糖与脂的存取

吃饱了把糖存成糖原和脂肪，饿了把它们取出来；合成和分解各走各的路、关在不同的房间、受相反的调节，所以不会一边造一边拆

糖：存起来、取出来、另造、换别的用

60 吃饱了，多出来的葡萄糖先接成糖原存在肝和肌肉里；合成和分解不是同一个反应倒过来，而是两条路 ●

	糖原合成	糖原分解
关键酶	**糖原合酶**（glycogen synthase）	**糖原磷酸化酶**（glycogen phosphorylase）
葡萄糖以什么形式进出	先活化成 **UDP-葡萄糖（UDPG）**（UDP-glucose），是多糖、寡糖合成中葡萄糖的活性形式	**磷酸解**（phosphorolysis）下来，直接产物是**葡萄糖-1-磷酸**（不花 ATP，glucose-1-phosphate）
在哪一端	非还原端，接 α(1→4) 键；要有引物	非还原端，切 α(1→4) 键，到离分支点 4 个残基处停下
分支	**分支酶**（branching enzyme）把一小段链挪过去，接成 α(1→6)	**脱支酶**（debranching enzyme）先把 3 个残基挪走，再把分支点上那个水解成游离葡萄糖
能量	每接一个葡萄糖花 2 个高能键（ATP、UTP 各一）	—

- 引物从哪来：**生糖原蛋白**（glycogenin）用自身一个 Tyr 的羟基接上第一个葡萄糖，再延长成一小段寡糖链，交给糖原合酶继续延长；细胞里糖原颗粒的数目由它的分子数决定。
- 取出来以后：葡萄糖-1-磷酸变位成葡萄糖-6-磷酸。**肝**有**葡萄糖-6-磷酸酶**（在内质网膜上，glucose-6-phosphatase），把磷酸水解掉，葡萄糖放进血里；**肌肉没有这个酶**，只能自己走糖酵解用掉。所以肝糖原补血糖，肌糖原只供肌肉自己。
- 调节：两个酶被同一个信号往相反的方向拨。
  - 饥饿或紧张：胰高血糖素（肝）、肾上腺素（肝和肌肉）→ cAMP → PKA → 磷酸化酶激酶 → **磷酸化酶磷酸化成 a 型，活化**；同时**糖原合酶被磷酸化，失活**。级联的细节见**123 cAMP与PKA**。
  - 吃饱：胰岛素激活蛋白磷酸酶-1，把两者的磷酸都拿掉，合酶活化、磷酸化酶失活。
  - 肌肉收缩时放出的 Ca^{2+} 结合磷酸化酶激酶上的钙调蛋白亚基，也能激活它；AMP 是肌肉磷酸化酶的别构激活剂。
- 肝细胞的光面内质网因此参与糖原代谢：上面的葡萄糖-6-磷酸酶完成放出葡萄糖的最后一步。

近五年考了 2 卷 生25 生26　**真题 11 道** 生化 10 11 13 14 15 16 18 25 26 · 细胞 14

61 糖原只够撑半天；再饿下去，肝用乳酸、甘油、氨基酸另造葡萄糖。它不是糖酵解倒着走，三个不可逆的步骤要换酶绕过去 ●

- **糖异生**（gluconeogenesis）：由非糖物质（**乳酸、丙酮酸、甘油、生糖氨基酸**）合成葡萄糖的过程，主要在肝，其次在肾。意义：空腹和饥饿时维持血糖，供脑和红细胞用；回收乳酸；利用甘油和氨基酸的碳。

糖酵解的不可逆步骤	糖异生怎样绕	酶在哪
丙酮酸激酶	丙酮酸 → 草酰乙酸（**丙酮酸羧化酶**（pyruvate carboxylase），生物素、ATP）→ 磷酸烯醇式丙酮酸（**PEP 羧激酶**（PEP carboxykinase），GTP）	丙酮酸羧化酶只在**线粒体**
磷酸果糖激酶-1	**果糖-1,6-二磷酸酶**（fructose-1,6-bisphosphatase）水解掉一个磷酸	胞质
己糖激酶	**葡萄糖-6-磷酸酶**（glucose-6-phosphatase）水解掉磷酸	**内质网**（肝、肾有，肌肉和脑没有，endoplasmic reticulum (ER)）

- 其余七步用的是糖酵解的同一批酶（如 3-磷酸甘油醛脱氢酶），反应可逆。
- 所以糖异生跨了三个区室：线粒体、胞质、内质网。草酰乙酸不能直接出线粒体，要先还原成**苹果酸**（顺手把 NADH 带到胞质，正好给后面用，malate）或转氨成天冬氨酸再出来。
- 账：2 个丙酮酸造 1 个葡萄糖花 **4 ATP + 2 GTP**（6 个高能键）和 2 个 NADH；糖酵解只得 2 个 ATP。差的 4 个就是让两个方向都能自发进行的代价。
- 调节与糖酵解正好相反，免得一边拆一边造：果糖-2,6-二磷酸和 AMP 激活磷酸果糖激酶-1、抑制果糖-1,6-二磷酸酶（**46 糖酵解的调节**）；乙酰 CoA 激活丙酮酸羧化酶；胰高血糖素还诱导 PEP 羧激酶的合成。
- 两个方向要是同时开着，就是**底物循环**（又叫**无效循环**（futile cycle），substrate cycle）：一对方向相反、由不同的酶催化的不可逆反应同时进行，净结果只是 ATP 水解、放出热量，如磷酸果糖激酶-1 与果糖-1,6-二磷酸酶、己糖激酶与葡萄糖-6-磷酸酶。细胞用同一组信号对两个方向的酶起相反作用来避免它；少量的循环也使通量对调节信号更灵敏。
- 饥饿时糖异生离不开脂肪酸氧化：后者提供 ATP、NADH，以及激活丙酮酸羧化酶的乙酰 CoA。但脂肪酸的碳进不了葡萄糖（见**50 代谢的枢纽**）；脂肪里只有**甘油**（glycerol）能生糖。

易错 “沿糖酵解途径简单逆行可从丙酮酸合成葡萄糖”是错的；“糖异生发生在胞质中”狂背判错，因为还有线粒体和内质网。

近五年考了 4 卷 生23 生24 生25 生26 **真题 13 道** 生化 11 12 13 14 15 16 18 23 24 25 26

62 葡萄糖还有一条不为 ATP 的去路：戊糖磷酸途径，换来合成用的还原力 NADPH 和造核苷酸用的核糖

- **戊糖磷酸途径**（又叫磷酸戊糖途径、己糖单磷酸支路，pentose phosphate pathway (PPP)）的部位：**胞质**。分两个阶段：

阶段	反应	要点
氧化阶段（不可逆，oxidative phase**）**	葡萄糖-6-磷酸经两次脱氢、一次脱羧，变成 5-磷酸核酮糖	生成 **2 NADPH** 和 1 CO_2；脱氢酶的辅酶是 **$NADP^+$**；第一个酶**葡萄糖-6-磷酸脱氢酶**（glucose-6-phosphate dehydrogenase）是限速酶
非氧化阶段（可逆，non-oxidative phase**）**	基团转移：转酮酶（辅酶 TPP）搬 2 个碳，转醛酶搬 3 个碳	三碳、四碳、五碳、六碳、七碳糖互相转变，最后回到果糖-6-磷酸和 3-磷酸甘油醛，与糖酵解接上

- 意义：
  - ① 提供 **NADPH**：脂肪酸、胆固醇合成的供氢体；使谷胱甘肽（GSH）保持还原状态，保护红细胞膜和巯基酶；供细胞色素 P450 做羟化解毒。
  - ② 提供 **5-磷酸核糖**（ribose-5-phosphate），合成核苷酸和核酸。
  - ③ 沟通三碳到七碳各种糖的代谢。
  - 它不以产生 ATP 为目的。
- 按需要切换：只缺核糖就只走非氧化阶段倒着来；只缺 NADPH 就让五碳糖转回六碳糖反复氧化。主要看 $NADP^+$ 与 NADPH 的比值：NADPH 用得多，$NADP^+$ 多，途径就快。
- **蚕豆病**（favism）：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的人，红细胞里 NADPH 不够，谷胱甘肽还原不回来，遇到蚕豆、伯氨喹这类氧化剂，红细胞膜被氧化而溶血。

易错 还原力全在氧化阶段产生；产物是 NADPH，不是 NADH。

近五年考了 3 卷 生24 生25 生26 **真题 19 道** 生化 07 10 13 14 15 16 17 18 24 25 26

63 到这里要看一眼地图：相反的途径被膜隔在不同的房间里，中间物过不了膜，就只搬它身上要紧的那一部分

途径	部位	限速酶
糖酵解	胞质	磷酸果糖激酶-1
戊糖磷酸途径	胞质	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶
糖原合成与分解	胞质	糖原合酶、糖原磷酸化酶
脂肪酸从头合成	胞质	乙酰 CoA 羧化酶
三羧酸循环	线粒体基质	异柠檬酸脱氢酶等三个
氧化磷酸化	线粒体内膜	—
脂肪酸 β-氧化	线粒体基质	肉碱脂酰转移酶 I
酮体合成	肝线粒体	HMG-CoA 合酶
糖异生	线粒体 + 胞质 + 内质网	四个绕行的酶
尿素循环	线粒体 + 胞质	氨甲酰磷酸合成酶 I
胆固醇合成	胞质 + 内质网	HMG-CoA 还原酶
磷脂、三酰甘油合成	内质网	—

- 分房间的好处：合成和分解互不干扰；各房间保持不同的辅酶比值；膜上的转运体又多了一道调节（控制代谢物、辅酶和离子的浓度）。
- 代价是要搬运。线粒体外膜几乎不设防，内膜只放有专门载体的分子通过。**穿梭的通则**：不搬分子本身，只把要紧的那部分（电子、乙酰基、脂酰基）交给一个有载体的分子带过去，到另一侧再卸下。

要搬的东西	方向	怎么搬
胞质 NADH 的电子	进线粒体	苹果酸-天冬氨酸穿梭、甘油-3-磷酸穿梭（**56 ATP的总账**）
长链脂酰基	进线粒体	肉碱穿梭（**64 β氧化**）
乙酰基	出线粒体	柠檬酸-丙酮酸循环（**66 脂肪酸合成**）
草酰乙酸的碳	出线粒体	变成苹果酸或天冬氨酸（**61 糖异生**）

要搬的东西	方向	怎么搬
氨基甲酰基	出线粒体	瓜氨酸出、鸟氨酸回（**70 尿素循环**）

近五年考了 2 卷 生24 生26　**真题 9 道** 生化 08 10 11 13 17 18 24 26

脂：取出来

64 饿了，脂肪细胞把三酰甘油水解，脂肪酸搭着清蛋白运给各组织；脂肪酸进线粒体要先活化、再换乘肉碱，然后两个碳两个碳地切下来

- **脂肪动员**（fat mobilization）：脂肪细胞里的三酰甘油被脂肪酶逐步水解成脂肪酸和甘油，释放入血。关键酶是**激素敏感脂肪酶**（hormone-sensitive lipase）：胰高血糖素、肾上腺素经 cAMP、PKA 使它磷酸化而活化；胰岛素抑制它。
- 脂肪酸不溶于水，在血里与**清蛋白**（albumin）结合运输。甘油运到肝，经甘油激酶变成甘油-3-磷酸、再脱氢成磷酸二羟丙酮，去糖异生或糖酵解。脂肪细胞没有甘油激酶，它合成脂肪用的甘油骨架来自糖酵解的**磷酸二羟丙酮**（dihydroxyacetone phosphate）。
- 进线粒体三步：
  - ① **活化**：在胞质一侧，脂酰 CoA 合成酶把脂肪酸接到 CoA 上，ATP 变成 AMP 和焦磷酸，相当于花 2 个 ATP。
  - ② **肉碱穿梭**（carnitine shuttle）：长链脂酰 CoA 过不了内膜。线粒体内膜外侧的**肉碱脂酰转移酶 I**（朱圣庚的说法；Lehninger 说它在外膜上，carnitine acyltransferase I）把脂酰基转给肉碱 → 转位酶把脂酰肉碱运过内膜 → 内膜内侧的肉碱脂酰转移酶 II 把脂酰基交还给基质里的 CoA。肉碱脂酰转移酶 I 是脂肪酸 β-氧化的限速酶，被丙二酸单酰 CoA 抑制——正在合成脂肪酸时，就不让脂肪酸进去烧。
  - ③ **β-氧化**（线粒体基质，β-oxidation）：每一轮四步——**脱氢**（辅基 FAD，dehydrogenation）→ **加水**（hydration）→ **再脱氢**（NAD^+）→ **硫解**（CoA，thiolysis），在 β-碳上切断，放出 1 个乙酰 CoA，剩下少两个碳的脂酰 CoA 再来一轮。
- 账：每轮 1 $FADH_2$ + 1 NADH = 4 ATP；每个乙酰 CoA 进三羧酸循环 10 ATP；活化花掉 2 个。

脂肪酸	轮数	乙酰 CoA	净得 ATP
豆蔻酸（14 碳）	6	7	$6\times4+7\times10-2=$ **92**
软脂酸（16 碳）	7	8	$7\times4+8\times10-2=$ **106**
硬脂酸（18 碳）	8	9	$8\times4+9\times10-2=$ **120**

- 按旧算法（NADH 3、$FADH_2$ 2）：软脂酸 129，豆蔻酸 112。题目给了折算值就照题目的算。
- 特殊情况：
  - 不饱和脂肪酸：多一个异构酶把顺式双键挪成 β-氧化认得的反式，少产 $FADH_2$。
  - **奇数碳**脂肪酸：前面照样一轮轮产乙酰 CoA，最后剩一个**丙酰 CoA**（propionyl-CoA），经羧化（生物素）、变位（维生素 B_{12}）变成琥珀酰 CoA，能生糖。
  - 另有 **α-氧化**（α-oxidation）和 **ω-氧化**（ω-oxidation）两种次要方式。
  - 极长链脂肪酸先在过氧化物酶体里缩短：那里第一步脱下的电子直接给 O_2 生成 H_2O_2，不产 ATP。
- 骆驼驼峰里的脂肪变成水：脂肪酸 β-氧化和三羧酸循环脱下的氢，经呼吸链交给氧生成水。脂肪含氢多，同样重量氧化出的水比糖多。

易错 奇数碳脂肪酸氧化也产生乙酰 CoA，不是只有偶数碳的才产。

近五年考了 4 卷 生22 生24 生25 生26　**真题 25 道** 生化 07 08 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 22 24 25 26

65 饿久了，肝里的乙酰 CoA 多得三羧酸循环烧不完，就两两接成酮体送出去：肝只管造、自己不用，脑和肌肉拿去当燃料

- **酮体**（ketone bodies）：**乙酰乙酸、β-羟丁酸、丙酮**（acetoacetate, β-hydroxybutyrate, acetone）三种物质的总称，是脂肪酸在肝里氧化不完全的产物。
- 为什么会多出来：饥饿或糖尿病时，脂肪大量动员，β-氧化产生很多乙酰 CoA；而草酰乙酸被糖异生抽走，乙酰 CoA 进不了三羧酸循环。
- 合成（**肝线粒体**）：2 乙酰 CoA → 乙酰乙酰 CoA → 再加 1 个乙酰 CoA 成 **HMG-CoA**（**HMG-CoA 合酶**（HMG-CoA synthase），限速）→ 裂解成乙酰乙酸 → 还原成 β-羟丁酸，或脱羧成丙酮。
- 利用（**肝外组织**的线粒体：脑、心、肾、骨骼肌）：β-羟丁酸 → 乙酰乙酸 → 从琥珀酰 CoA 接过 CoA 成乙酰乙酰 CoA → 硫解成 2 个乙酰 CoA，进三羧酸循环。催化转 CoA 的那个酶**肝里没有**，所以酮体肝内生成、肝外利用。

- 意义：酮体分子小、溶于水，不用载体就能运输，能通过血脑屏障，是肝向肝外输出脂肪酸能量的形式。长期饥饿时脑的能量主要来自酮体，这样就省下了葡萄糖，也就少分解肌肉蛋白去造糖。
- 生成超过利用，血里酮体堆积（两种是酸）→ 酮症酸中毒，见于严重的糖尿病和长期饥饿。
- 同一个 HMG-CoA 在两个房间里有两种命运：在线粒体里裂解成酮体，在胞质里还原成甲羟戊酸去合成**68 胆固醇**。

易错 “酮体在肝中产生和利用”是错的。2024 年判断题“酮体是 β 氧化的产物”，狂背判对（它的原料是 β-氧化产生的乙酰 CoA）。

近五年考了 3 卷 生24 生25 生26 **真题 9 道** 生化 08 11 15 16 24 25 26

脂：存进去

66 糖吃多了变成脂肪：乙酰 CoA 以柠檬酸的形式搬到胞质，先羧化成丙二酸单酰 CoA，再由脂肪酸合酶两个碳两个碳地接上去

- 原料：**乙酰 CoA**（主要来自糖，acetyl-CoA）、**NADPH**（主要来自戊糖磷酸途径）、ATP、CO_2。部位：**胞质**。
- **柠檬酸-丙酮酸循环**（citrate-pyruvate cycle）：乙酰 CoA 在线粒体里生成、自己出不来。它与草酰乙酸合成**柠檬酸**（citrate），柠檬酸出到胞质，被裂解酶（花 1 个 ATP）切回乙酰 CoA 和草酰乙酸；草酰乙酸还原成苹果酸，再由苹果酸酶氧化脱羧成丙酮酸（顺手产 1 个 NADPH），丙酮酸回线粒体。
- **乙酰 CoA 羧化酶**（acetyl-CoA carboxylase）：乙酰 CoA + CO_2 + ATP → **丙二酸单酰 CoA**（malonyl-CoA），辅基**生物素**（biotin）；是脂肪酸合成的限速酶。

调节	内容
别构	**柠檬酸激活**（原料到了）；软脂酰 CoA 抑制（产品多了）
共价修饰	磷酸化失活（胰高血糖素、肾上腺素，以及感受能量不足的 AMPK）；胰岛素使它去磷酸化而活化

- **脂肪酸合酶**（fatty acid synthase）：动物的是一条肽链上长着七种酶活性的多功能酶，另有酰基载体蛋白 **ACP**（辅基磷酸泛酰巯基乙胺像一条长臂，把中间物在各个活性中心之间递来递去，acyl carrier protein）。每轮四步：**缩合**（丙二酸单酰基脱羧，放出的能量推动缩合，condensation）→ **还原**（NADPH）→ **脱水**（dehydration）→ **再还原**（NADPH）。七轮得**软脂酸**（16 碳，palmitic acid）。共耗 7 ATP、14 NADPH。

	脂肪酸合成	β-氧化
部位	胞质	线粒体
酰基载体	**ACP**	**CoA**（coenzyme A）
二碳单位	丙二酸单酰 CoA（加上去）	乙酰 CoA（切下来）
氧化还原辅酶	NADPH	FAD、NAD^+
β-羟中间物的构型	D 型	L 型
酶	多功能酶	各自分开的酶
过膜的办法	柠檬酸-丙酮酸循环（乙酰基出）	肉碱穿梭（脂酰基进）
限速酶	乙酰 CoA 羧化酶	肉碱脂酰转移酶 I
促进的激素	胰岛素	胰高血糖素、肾上腺素

- 软脂酸之后：延长在内质网（用丙二酸单酰 CoA）和线粒体（用乙酰 CoA）；去饱和酶在第 9 位引入顺式双键。动物不能在第 9 位以远再加双键，所以亚油酸、α-亚麻酸是**33 脂质**里说的必需脂肪酸。

易错 狂背把“多酶复合体的每一种酶都具有独立的功能”判错：复合体里各酶依次衔接、中间物不离开复合体，单独拿出来就失去这种协同和效率。（有的组分拆出来仍有活性，所以理由别写死。）

真题 14 道 生化 07 08 10 13 14 15 17 24

67 脂肪酸再和甘油接成三酰甘油、磷脂；它们不溶于水，在血里要包成脂蛋白才运得动，肝运不出去就成了脂肪肝

- **三酰甘油**（triacylglycerol）：甘油-3-磷酸 + 2 脂酰 CoA → 磷脂酸 → 去掉磷酸成二酰甘油 → 再加 1 个脂酰 CoA。
- **甘油磷脂**（glycerophospholipid）：要用 **CTP** 活化——或者活化二酰甘油（CDP-二酰甘油，去合成磷脂酰肌醇、心磷脂），或者活化头基（CDP-胆碱、CDP-乙醇胺，去合成磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺）。磷脂酰乙醇胺接受 SAM 的三个甲基也能变成磷脂酰胆碱。

- **脂肪肝**（fatty liver）：肝合成的三酰甘油要装进 VLDL 才运得出去。装 VLDL 需要磷脂，合成磷脂酰胆碱需要胆碱或甲硫氨酸（供甲基），缺了它们脂肪就堆在肝里；所以胆碱、甲硫氨酸叫抗脂肪肝因子。
- **血浆脂蛋白**（plasma lipoprotein）：球形颗粒，核心是疏水的三酰甘油和胆固醇酯，外面是一层磷脂、游离胆固醇和**载脂蛋白**（apolipoprotein），靠**非共价**作用结合。

脂蛋白	哪里合成	主要功能
乳糜微粒（CM）（chylomicron）	小肠	运输**外源性**三酰甘油（吃进来的）
极低密度脂蛋白（VLDL）（very-low-density lipoprotein）	肝	运输**内源性**三酰甘油（肝合成的）
低密度脂蛋白（LDL）（low-density lipoprotein）	血里由 VLDL 变来	把胆固醇运到肝外组织；经受体介导的胞吞进细胞（**40 胞吞与胞吐**）
高密度脂蛋白（HDL）（high-density lipoprotein）	肝、小肠	把肝外的胆固醇运回肝（逆向转运）

- 规律：从 CM 到 HDL，密度越来越大，蛋白质越来越多，颗粒越来越小，三酰甘油越来越少。
- 载脂蛋白的三个作用：做颗粒的骨架；做受体认的标记（LDL 受体认载脂蛋白 B-100）；调节酶（载脂蛋白 C-II 激活毛细血管壁上的脂蛋白脂肪酶，把 CM、VLDL 里的三酰甘油水解出来）。

近五年考了 2 卷 生24 生26　**真题 5 道** 生化 08 17 20 24 26

68 乙酰 CoA 还能造胆固醇：限速酶是 HMG-CoA 还原酶，细胞里胆固醇够了就把它关掉，他汀类药物堵的也是它 ○

- 全部碳原子来自**乙酰 CoA**（acetyl-CoA），还原力是 NADPH；在胞质和内质网进行，肝最多。
- 路线：乙酰 CoA → HMG-CoA → **甲羟戊酸**（**HMG-CoA 还原酶**（HMG-CoA reductase），限速酶，在内质网膜上，mevalonate）→ 五碳的异戊二烯单位 → 三十碳的鲨烯 → 环化成羊毛固醇 → 胆固醇（27 碳）。

调节	内容
反馈	细胞内胆固醇多 → 抑制 HMG-CoA 还原酶基因的转录、加快这个酶的降解，同时减少 LDL 受体的合成
共价修饰	磷酸化失活（胰高血糖素、AMPK）；胰岛素使它活化
药物	**他汀类**（statins）是 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制剂；肝细胞内胆固醇下降，LDL 受体增多，从血里多吞 LDL，血胆固醇下降

- 反馈靠 **SREBP**（固醇调节元件结合蛋白，sterol regulatory element-binding protein）：它是内质网膜上的转录因子前体。细胞内固醇缺乏时，由 SCAP 护送到高尔基体，经两次蛋白酶切割，放出的转录因子部分进入细胞核，激活 HMG-CoA 还原酶、LDL 受体等基因的转录。
- 去路：做膜的成分；在肝变成**胆汁酸**（主要的排出途径，bile acid）；变成**类固醇激素**（steroid hormone）；在皮肤变成 7-脱氢胆固醇，再变维生素 D_3。胆固醇的环不能被分解成 CO_2。
- LDL 受体有缺陷的人，细胞吞不进 LDL，自己还在不停地合成，血胆固醇极高，叫家族性高胆固醇血症。

真题 2 道 生化 08 26

> 糖和脂肪只含碳、氢、氧。蛋白质和核酸里的氮从哪来，用不完的氮往哪去？这么多条途径同时在转，又靠什么不乱套？

氮与代谢的整合

氨基酸先把氨基卸给谷氨酸，氨有毒，运到肝做成尿素排掉，剩下的碳骨架并入糖和脂的路；氮最初靠固氮进入生物界，又用来造核苷酸；所有途径在三个交叉点相通，由激素统一调度

氮往哪去

69 糖和脂肪没有氮，氨基酸有。氨基酸要当燃料或改造成别的东西，先得把氨基卸下来：转氨把氨基集中到谷氨酸，谷氨酸再脱氢放出氨 ●

- 体内的蛋白质不断更新，吃进的蛋白质也消化成氨基酸才吸收（人不能直接吸收蛋白质和核酸大分子），合起来是一个“氨基酸代谢库”。**氮平衡**（nitrogen balance）：摄入的氮等于排出的氮，反映正常成人的蛋白质代谢状况；生长期、孕期是正氮平衡，饥饿和消耗性疾病是负氮平衡。
- **转氨基作用**（transamination）：**转氨酶**（transaminase (aminotransferase)）把氨基酸的 α-氨基转给 α-酮酸，生成新的 α-酮酸和新的氨基酸；辅酶是**磷酸吡哆醛**（pyridoxal phosphate），乒乓机制，反应可逆。绝大多数氨基酸的氨基都先转给 **α-酮戊二酸**（α-ketoglutarate），生成**谷氨酸**（glutamate）。转氨只是把氨基换了个地方，没有真脱下来。
- **氧化脱氨基**（oxidative deamination）：**L-谷氨酸脱氢酶**（肝线粒体基质，辅酶 NAD^+ 或 $NADP^+$，L-glutamate dehydrogenase）把谷氨酸氧化成 α-酮戊二酸，放出 NH_4^+。它是生物体内主要的氨基酸脱氢酶。
- **联合脱氨基作用**（transdeamination）：转氨基作用和脱氨基作用偶联起来脱去氨基，是体内主要的脱氨方式。有两个内容（朱圣庚）：

- ① 以谷氨酸脱氢酶为中心：联合脱氨基 = 转氨 + 谷氨酸氧化脱氨——氨基先转给 α-酮戊二酸生成谷氨酸，谷氨酸再由 L-谷氨酸脱氢酶氧化脱氨；体内广泛存在，倒过来走就是合成非必需氨基酸的路。
- ② 嘌呤核苷酸的联合脱氨（**嘌呤核苷酸循环**（purine nucleotide cycle））：骨骼肌和心肌里谷氨酸脱氢酶活性低，氨基经天冬氨酸交给 IMP 变成 AMP，AMP 脱氨酶再把氨放出来；骨骼肌、心肌、肝和脑可能以它为主。

- 氨基酸**脱羧**（也要磷酸吡哆醛，decarboxylation）生成有活性的胺：组氨酸 → 组胺，谷氨酸 → γ-氨基丁酸，色氨酸 → 5-羟色胺；鸟氨酸脱羧先生成**腐胺**，再合成**多胺（亚精胺、精胺）**，调节细胞生长。

易错 必需氨基酸不是“蛋白质代谢中不可缺少的氨基酸”，而是自己不能合成、必须由食物供给的氨基酸。

近五年考了 2 卷 生23 生24 **真题 18 道** 生化 07 08 10 13 14 16 18 19 20 23 24

70 卸下来的氨有毒，尤其伤脑：各组织把它装进谷氨酰胺或丙氨酸运到肝，肝用尿素循环把它做成无毒的尿素排出去 ●

- 氨的来源：氨基酸脱氨（主要）、胺类和嘌呤嘧啶的分解、肠道细菌产氨、肾小管里谷氨酰胺分解。去路：在肝合成**尿素**（主要，urea）、合成谷氨酰胺、重新用于合成非必需氨基酸等含氮物、在肾以 NH_4^+ 随尿排出。
- 运输靠两种无毒的形式：
  - **谷氨酰胺**（glutamine）：脑、肌肉里谷氨酰胺合成酶（耗 ATP）把氨接到谷氨酸上；既解毒又运输，到肝、肾再放出来。
  - **葡萄糖-丙氨酸循环**（glucose-alanine cycle (Glucose-Ala cycle, Glc-Ala cycle)）：肌肉把氨基转给丙酮酸成丙氨酸 → 经血到肝 → 肝里转氨，氨去合成尿素，丙酮酸经糖异生成葡萄糖 → 葡萄糖回到肌肉。一趟下来既运了氨，又给肌肉送了糖。

步	反应	酶	部位
1	$NH_4^+ + HCO_3^- + 2$ ATP → 氨甲酰磷酸	**氨甲酰磷酸合成酶 I**（限速；N-乙酰谷氨酸是必需的激活剂，carbamoyl phosphate synthetase I（CPS-I））	线粒体
2	+ 鸟氨酸 → **瓜氨酸**（citrulline）	鸟氨酸转氨甲酰酶	线粒体；瓜氨酸出到胞质
3	瓜氨酸 + **天冬氨酸**（aspartate）+ ATP → 精氨琥珀酸	精氨琥珀酸合成酶	胞质
4	→ 精氨酸 + 延胡索酸	精氨琥珀酸裂解酶	胞质
5	精氨酸 + H_2O → **尿素** + 鸟氨酸	精氨酸酶	胞质；鸟氨酸回线粒体

- 尿素的两个氮，一个来自氨，一个来自天冬氨酸；碳来自 CO_2。尿素经血液由肾排出。每合成 1 分子尿素耗 3 个 ATP、4 个高能磷酸键。
- **尿素循环**（鸟氨酸循环，urea cycle (ornithine cycle)）的意义：把有毒的氨转变为无毒的尿素。肝功能障碍是血氨升高的主要原因；氨进了脑，把 α-酮戊二酸和谷氨酸耗掉、谷氨酰胺堆积，引起昏迷。
- 与三羧酸循环相连：放出的延胡索酸经苹果酸变成草酰乙酸，再转氨成天冬氨酸回到循环里。

	氨甲酰磷酸合成酶 I	**氨甲酰磷酸合成酶 II**（carbamoyl phosphate synthetase II（CPS-II））
部位	肝线粒体	胞质
氮源	游离的氨	谷氨酰胺
产物去向	**尿素**	**嘧啶**（pyrimidine）核苷酸
调节	N-乙酰谷氨酸激活	UTP 抑制、PRPP 激活

- 肝里 1 分子天冬氨酸彻底氧化：转氨成草酰乙酸（氨基给了谷氨酸，谷氨酸脱氢得 1 NADH）→ 草酰乙酸经 PEP 变丙酮酸 → 乙酰 CoA → 三羧酸循环；扣掉把氨做成尿素的花费，净得 13 个 ATP。

易错 氨甲酰磷酸能合成尿素和嘧啶核苷酸，不能合成嘌呤核苷酸；精氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸是循环的中间物，瓜氨酸、鸟氨酸不出现在天然蛋白质里。

近五年考了 3 卷 生24 生25 生26 **真题 30 道** 生化 07 08 09 10 11 13 14 15 16 17 18 24 25 26

71 脱了氨，剩下的碳骨架从七个入口并进糖和脂的路：能补三羧酸循环中间物的可以生糖，只出乙酰 CoA 的只能生酮 ●

类别	碳骨架变成	成员
生糖氨基酸（glucogenic amino acid）	丙酮酸、α-酮戊二酸、琥珀酰 CoA、延胡索酸、草酰乙酸	多数氨基酸
生酮氨基酸（ketogenic amino acid）	乙酰 CoA 或乙酰乙酰 CoA，在肝里能变酮体	只生酮的是 **Leu、Lys**

类别	碳骨架变成	成员
生糖兼生酮	两种都有	Ile、Phe、Tyr、Trp、Thr

- 几个酶缺了就是病：缺**苯丙氨酸羟化酶**（phenylalanine hydroxylase），苯丙氨酸变不成酪氨酸，改走旁路生成苯丙酮酸，是苯丙酮尿症；缺酪氨酸酶是白化病；缺尿黑酸氧化的酶是尿黑酸症。
- 氨基酸还是许多含氮小分子的原料：
  - 酪氨酸羟化成多巴，再变成多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素；也是甲状腺激素和黑色素的原料。
  - 丝氨酸交出一个碳给四氢叶酸，自己变成甘氨酸，是一碳单位的主要来源（**31 辅酶**）。
  - 甘氨酸、精氨酸、甲硫氨酸合成肌酸；谷氨酸、半胱氨酸、甘氨酸合成谷胱甘肽；甘氨酸和琥珀酰 CoA 合成血红素；精氨酸放出 NO。
  - 植物光呼吸里，乙醛酸转氨成甘氨酸，两个甘氨酸再变成一个丝氨酸。

真题 6 道 生化 09 10 13 17 24

氮从哪来、还造了什么

72 氮最初是靠固氮和硝酸还原进入生物界的：先变成氨，氨接到 α-酮戊二酸上成谷氨酸，再靠转氨分给各种碳骨架

- **生物固氮**（biological nitrogen fixation）：固氮微生物（根瘤菌、蓝细菌等）在常温常压下把大气里的 N_2 还原成 NH_3。催化的**固氮酶复合体**（nitrogenase complex）由**铁蛋白（固氮酶还原酶）**（Fe protein (dinitrogenase reductase)）和**钼铁蛋白（固氮酶）**（MoFe protein (dinitrogenase)）组成；还原 1 分子 N_2 要 8 个电子、16 个 ATP，同时放出 1 分子 H_2；酶极怕氧（豆科根瘤里靠豆血红蛋白把氧结合住）。
- 植物吸收的多是硝酸盐：**硝酸还原酶**（胞质，nitrate reductase）把 NO_3^- 还原成 NO_2^-，**亚硝酸还原酶**（叶绿体，nitrite reductase）再还原成 NH_4^+。
- 氨的同化：**谷氨酰胺合成酶**（glutamine synthetase）把氨接到谷氨酸上成谷氨酰胺，**谷氨酸合酶**（glutamate synthase）再把这个氨基转给 α-酮戊二酸，净得一个谷氨酸；谷氨酸再经转氨把氨基分给别的 α-酮酸。
- 所以水稻把光、水、CO_2、硝酸盐变成氨基酸是四件事接起来：光反应出 ATP、NADPH 和还原型铁氧还蛋白 → 卡尔文循环和糖代谢出碳骨架 → 硝酸盐被还原成氨 → 氨同化成谷氨酸，再转氨。

族	碳骨架来自	成员
谷氨酸族	α-酮戊二酸	Glu、Gln、Pro、Arg
天冬氨酸族	草酰乙酸	Asp、Asn、Lys、Thr、Met、Ile
丙酮酸族	丙酮酸	Ala、Val、Leu
丝氨酸族	3-磷酸甘油酸	Ser、Gly、Cys
芳香族	PEP 和 4-磷酸赤藓糖	Phe、Tyr、Trp
组氨酸	PRPP	His

- **非必需氨基酸**（nonessential amino acid）：人体能自己合成、不必由食物供给的氨基酸；碳骨架多是糖代谢的中间物，氨基靠转氨得到。合成途径普遍受终产物的反馈抑制。

真题 4 道 生化 08 20 24

73 氨基酸的氮还用来造核苷酸：嘌呤是在核糖上一步步搭出环来，嘧啶是先搭好环再接到核糖上；多余的嘌呤分解成尿酸

- 两条合成的路都离不开 **PRPP**（5-磷酸核糖-1-焦磷酸，由戊糖磷酸途径的 5-磷酸核糖加 ATP 生成，5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate）：它是活化的核糖，从头合成、补救合成都用它。

	嘌呤核苷酸从头合成	嘧啶核苷酸从头合成
方式	**在 PRPP 上逐步搭环**	**先合成环（乳清酸），再接 PRPP**
原料	甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、一碳单位（甲酰四氢叶酸）、CO_2	天冬氨酸、谷氨酰胺、CO_2
先得到的核苷酸	**IMP**（次黄嘌呤核苷酸，inosine monophosphate），再分头变成 AMP 和 GMP	UMP，再到 UTP；**UTP 加氨成 CTP**
调节	终产物反馈抑制头两个酶；IMP 变 AMP 要 GTP、变 GMP 要 ATP，两边互相扶持	动物调氨甲酰磷酸合成酶 II，细菌调天冬氨酸转氨甲酰酶

- 天冬氨酸直接参与两种环的合成。

- 脱氧核苷酸：**核糖核苷酸还原酶**（ribonucleotide reductase）在二磷酸水平上把核糖还原成脱氧核糖（NDP → dNDP）。dTMP 由 dUMP 甲基化而来（**胸苷酸合酶**（thymidylate synthase），甲基来自亚甲基四氢叶酸）；用掉的四氢叶酸要靠二氢叶酸还原酶再生。
- **补救合成**（salvage pathway）：直接把现成的碱基接到 PRPP 上，省能；脑和骨髓主要靠它。
- **Lesch-Nyhan 综合征**（Lesch-Nyhan syndrome）：补救合成里的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶遗传缺陷，几乎只见于男孩；补救合成受阻使 PRPP 堆积、嘌呤从头合成加快、尿酸过多，表现为痛风样损伤、智力缺陷和自残行为。
- 分解：嘌呤 → 次黄嘌呤 → 黄嘌呤 → **尿酸**（**黄嘌呤氧化酶**（xanthine oxidase），uric acid）。尿酸溶解度低，多了结晶沉在关节里就是痛风；**别嘌呤醇**（allopurinol）与次黄嘌呤结构相似，抑制黄嘌呤氧化酶。黄嘌呤是通常既不在 DNA 里也不在 RNA 里的碱基。嘧啶分解成 β-氨基酸、NH_3 和 CO_2，都溶于水。
- 核苷酸代谢是药物的靶子（都是抗代谢物，冒充正常底物）：

药	冒充	堵哪里	用途
6-巯基嘌呤	次黄嘌呤	IMP 的转变	抗肿瘤
5-氟尿嘧啶	尿嘧啶	胸苷酸合酶	抗肿瘤
甲氨蝶呤	叶酸	二氢叶酸还原酶	抗肿瘤
别嘌呤醇	次黄嘌呤	黄嘌呤氧化酶	痛风
磺胺	对氨基苯甲酸	细菌的叶酸合成	抗菌
叠氮胸苷（AZT）	胸苷	逆转录酶	抗艾滋病病毒

易错 CTP 是在三磷酸水平（UTP）上加氨生成的，不是“UDP 先接受氨基再磷酸化”。

近五年考了 2 卷 生24 生26　**真题 11 道** 生化 09 12 13 15 16 17 18 24 26

合在一起看

74 到这里几条路全通了：糖、脂、氨基酸、核苷酸在葡萄糖-6-磷酸、丙酮酸、乙酰 CoA 三个交叉点相通，但不是每个方向都走得通

从 → 到	能不能	怎么走
糖 → 脂肪	能，而且容易	糖 → 乙酰 CoA → 脂肪酸；磷酸二羟丙酮 → 甘油
脂肪 → 糖	**只有甘油能**；脂肪酸不能	乙酰 CoA 变不回丙酮酸（**50 代谢的枢纽**）；植物、微生物靠乙醛酸循环可以
糖 → 氨基酸	能合成**非必需氨基酸**（nonessential amino acid）	糖代谢的 α-酮酸经转氨得到氨基
氨基酸 → 糖	生糖氨基酸能	碳骨架经糖异生
氨基酸 → 脂肪	能	都可经乙酰 CoA
脂肪 → 氨基酸	脂肪酸不能；甘油可以提供非必需氨基酸的碳骨架	同脂肪不能变糖的道理
糖、氨基酸 → 核苷酸	能	糖出核糖（PRPP），氨基酸出氮和碳，一碳单位出两个碳

- 三个交叉点：**葡萄糖-6-磷酸**（糖酵解、糖原、戊糖磷酸途径、糖异生的分岔口，glucose-6-phosphate）、**丙酮酸**（通向乳酸、丙氨酸、草酰乙酸、乙酰 CoA，pyruvate）、**乙酰 CoA**（糖、脂、氨基酸分解的汇合点，脂肪酸、胆固醇、酮体合成的起点，acetyl-CoA）。三羧酸循环是它们共同的终点，也是互变的渠道。
- 肝是代谢的中枢，有三条途径基本上只在肝里进行：**糖异生**（饥饿时维持血糖，gluconeogenesis）、**酮体生成**（把脂肪酸的能量换成水溶性的形式送给肝外组织，ketogenesis）、**尿素循环**（解氨毒，urea cycle (ornithine cycle)）。

真题 3 道 生化 14 16 25

75 这么多条路不打架，靠的是三级调度：酶自己看底物和产物，激素按全身的需要开关酶，吃饱和饿着是两套相反的配置

- 三个水平：**细胞水平**（调酶的活性和酶的含量，加上区室隔离，见**29 别构酶**、**30 共价修饰与酶原**）→ **激素水平** → **整体水平**（神经系统通过激素协调各器官）。
- 被调的都是关键酶：催化单向的、离平衡很远的反应，多是别构酶，又能被磷酸化，其合成还受激素诱导或阻遏。

	吃饱（胰岛素高）	饥饿（胰高血糖素高）
肝	合成糖原、把多余的糖变成脂肪酸，装进 VLDL 运出	分解糖原、糖异生；氧化脂肪酸、生成酮体
肌肉	GLUT4 上膜，摄取葡萄糖合成糖原	改烧脂肪酸和酮体；分解蛋白质，把丙氨酸、谷氨酰胺送给肝
脂肪组织	摄取葡萄糖和脂肪酸，合成三酰甘油	脂肪动员
脑	烧葡萄糖	起初仍烧葡萄糖，饿久了大量改用酮体

- 在肝和脂肪组织里有一条省事的规律：饥饿时该开的酶磷酸化后开，该关的酶磷酸化后关，所以一个 PKA 就能把整套配置切过去；胰岛素则激活磷酸酶，统统翻回来。
- **血糖**（blood glucose）的来源：食物消化吸收、肝糖原分解、糖异生。去路：氧化供能、合成糖原、转变成脂肪和非必需氨基酸等；超过肾糖阈时随尿排出。
- 调血糖的激素：**胰岛素是唯一降血糖的激素**；**胰高血糖素**（主要管肝，glucagon）、**肾上腺素**（应急，管肝和肌肉，epinephrine (adrenaline)）、糖皮质激素、生长激素都升血糖。
- **胰岛素抵抗**（insulin resistance）：靶组织（肝、肌肉、脂肪）对胰岛素的反应降低，需要比正常更高的胰岛素浓度才能产生同样的效应，是 2 型糖尿病的标志；早期由胰岛 β 细胞多分泌胰岛素代偿，后期 β 细胞衰竭而出现高血糖。发展为 2 型糖尿病之前常见的一组表现叫**代谢综合征**（metabolic syndrome）：腹部肥胖、高血压、血脂异常（三酰甘油和低密度脂蛋白高、高密度脂蛋白低）、空腹血糖略高和葡萄糖耐量下降。
- **瘦素**（leptin）：主要由白色脂肪组织分泌的肽类激素，分泌量随脂肪量增加；作用于下丘脑，减少进食，并经交感神经促进棕色脂肪产热。多数肥胖者血中瘦素反而升高，存在瘦素抵抗。
- 不吃饭的时间线：几小时内靠肝糖原 → 约一天后以糖异生为主（原料是氨基酸、甘油、乳酸）→ 几天后酮体大增 → 长期饥饿时脑主要用酮体，肌肉蛋白的分解因此减少。
- 用力时肌肉的能量依次来自：现成的 ATP 和磷酸肌酸（几秒）→ 肌糖原酵解成乳酸（几十秒到一两分钟）→ 糖和脂肪酸的有氧氧化（长时间）。
- 细胞内还有两个总开关：**AMPK**（AMP-activated protein kinase） 在 AMP 多、能量不足时被激活，关合成、开分解；mTOR 在营养和生长因子充足时促进合成。

真题 6 道 生化 11 18 19 23

> 代谢这张网靠几千种酶撑着，每一种酶的氨基酸顺序一个都不能错。

第三问　76–111 环

图纸在哪

DNA、RNA、蛋白质的合成与投递

代谢靠几千种酶，每一种的氨基酸顺序一个都不能错。于是有了第三个问题：这些顺序记在哪里，怎样一代代抄下去，怎样读出来变成蛋白质，造好的蛋白质又怎样送到该去的地方。

DNA

氨基酸的顺序记在 DNA 的碱基顺序里：两条链互补，所以能照着抄、能照着修；DNA 缠在组蛋白上一级级压进细胞核；复制只朝一个方向、半保留、半不连续，抄错了有三道关把守，坏了有五种修法

图纸是什么做的

76　酶的氨基酸顺序记在核酸里。核酸的单体是核苷酸：碱基、戊糖、磷酸三个部件，靠磷酸二酯键连成有头有尾的链 ●

- **核苷酸**（nucleotide）= 碱基 + 戊糖 + 磷酸，连接顺序是**碱基**—**戊糖**—**磷酸**。碱基以 N-糖苷键连在戊糖的 C1′ 上（嘌呤用 N9，嘧啶用 N1），磷酸连在 C5′ 上。
- 核苷酸之间以 **3′,5′-磷酸二酯键**（3′,5′-phosphodiester bond）相连，链有方向：一端是 5′-磷酸，另一端是 3′-羟基；书写和合成都是 **5′ → 3′**。**核酸的一级结构**（primary structure of nucleic acid）就是核苷酸的排列顺序。

	DNA	RNA
戊糖	2′-脱氧核糖	核糖（多一个 2′-羟基）
碱基	A、G、C、**T**	A、G、C、**U**
结构	双链，反向平行的双螺旋	多为单链，可回折成局部双螺旋（发夹、茎环）
稳定性	稳定	2′-羟基使它容易被碱水解
功能	储存和传递遗传信息	传递信息（mRNA）、搬运氨基酸（tRNA）、构成核糖体（rRNA）、催化、调节；某些病毒的遗传物质

- 两者彻底水解后，戊糖不同，碱基部分不同（A、G、C 相同，T 与 U 不同）。T 并非 DNA 专有：**tRNA**（transfer RNA）里常有胸腺嘧啶。
- **Chargaff 规则**（Chargaff's rules）：双链 DNA 里 A = T、G = C，嘌呤总数等于嘧啶总数。碱基组成有物种特异性，没有组织特异性——同一个体的脑细胞和肌细胞 DNA 组成相同，Tm 也相同。单链的 RNA 通常 A ≠ U、G ≠ C。
- **碱基互补规律**（base complementarity）：核酸配对时 A 与 T（RNA 中为 U）以两个氢键配对、G 与 C 以三个氢键配对的严格对应关系；它是 Chargaff 规则的结构基础，保证复制、转录、逆转录中遗传信息准确传递。
- 常考的算术：一条链上（A + G）/（T + C）= 0.7，互补链上是它的倒数 1.43，整个双链是 1；一条链上（A + T）/（G + C）= 0.7，互补链和整个双链都还是 0.7。

易错　写互补链要注意方向：5′-CTGGAC-3′ 的互补链是 5′-GTCCAG-3′。“DNA 是遗传物质而 RNA 不是”是错的（RNA 病毒）。

近五年考了 2 卷　生25 生26　　**真题 23 道**　生化 08 10 11 12 13 14 15 16 17 18 25 26

77　两条链靠碱基配对拧成双螺旋：一条链的顺序完全决定另一条，这就是它能当图纸的原因；加热能把两条链分开，冷下来又能配回去 ●

- **B 型 DNA**（Watson-Crick 模型，B-DNA）：两条链**反向平行**（antiparallel），绕成**右手**双螺旋；磷酸和脱氧核糖在外侧作骨架，碱基在内侧；A 与 T 配对（2 个氢键），G 与 C 配对（3 个氢键）；直径 2 nm，相邻碱基对相距 0.34 nm，每圈约 10 个碱基对；表面有**大沟**（major groove）和**小沟**（minor groove），蛋白质主要从大沟里辨认碱基。
- 维持双螺旋的力主要是碱基堆积力和氢键：氢键决定谁和谁配，堆积力（上下碱基之间的疏水作用和范德华力）是主要的稳定力；介质里的阳离子再中和磷酸的负电。
- 另有 A 型（右手、粗短，RNA 双链和 DNA-RNA 杂交链取这种）和 Z 型（左手）。
- **超螺旋**（supercoil）：双螺旋自身再扭。细胞里的 DNA 多是**负超螺旋**（稍微拧松，negative supercoil），便于解链。**拓扑异构酶**（topoisomerase）改变超螺旋数：Ⅰ型切一条链，每次变 1，不用 ATP；Ⅱ型切两条链，每次变 2，要 ATP（细菌的旋转酶属于这一类，能引入负超螺旋）。
- **紫外吸收**（ultraviolet absorption）：核酸在 **260 nm** 有最大吸收，来自嘌呤环和嘧啶环的共轭双键；吸收值随 pH 而变。
- **变性**（denaturation）：加热、酸、碱等使碱基对之间的氢键断开，双链分成单链；只破坏次级键，磷酸二酯键不断。变性后 260 nm 吸收升高，叫**增色效应**（hyperchromic effect）；复性时吸收降低，叫**减色效应**（hypochromic effect）。

- **Tm（解链温度）**（melting temperature）：增色达到最大值一半时的温度。**G-C 含量越高，Tm 越高**；溶液离子强度越高，Tm 也越高；所以它不只取决于 G-C 含量。熔解时总是 A-T 丰富的区域先分开。
- **复性**（renaturation (annealing)）：热变性的 DNA 缓慢冷却，互补的单链重新配成双链（退火）；骤冷则不能复性。来源不同但序列互补的两条单链（DNA 与 DNA、DNA 与 RNA）也能配成双链，叫**分子杂交**（molecular hybridization），是**157 核酸探针与印迹**的基础。

易错 “Tm 高的 DNA，A + T 含量也高”“变性时总是 G-C 丰富区先熔解”都是错的。

近五年考了 2 卷 生22 生24　**真题 31 道** 生化 07 08 10 11 12 13 14 15 16 17 18 22 24

78 一个细胞的全部 DNA 叫基因组。细菌的基因组小而紧凑，真核的又大又松，编码蛋白质的只占一点点 ●

	原核（大肠杆菌）	真核（人）
大小	约 4.6 Mb，一个环状分子	约 3 Gb，分在多条线状染色体上
基因	约 4300 个，几乎全是编码和调控序列	朱圣庚写约 3 万个基因、编码序列约 1.2%（Lehninger 写约 2 万个蛋白质编码基因、编码序列不到 1.5%）
基因结构	连续；功能相关的基因排成**操纵子**（operon），转录成一条**多顺反子**（polycistron） mRNA	被内含子隔开（断裂基因）；单顺反子
重复序列	很少	大量：转座子来源的散在重复约占一半，还有成串的卫星 DNA
染色体外 DNA	**质粒**（能自主复制的小环状 DNA，plasmid）	线粒体、叶绿体 DNA

- **C 值**（C value）是一种生物单倍体基因组的 DNA 总量。C 值的大小与生物的复杂程度并不成比例（有的两栖类、植物比人大几十倍），叫 **C 值悖论**（C-value paradox）；多出来的主要是非编码的重复序列。
- 按重复程度分：单拷贝序列（多数蛋白质基因）、中度重复序列（rRNA、tRNA、组蛋白基因和转座子）、高度重复序列（卫星 DNA，多在着丝粒和端粒）。
- **基因家族**（gene family）：由一个祖先基因重复、变异而来的一组序列相似、功能相关的基因（珠蛋白基因家族）；其中失去了功能的成员叫**假基因**（pseudogene）。
- 并不是所有基因的最终产物都是蛋白质：rRNA、tRNA 等基因的产物就是 RNA。
- **基因组测序**（genome sequencing）：把一种生物全部 DNA 的碱基顺序测出来；基因有多少、编码序列占多大比例，这些数都是测序以后才知道的（方法见**158 PCR与测序**）。

真题 8 道 生化 07 10 11 17 18

79 人的一个细胞里有两米长的 DNA，要装进几微米的核：先缠在组蛋白上成核小体，再一级级折叠成染色质和染色体 ●

- **染色质**（chromatin）的成分：**DNA 和组蛋白**（质量大致相等），加上非组蛋白和少量 RNA。染色质和染色体是同一种物质在间期和分裂期的两种形态。
- **核小体**（nucleosome）是染色质的基本结构单位：**H2A、H2B、H3、H4 各两个**组成**八聚体**（histone octamer），约 146 bp 的 DNA 在外面缠 1.75 圈，成为核心颗粒；**H1** 不在核心颗粒里，它压在 DNA 进出的地方把它锁住；相邻核小体之间是连接 DNA。一个核小体连同连接 DNA 约 200 bp。
- 证据：用微球菌核酸酶轻度消化染色质，再除去蛋白质电泳，得到约 200 bp 整倍数的梯状条带（酶先切裸露的连接 DNA）；电镜下看到 10 nm 的“串珠”。海胆精子切出来是 240 bp 的整倍数，说明它也有核小体，只是连接 DNA 更长。

级	结构	直径	压缩
一级	核小体串珠	10 nm	7 倍
二级	**螺线管**（每圈 6 个核小体，要 H1，solenoid）	30 nm	6 倍
三级	超螺线管	约 400 nm	40 倍
四级	染色单体	—	5 倍

- 上表是**多级螺旋模型**（multiple coiling model），总共压缩约 8400 倍。另一种是**骨架-放射环模型**（scaffold-radial loop model）：30 nm 纤维折成一个个袢环，根部锚定在由非组蛋白构成的**染色体骨架**（chromosomal scaffold (chromosome scaffold)）上，袢环呈放射状排列。

	组蛋白	非组蛋白
电荷	碱性，富含 Lys、Arg	多为酸性

	组蛋白	非组蛋白
种类	5 种	很多
保守性	**进化上高度保守**（H3、H4 最保守），没有组织特异性	有种属和组织特异性
与 DNA 结合	靠静电，不挑序列	识别特定序列
功能	把 DNA 包装成核小体；尾巴上的修饰调节基因表达	帮助 DNA 折叠（骨架），参与复制、调控转录

- 用稀酸或高盐能把组蛋白从 DNA 上解下来：两者靠正负电荷相吸，高盐里的离子把电荷屏蔽了，酸使 DNA 磷酸基团上的负电荷被中和，离子键就散了。
- **常染色质**（euchromatin）：间期细胞核内染色质纤维折叠压缩程度低、相对伸展、用碱性染料染色时着色浅的那些染色质；其 DNA 主要是单一序列和中度重复序列。处于常染色质状态是基因转录的必要条件，而不是充分条件。

	常染色质	异染色质（heterochromatin）
压缩程度	低，染色浅	高，染色深
转录	有活性的基因都在这里（但不是这里的基因都在转录）	没有或很少
复制	S 期早复制	晚复制
类型	—	**组成型**（着丝粒、端粒附近，高度重复序列，始终凝集，constitutive heterochromatin）；**兼性**（在某些细胞或某个时期才凝集，如失活的 X 染色体形成的巴氏小体，facultative heterochromatin）

- 一条染色体要稳定地传下去，必须有三种**关键序列**：**自主复制 DNA 序列**（复制起点，autonomously replicating sequence (ARS)）、**着丝粒 DNA 序列**（centromere DNA sequence (CEN)）、**端粒 DNA 序列**（telomere DNA sequence (TEL)）。
- 中期染色体的形态：着丝粒所在的主缢痕（外侧是与纺锤体微管相连的**动粒**（kinetochore））、次缢痕（**核仁组织区**（nucleolar organizing region）所在，上面是 rRNA 基因）、随体、端粒。**核型**（karyotype）：染色体组在有丝分裂中期的表型，是染色体数目、大小、形态特征的总和。对染色体测量后分组、排队、配对并作形态分析叫核型分析；按特征排列成的图叫核型模式图。
- 两种巨大染色体：**多线染色体**（果蝇唾腺，DNA 多次复制而不分开；胀泡是正在转录的地方，polytene chromosome）和**灯刷染色体**（卵母细胞减数分裂双线期，侧环上 RNA 合成活跃，lampbrush chromosome）。多线染色体上的一条带并不恰好代表一个基因。

易错 原核细胞的 DNA 不与组蛋白结合成染色体。

近五年考了 5 卷 生24 细22 细23 细25 细26 **真题 23 道** 生化 07 12 24 · 细胞 07 09 10 11 12 15 16 17 18 19 22 23 25 26

80 装 DNA 的房间是细胞核：两层膜把复制和转录关在里面，核孔管进出，核纤层从里面撑住核膜

- **核被膜**（nuclear envelope）：内外两层膜。外核膜与粗面内质网相连，表面附着核糖体；内核膜内侧贴着核纤层。它最特殊的作用是把遗传物质集中在细胞内一个特定的区域，使转录和翻译在空间和时间上分开，RNA 可以先加工再出核。
- **核孔复合体**（nuclear pore complex (NPC)）：嵌在内外核膜融合处的大型蛋白质复合体，呈八重对称；结构包括胞质环、核质环（向核内伸出核篮）、辐和中央栓。它是核质之间的双向通道：小分子自由扩散；大分子靠信号和受体主动运输，耗能（**109 核孔运输**）。
- **核纤层**（nuclear lamina）：贴在内核膜内侧的一层纤维网，由**核纤层蛋白**（属于中间丝，lamin）组成。功能：支撑核膜，维持核的形状和大小；给染色质提供锚定位点；分裂时它被**磷酸化**（phosphorylation）而解聚，核膜崩解，末期去磷酸化又重新装配。
- **核仁**（nucleolus）：没有膜包着，是合成 rRNA、加工 rRNA、装配核糖体亚基的地方（**93 rRNA与核糖体**）。
- 核基质（核骨架）：除去核膜、染色质和核仁后剩下的蛋白质纤维网，为复制、转录提供支架。
- 核仁周期：分裂前期，rRNA 基因停止转录，核仁解体、消失；末期在核仁组织区周围重新出现，到间期恢复。核仁的维持和重建都需要 rRNA 基因有转录活性——用抗体抑制 RNA 聚合酶 Ⅰ，核仁很快解体（课本）。

外校热点 名解“核仁周期”（2025 东北林业大学）；核仁的超微结构，为什么代谢旺盛的细胞核仁大（2025 山东大学，见思路题）。〔660〕

真题 5 道 细胞 09 17 18 25

81 细胞分裂前要把图纸抄一份。两条链分开各作模板，所以是半保留的；聚合酶只会朝 5′→3′ 一个方向加，所以一条链连续抄，另一条只能一段一段抄

- **半保留复制**（semiconservative replication）：子代 DNA 的两条链里，一条是亲代的旧链，一条是新合成的。证明：Meselson 和 Stahl（1958）先用 ^{15}N 把大肠杆菌的 DNA 标成“重”的，再转到 ^{14}N 里培养；氯化铯密度梯度离心，第一代全是中间密度，第二代中间和轻的各一半。
- DNA 聚合酶的三条规矩：要**模板**（template）；要**引物**（primer），只能在已有的 **3′-OH** 上接着加，自己不能起头；只能 **5′ → 3′** 合成，底物是四种 dNTP，每加一个放出一个焦磷酸。
- 模板是反向读的：模板 5′-TAGA-3′，合成出 5′-TCTA-3′。给一条模板 5′-ACCACGTAACGGA-3′ 和引物 5′-GTTAC-3′，引物贴在模板的 GTAAC 上，往模板的 5′ 端延伸，新加上去的是 G、T、G、G、T，即 3G：2T。
- **半不连续复制**（semidiscontinuous replication）：复制叉往前开，两条模板链方向相反。
  - **前导链**（leading strand）：合成方向与复制叉移动的方向**相同**，**连续**合成。
  - **后随链**（lagging strand）：方向相反，只能等模板露出一段、倒着合成一段，这些不连续的短片段叫**冈崎片段**（细菌 1000～2000 个核苷酸，真核 100～200 个，Okazaki fragment），每一段都要先有一小段 **RNA 引物**（RNA primer），最后去掉引物、补上 DNA、由连接酶连起来。
- 复制从固定的**复制起点**（origin of replication）开始，多数**双向**（bidirectional）进行。一个起点所管的一段 DNA 叫一个**复制子**（replicon）：细菌的染色体是一个复制子，真核的每条染色体有许多个。

真题 23 道 生化 07 08 10 11 12 13 14 15 16 17 18 24

82 复制叉上是一条流水线：解开、护住、松弛、起头、延伸、换掉引物、封口，各有专门的酶

顺序	蛋白质（大肠杆菌）	干什么
1	DnaA	认出复制起点 oriC，把双链撑开一小段
2	**解旋酶**（DnaB，helicase）	耗 ATP 把双链解开
3	**单链结合蛋白（SSB）**（single-strand binding protein）	护住单链，不让它重新配对或被降解
4	拓扑异构酶 II （旋转酶）	消除解链时前方积累的正超螺旋
5	**引发酶**（DnaG，primase）	合成 RNA 引物
6	**DNA 聚合酶III**（DNA polymerase III）	主要的复制酶，延伸前导链和冈崎片段；自带 3′→5′ 外切校对
7	**DNA 聚合酶 I** （DNA polymerase I）	用 5′→3′ 外切活性切掉 RNA 引物，同时补上 DNA
8	**DNA 连接酶**（DNA ligase）	把相邻片段之间的切口封上（大肠杆菌的用 NAD^+ 供能）

- 所以作用的顺序是：解链蛋白 → 引发酶（一种依赖 DNA 的 RNA 聚合酶）→ DNA 聚合酶III → DNA 聚合酶 I → 连接酶。**DNA 聚合酶 I 或连接酶缺了，冈崎片段就连不起来而堆积。**

大肠杆菌的 DNA 聚合酶	外切活性	主要任务
I	3′→5′ 和 **5′→3′** 都有	**切除引物并填补缺口、DNA 修复**，不是主要的复制酶
II	3′→5′	修复
III	3′→5′	**复制**

- 聚合酶缺失的后果：III 缺失细胞不能复制、活不成； I 缺失还能复制，但冈崎片段堆积、修复能力差、对紫外线敏感（当年正是这样的突变株说明 I 不是真正的复制酶）。
- 真核的不同：起点多，每个起点每个周期只许用一次；**聚合酶 α**（DNA polymerase α） 带引发酶，负责起头；**δ** 和 **ε** 负责延伸并有 3′→5′ 校对，δ 是核 DNA 复制的关键酶——朱圣庚：两个 δ 分别合成前导链和后随链，引物切除后的空缺由 ε 填补；Lehninger：ε 合成前导链、δ 合成后随链（答题按课本）；γ 复制线粒体 DNA；PCNA 是套在 DNA 上的滑动夹子；冈崎片段短，组蛋白要同步合成。
- 既抑制复制又抑制转录的是**放线菌素 D**（actinomycin D）：它插在 DNA 的碱基对之间，模板用不了。
- 逆转录不需要 DNA 连接酶；复制、切除修复、体外重组都需要。

易错 真核的 DNA 聚合酶并非都没有外切酶活性。

真题 18 道 生化 07 10 11 13 14 15 16 17 18 22

83 线状染色体每抄一次，末端就短一截；补这个缺的是端粒酶——一个自己带着 RNA 模板的逆转录酶

- 问题出在后随链：最末端那个 RNA 引物切掉以后，没有 3′-OH 可以接着补，新链就比模板短一段。
- **端粒**（telomere）：真核线状染色体末端由简单重复序列（人是 TTAGGG）和蛋白质组成的结构。功能：保护染色体末端不被降解、不互相融合；给末端复制留出余量。
- **端粒酶**（telomerase）：由 RNA 和蛋白质组成的核糖核蛋白，是一种逆转录酶；它以**自身的 RNA** 为模板，在染色体 3′ 端一段段接上端粒重复序列，对面的链再照常规办法补上。
- 与衰老和癌：多数体细胞端粒酶活性很低，每分裂一次端粒短一点，短到一定程度细胞就停止分裂、衰老，相当于一只计数的钟；生殖细胞、干细胞有端粒酶；**绝大多数癌细胞重新激活了端粒酶**，所以能无限增殖。
- 端粒酶活性由低到高大致是：衰老细胞、正常体细胞 → 干细胞 → 晚期癌细胞。一种与端粒酶 RNA 互补的小核酸能占住模板，使端粒酶接不上新的重复序列，可用来抑制肿瘤。
- 体细胞核移植得到的克隆动物早衰，一个可能的原因是供体细胞的端粒已经磨短了。

易错 端粒酶的模板是它自己的 RNA，不是端粒 DNA。

近五年考了 2 卷 生22 细26　**真题 14 道** 生化 07 09 10 15 16 17 21 22 · 细胞 10 16 17 21 26

抄错了、弄坏了怎么办

84 十亿个碱基才错一个，靠三道关：聚合酶先挑对的，加错了当场退回去重加，漏网的再由错配修复按新旧链来改

- 三道关：
  - ① **碱基选择**（base selection）：聚合酶的活性部位只容得下正确配对的形状。
  - ② **校对**（proofreading）：聚合酶自带的 **3′→5′ 外切酶**（3′→5′ exonuclease）活性把刚加错的核苷酸切掉重来。
  - ③ **错配修复**（mismatch repair）：复制之后检查。大肠杆菌里旧链的 GATC 上有甲基、新链暂时没有，修复系统据此认出新链，把含错的一段切掉重合成。
- 用 RNA 引物也有道理：起头的几个核苷酸最容易错，用 RNA 做以后整段切掉换成 DNA。
- 三者相乘，总错误率 10^{-9}～10^{-10}。

过程	靠什么保证不出错	错误率
复制	碱基选择、3′→5′ 校对、错配修复	极低；错了会遗传下去，所以把关最严
转录	主要靠碱基配对；RNA 聚合酶没有 3′→5′ 外切校对（有限的回退切除）	较高；一个基因转录很多份，错一份影响小
翻译	氨酰-tRNA 合成酶两次识别并校对；密码子与反密码子配对，核糖体借 GTP 水解再核一次	约万分之一

- **Taq DNA 聚合酶**（Taq DNA polymerase）没有 3′→5′ 校对功能，所以 PCR 产物的错误率比较高。

真题 9 道 生化 08 09 10 13 14 15 16 17 25

85 DNA 平时也会被紫外线、化学物质弄坏；因为有两条互补的链，坏了一条可以照另一条修，办法有五种

修法	修什么	怎么修
错配修复（mismatch repair）	复制留下的错配	认出新链，切掉一段重新合成
直接修复（direct repair）	嘧啶二聚体；烷基化的碱基	**光复活酶**（photolyase）借可见光把二聚体直接打开；甲基转移酶把甲基搬到自己身上
切除修复（excision repair）	碱基损伤、嘧啶二聚体等	切掉坏的 → 聚合酶照互补链补上 → 连接酶封口。分**碱基切除修复**（糖苷酶先切掉坏碱基，base excision repair (BER)）和**核苷酸切除修复**（切掉含损伤的一小段寡核苷酸，nucleotide excision repair (NER)）
重组修复（recombination repair）	复制时损伤处留下的缺口、双链断裂	从另一条完好的同源 DNA 上借一段来补；损伤本身并没去掉，留待以后修
易错修复（SOS）（error-prone repair）	损伤太多、来不及正常修	启用不挑模板的聚合酶硬越过损伤，保命但带来突变

- **紫外线**（ultraviolet）使同一条链上相邻的两个嘧啶（主要是 T-T）连成**嘧啶二聚体**（pyrimidine dimer），挡住复制和转录。除了高等哺乳动物以外，生物普遍能用光复活直接修；人只能靠核苷酸切除修复，这套系统有先天缺陷就是**着色性干皮病**（xeroderma pigmentosum），病人不能晒太阳，极易得皮肤癌。

- **SOS 反应**（SOS response）：细菌 DNA 严重受损、复制受阻时的应急反应。RecA 被单链 DNA 激活，促使阻遏蛋白 LexA 自己切断，几十个原来被它压着的修复基因一起表达。
- 双链断裂的两种修法：非同源末端连接（直接把两头接上，会丢几个碱基）和同源重组（准确）。
- 修复系统是防癌的第一道防线：修复基因有缺陷的人容易得癌。

真题 5 道 生化 09 14 15 16 17

86 没修好而留下来的改变就是突变：换一个碱基可能毫无影响，也可能毁掉一个蛋白质；它是疾病和癌的来源，也是进化的原料

- **基因突变**（gene mutation）：DNA 的碱基序列发生可遗传的改变。

类型	改变	对蛋白质的影响
碱基替换（点突变，base substitution**）**	**转换**（嘌呤换嘌呤、嘧啶换嘧啶，transition）；**颠换**（嘌呤与嘧啶互换，transversion）	**同义突变**（synonymous (silent) mutation）：密码子变了、氨基酸没变，无影响；**错义突变**（missense mutation）：换了一个氨基酸，后果看换在哪、换成什么；**无义突变**（nonsense mutation）：变成终止密码子，肽链提前终止，多半失去功能
移码突变（frameshift mutation）	插入或缺失的碱基数不是 3 的倍数	之后的读码框全部错位，后果严重
整码的插入、缺失	是 3 的倍数	多或少几个氨基酸

- 突变了却没有表现出异常，可能的原因：是同义突变（密码子有简并性）；换成了性质相近的氨基酸，或换在不要紧的位置；发生在内含子或基因之间；二倍体里是隐性的，另一个等位基因正常；有别的基因或途径可以顶替。
- 诱变剂：碱基类似物（5-溴尿嘧啶）、烷化剂、亚硝酸（使碱基脱氨）、嵌入染料（溴化乙锭、吖啶类，引起移码）、紫外线、电离辐射。
- 意义：是遗传病和癌的分子基础——原癌基因被激活、抑癌基因失活的突变一步步积累，细胞就癌变（**150 癌基因与抑癌基因**）；也是生物进化和育种的原料（诱变育种）。

近五年考了 2 卷 生24 生25 **真题 3 道** 生化 14 24 25

87 两个 DNA 分子之间还能交换片段，这就是重组：减数分裂靠它重新洗牌，双链断了靠它修

- **同源重组**（homologous recombination）：发生在两段序列相同或相近的 DNA 之间的交换。大致过程：一个分子出现双链断口 → 断口被削出 3′ 单链尾巴 → 单链在 **RecA**（真核是 Rad51）的帮助下找到另一个分子上的同源序列并**侵入**，与互补链配对 → 两个分子交叉相连，形成 **Holliday 连接体**（Holliday junction） → 交叉点移动（分支迁移）→ 切开、连接，得到重组或不重组的产物。
- RecA 的作用：促进 DNA 分子的同源联会和链交换。
- 意义：减数分裂时同源染色体之间交换，产生新的基因组合；修复双链断裂和停下来的复制叉；基因打靶（敲除）利用的也是它。
- 另两类重组：**位点特异性重组**（site-specific recombination）（发生在特定的短序列之间，由专一的重组酶催化，如 λ 噬菌体整合进细菌染色体、抗体基因的重排）和**转座**（转座子从一处跳到另一处，不需要同源序列，transposition）。

真题 3 道 生化 07 21 23

> 图纸能存、能抄、能修了。可它只是一串碱基，怎样变成一个有顺序的蛋白质？