁路: 产生 2, 3-BPG, 调节血红蛋白的运氧能力
4. 磷酸戊糖途径: 1 分子葡萄糖产生 2 分子 $NADPH+H^+$

(二) 糖代谢的生理意义

1. ATP 的功能
2. 2, 3-BPG 的功能:
3. $NADH$ 和 $NADPH+H^+$ 的功能

(四) 血红蛋白的合成与调节

1. 血红蛋白的组成: 珠蛋白, 血红素 (heme)
2. 血红蛋白的合成: 血红素的合成、珠蛋白的合成、血红蛋白的合成
3. 血红素的生物合成的主要部位是骨髓和肝脏, 但成熟红细胞不能合成:
4. 血红素的生物合成:
5. 血红素合成的调节: ALA 合酶 (辅酶是维生素 B6)、ALA 脱水酶与亚铁螯合酶、促红细胞生成素
6. 血红蛋白的合成: 血红素合成后与珠蛋白结合成血红蛋白。珠蛋白的合成同一般蛋白质的合成, 其合成受血红素调控, 高铁血红素能促进血红蛋白的合成。

第十七章 肝的生物化学

一、肝的生物转化作用

(一) 生物转化的概念: 一些非营养物质在体内的代谢转变过程称为生物转化。

(二) 生物转化反应的主要类型

1. 第一相反应: 氧化、还原、水解反应
2. 第二相反应: 结合反应
3. 有些物质经过第一相反应, 亲水性增强, 即可顺利排出体外。有些物质即使经过第一相反应后, 极性改变仍不大, 必须与某些极性更强的物质结合, 即第二相反应, 才最终排出。

(四) 第二相反应: 结合反应

1. 结合对象: 凡含有羟基、羧基或氨基的药物、毒物或激素均可发生结合反应
2. 结合剂: 葡萄糖醛酸、硫酸、谷胱甘肽、甘氨酸、乙酰基、甲基等物质或基团
3. 葡萄糖醛酸结合反应——最多见的结合反应: 直接供体: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸 (UDPGA)
4. 硫酸结合反应: 3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸 (PAPS)
5. 酰基化反应: 乙酰辅酶 A
6. 谷胱甘肽结合反应: 谷胱甘肽
7. 甘氨酸结合反应供体: 甘氨酸
8. 甲基化反应的供体: S-腺苷甲硫氨酸 (SAM)

二、胆汁与胆汁酸的代谢

(二) 胆汁酸的代谢

1. 概念: 胆汁酸是存在于胆汁中一大类胆烷酸的总称, 以钠盐或钾盐的形式存在, 即胆汁酸盐, 简称胆盐。
2. 胆汁酸的分类

	初级胆汁酸	次级胆汁酸
游离胆汁酸	胆酸、鹅脱氧胆酸	脱氧胆酸、石胆酸
结合胆汁酸	胆酸、鹅脱氧胆酸等与甘氨酸和牛磺酸的结合产物 (包括甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸)	脱氧胆酸、石胆酸等与甘氨酸和牛磺酸的结合产物 (包括甘氨酸脱氧胆酸、甘氨酸石胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺石胆酸)

3. 初级与次级胆汁酸的代谢比较

初级胆汁酸与次级胆汁酸的生成比较

	初级胆汁酸	次级胆汁酸
部位	肝细胞的胞液和微粒体中	小肠下段和大肠
原料	胆固醇	初级胆汁酸
反应过程	胆固醇 \rightarrow 7- α 羟胆固醇 \rightarrow 初级胆汁酸	7-位脱羟基
限速酶	胆固醇 7- α -羟化酶 (加单氧酶)	

(三) 胆汁酸的功能: ①促进脂类的消化与吸收 ②抑制胆汁中胆固醇的析出

三、胆色素的代谢

(一) 概念: 是体内铁卟啉化合物的主要分解代谢产物, 包括胆红素、胆绿素、胆素原和胆素等。

(二) 胆红素的生成与转运

1. 生成过程: 血红素 \rightarrow 胆绿素 (微粒体中血红素加氧酶催化); 胆绿素 \rightarrow 胆红素 (胞液中胆绿素还原酶催化)
2. 胆红素的性质: 是人胆汁的主要颜色, 亲脂疏水, 对大脑具有毒性作用
3. 胆红素的转运:
 - (1) 运输形式——胆红素-清蛋白复合物 (该复合物能去除超氧化物和过氧化物自由基)
 - (2) 意义——增加胆红素在血浆中的溶解度, 限制胆红素自由通过生物膜产生毒性作用
 - (3) 竞争结合剂——如磺胺药、镇痛药、抗炎药某些利尿剂以及一些食品添加剂 (加重黄疸)

(三) 胆红素在肝中的转变

1. 摄取: 胆红素可以自由双向通透肝血窦肝细胞膜表面进入肝细胞
2. 转运: 在胞浆与配体蛋白 1:1 结合, 被转运到滑面内质网

3. 转变部位：滑面内网质
4. 生化反应类型：结合反应（主要为结合物为 UDP 葡萄糖醛酸，UDPGA）
5. 催化反应的酶：葡萄糖醛酸基转移酶
6. 反应产物：主要为双葡萄糖醛酸胆红素，另有少量单葡萄糖醛酸胆红素、硫酸胆红素，统称为结合胆红素
7. 排泄：结合胆红素从肝细胞毛细胆管排泄入胆汁中（主动转运），再随胆汁排入肠道

（四）胆红素在肠道中的变化和胆色素的肠肝循环

1. 结合胆红素肠道还原 → 胆素原（d-尿胆素原、中胆素原和粪胆素原）
2. 胆素原肠道下段氧化 → 胆素（d-尿胆素、i-尿胆素和粪胆素）
3. 胆素原肠肝循环的概念：肠道中约有 10%~20% 的胆素原可被肠粘膜细胞重吸收，经门静脉入肝，其中大部分再随胆汁排入肠道，形成胆素原的肠肝循环。
4. 大部分（80%~90%）未被重吸收的胆素原在肠道氧化成胆素，随粪便排出，是粪便的主要色素。少量重吸收的胆素原经血液循环入肾随尿排出，被氧化成胆素，是尿的主要色素。

游离胆红素与结合胆红素的区别

	游离胆红素	结合胆红素
别名	间接胆红素 血胆红素	直接胆红素 肝胆红素
与葡萄糖醛酸结合	未结合	结合
与重氮试剂反应	慢或间接反应	快或直接反应
水中溶解度	小	大
经肾随尿排出	不能	能
通盘细胞膜对脑的毒性作用	大	无

第二十章 癌基因、抑癌基因与生长因子

一、癌基因的概念分类、功能及作用机制

（一）**癌基因概念**：细胞内控制细胞生长和分化的基因，它的结构异常或表达异常，可以引起细胞癌变。

（二）**原癌基因分类**，根据原癌基因的表达产物在细胞中的定位和功能分为：

1. src 家族 —— 酪氨酸蛋白激酶
2. ras 家族 —— P21 蛋白
3. myc 家族 —— 核内 DNA 结合蛋白
4. sis 家族 —— P28 蛋白(类人血小板源生长因子)
5. myb 家族 —— 核内转录因子

（三）**原癌基因的产物与功能**

1. 细胞外生长因子
2. 跨膜的生长因子受体
3. 细胞内信号导体
4. 核内转录因子

（四）**癌基因活化的机制**

1. 获得启动子与增强子
2. 基因易位
3. 原癌基因扩增
4. 点突变

二、抑癌基因的概念、常见的抑癌基因及作用机制

（一）**抑癌基因概念**：抑制细胞过度生长、增殖从而遏制肿瘤形成的基因。

（二）**常见的抑癌基因**

表 20-1 常见的抑癌基因

名称	相关肿瘤	作用
P53	多种肿瘤	编码 P53 蛋白（转录因子）
Rb	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、肺癌、乳癌	编码 P105Rb1 蛋白（转录因子）
P16	黑色素瘤	编码 P16 蛋白
APC	结肠癌	可能编码 G 蛋白
DCC	结肠癌	编码表面糖蛋白（细胞粘着分子）

NF1	神经纤维瘤	GTP 酶激活剂
NF2	神经鞘膜瘤、脑膜瘤	连接膜与细胞骨架
VHL	小细胞肺癌宫颈癌	转录调节蛋白
WT1	肾母细胞瘤	编码锌指蛋白（转录因子）

(三) 抑癌基因的作用机制

1. 视网膜母细胞瘤基因（Rb 基因）：
2. P53 基因：

三、 生长因子的概念、常见的生长因子及作用机制

(一) 生长因子概念：通过质膜上特异受体，将信息传递至细胞内部调节细胞生长与增殖的多肽类物质。

(二) 常见生长因子

常见的生长因子

生长因子	来源	功能
表皮生长因子（EGF）	颌下腺	促进表皮与上皮细胞的生长
促红细胞生成素（EPO）	肾、尿	调节成红细胞的发育
类胰岛素生长因子（IGF）	血清	促进硫酸盐到骨组织、促进软骨细胞的分裂对多种组织细胞起胰岛素样作用
神经生长因子（NGF）	颌下腺	营养交感及某些感觉神经元
血小板生长因子（PDGF）	血小板	促进间质及胶质细胞的生长
转化生长因子 α （TGF α ）	肿瘤细胞、转化细胞	类似于 EGF
转化生长因子 β （TGF β ）	肾、血小板	对某些细胞呈与抑制双向作用

(三) 生长因子的作用机制

1. 生长因子由不同细胞合成后分泌，作用于靶细胞上相应受体，活化其酪氨酸蛋白激酶，使胞内相关蛋白质直接被磷酸化；或者与膜上受体结合，通过胞内信号传递体系，产生第二信使，使蛋白激酶活化，使胞内蛋白质磷酸化。
2. 与胞液中相应的受体结合后，形成生长因子-受体复合物，可进入胞核活化相关基因促进细胞生长。

第二十一章 基因诊断与基因治疗**一、 基因诊断的概念、常用的技术方法及应用**

(一) 基因诊断的概念：利用现代分子生物学和分子遗传学的技术和方法，直接检测基因结构及其表达水平是否正常，从而对疾病作出诊断的方法。

(二) 基因诊断的特点：①针对性强②特异性强③诊断灵敏度高④适用性强

(三) 基因诊断常用技术方法

1. 核酸分子杂交技术
2. 聚合酶链反应（PCR）：体外的目的基因扩增技术，关键在于引物的设计
3. 基因测序：是最确切的基因诊断法
4. 基因芯片：

(四) 基因诊断的应用

1. 遗传疾病
2. 肿瘤
3. 感染性疾病，传染性流行病
4. 判断个体疾病易感性
5. 器官移植组织配型
6. 法医学中个体识别、亲子鉴定

二、 基因治疗的概念、分类和基本程序**(一) 基因治疗的概念：**

1. 狭义：是指用正常的基因整合入细胞基因组，以校正和置换致病基因的一种治疗方法。
2. 广义：是指将某种遗传物质转移到患者细胞内，使其在体内发挥作用，以达到治疗疾病目的的方法。

(二) 基因治疗的基本方法分类

1. 基因矫正：指将致病基因的异常碱基进行纠正，而正常部分予以保留
2. 基因置换：用正常的基因通过体内基因同源重组，原位替换病变细胞内的致病基因，使细胞内的 DNA 完全恢复正常

状态

3. 基因增补：将目的基因导入病变细胞或其它细胞，不删除异常基因，而是通过目的基因的非定点整合，使基表达产物补偿缺陷基因的功能或使原有的功能得以加强
4. 基因失活：将特定的序列导入细胞后，在转录或翻译水平阻断某些基因的异常表达，以达到治疗疾病的目的反义 RNA 技术：
 - (1) 核酶技术
 - (2) 三链技术
 - (3) 干扰 RNA 技术
 - (4) 肽核酸技术
 - (5) 基因敲除技术
5. 自杀基因：自杀基因的表达产物可催化无毒性的药物前体转变为细胞毒物质，从而杀死肿瘤细胞
6. 基因疫苗：主要指 DNA 疫苗，主要原理在于将编码外源性抗原的基因插入到含真核表达系统的质粒上，然后将质粒直接导入人或动物体内，让其在宿主细胞中表达抗原蛋白，诱导机体持续产生免疫应答

(三) 基因治疗的基本程序

1. 治疗性基因的选择
2. 基因载体的选择——①病毒载体（以此为主） ②非病毒载体
3. 靶细胞的选择——①体细胞 ②生殖细胞（禁止）
4. 基因转移——①病毒介导的基因转移 ②非病毒介导的基因转移（物理方法、化学方法）
 - (1) 间接体内疗法（ex vivo）在体外将外源基因导入靶细胞内，再将这种基因修饰过的细胞回输病人体内，使带有外源基因的细胞在体内表达相应的产物，以达到治疗目的。
 - (2) 直接体内疗法（in vivo）将外源基因直接导入体内有关组织器官，使其进入相应的细胞并进行表达。
5. 外源基因表达的筛选——利用在体中的标记基因进行筛选
6. 外源基因回输体内

教师简介：

Dr. 姜立，任职于广州南方医科大学（原第一军医大学）生物化学教研室，国家级《生物化学》精品课程主要完成人。分子生物学专业博士，在国家级核心期刊发表教改与科研论文十余篇，编写有《生物化学学习指导》（军事医学科学出版社）、《医学生物化学复习指导》、《分子肿瘤学》、《DNA 芯片技术的方法与应用》等书。主讲生物化学。受邀在武汉、西安、上海、南京、长治、长沙、合肥、石家庄、秦皇岛、太原等地授课。

授课形式：多媒体课件+板书

联系方式：jiangli27556@126.com

QQ: 180522173