给一组数据，排一个方案

下手：先把各组分“差在哪”列出来（大小、电荷、专一结合），差别最大的性质先用；能上大体积的方法放前面，精细的放后面；每一步都说怎么监测（测活力、跑电泳）。

华农 2013 生化・分析

目标酶和两种杂蛋白，一个差在电荷、一个差在大小

一种分子量 24 000、pI 5.5 的酶，混有一种分子量相近、pI 7.0 的蛋白质和一种分子量 10 000、pI 5.4 的蛋白质。提出纯化方案。

怎么想
第一种杂蛋白只在电荷上和酶不同，第二种只在大小上不同。那就一个用离子交换，一个用凝胶过滤。

154 层析　**155** 电泳　**9** 等电点

- 第一步，离子交换层析：用 pH 6～6.5 的缓冲液过阴离子交换柱（DEAE）。这个 pH 高于酶的 pI，酶带负电被留住；低于第一种杂蛋白的 pI，它带正电，直接流走。再提高盐浓度把酶洗下来。第二种杂蛋白电荷和酶差不多，这一步去不掉。
- 第二步，凝胶过滤：酶大，先流出；分子量 10 000 的那个后流出。
- 顺序的道理：离子交换能上大体积的样品，洗下来的酶集中在一小段里，等于浓缩；凝胶过滤正需要小体积上样。
- 检验：SDS-PAGE 只有一条带，比活力不再升高。
- 狂背的参考答案是先凝胶过滤、再等电聚焦，两种都可以：离子交换适合制备量大的样品，等电聚焦分辨率高但上样量小。

2026 厦门大学 · 880 题

从猪肝匀浆里提一种酶，手头只有这几样工具

从猪肝匀浆中分离纯化蛋白 X，现有 SDS-PAGE、Western 印迹、280 nm 紫外检测、盐析、透析、凝胶层析柱、酶活力测定等手段，设计流程。

怎么想
把工具分成两堆：干活的（盐析、透析、凝胶层析）和看结果的（紫外、活力、电泳、Western）。干活的按由粗到细排，每一步后面跟一个看结果的。

153 离心与盐析　**154** 层析　**155** 电泳　**156** 抗体技术

- 匀浆、离心，取上清。
- **盐析**（salting out）：硫酸铵分段沉淀，每一段都测酶活力，找出 X 在哪一段。
- **透析**（dialysis）：除去硫酸铵。
- **凝胶过滤层析**（gel filtration chromatography）：用 280 nm 吸收监测洗脱出来的蛋白质峰，逐管测酶活力，合并有活力的几管。
- 每一步都测总蛋白和总活力，算比活力、纯化倍数和回收率。

- 最后 **SDS-PAGE**（SDS-polyacrylamide gel electrophoresis）看是不是一条带、分子量多大；**Western 印迹**（Western blotting）用 X 的抗体确认这条带就是 X。

2026 暨南大学 · 880 题

五种蛋白质，各给了分子量和等电点，问它们在两种电泳上的顺序

五种单亚基蛋白质：A（4.5 kD，pI 5.4）、B（13 kD，pI 10.6）、C（17 kD，pI 7.0）、D（69 kD，pI 4.8）、E（90 kD，pI 5.9）。（1）SDS-PAGE 后，从上样孔到前沿指示剂方向的条带顺序；（2）等电聚焦后，从负极到正极的条带顺序；（3）按分子量分离蛋白质的方法有哪些？

怎么想
SDS-PAGE 只看分子量，大的跑得慢、留在上面。等电聚焦只看等电点：负极那头 pH 高，pI 大的停在负极一侧。

155 电泳　**154** 层析　**9** 等电点

- （1）SDS 把各种蛋白质的电荷和形状差别抹平，只按分子量分开，大的跑得慢：从上样孔往下 **E → D → C → B → A**。
- （2）等电聚焦的胶里 pH 从正极到负极逐渐升高，每种蛋白质停在 pH 等于自己 pI 的地方：从负极到正极 **B（10.6）→ C（7.0）→ E（5.9）→ A（5.4）→ D（4.8）**。
- （3）按分子量分：SDS-PAGE、凝胶过滤层析、超速离心（沉降速度法、密度梯度离心）、超滤和透析；测分子量还可以用质谱。
- 顺带练一下层析：凝胶过滤按分子量从大到小洗脱，也是 E → D → C → B → A；pH 7 的阴离子交换柱上，B、C 不被留住先流出，E、A、D 按负电由少到多依次洗下。

2025 东北林业大学 · 880 题

三种等电点相差很远的蛋白质，用哪一种离子交换

生理 pH 下的胃蛋白酶（pI 1.0）、血清清蛋白（pI 4.64）、核糖核酸酶（pI 7.8）的混合物，用哪种离子交换层析可以有效地分离回收？说明原理。

怎么想
先判断生理 pH 下三者各带什么电。

154 层析　**9** 等电点

- pH 7.4 时：胃蛋白酶和清蛋白都带负电（胃蛋白酶更多），核糖核酸酶带一点正电。
- 用**阴离子交换层析**：核糖核酸酶不被留住，直接流出；清蛋白和胃蛋白酶被留住。逐步提高盐浓度（或降低 pH），结合较弱的清蛋白先洗下来，负电最多的胃蛋白酶最后下来。三者分开。

2025 华中师范大学 · 660 题

怎样测出一群培养细胞的细胞周期各期各有多长

如何测定动物培养细胞的细胞周期各时期的时间长短？

怎么想
只有两个时期能直接“看见”：S 期（会掺入标记的胸苷）和 M 期（显微镜下认得出）。用它们当路标。

160 示踪　**134** 细胞周期

- 周期总时间：隔一段时间数一次细胞，算出群体数目翻一倍所需的时间。

- 各期时间（标记有丝分裂法）：用 ^{3}H-胸苷短时间标记，只有正在 S 期的细胞带上标记；换掉标记物后定时取样，做放射自显影，统计“带标记的分裂期细胞”占全部分裂期细胞的比例。
  - 从标记到带标记的分裂期细胞刚出现，这段时间是 G_2 期。
  - 比例从升到 50% 到降回 50% 的间隔是 S 期。
  - 相邻两个峰之间是周期总时间；总时间减去 S、G_2、M 就是 G_1。
- 流式细胞仪按 DNA 含量得到的是各期细胞所占的比例，乘以周期总时间可以估算各期的长短。

把好几环串起来

下手：这类题没有一环能单独答完。先定一条主线——一个分子的来龙去脉（基因 → 合成 → 加工 → 运输 → 作用 → 清除），或者一件事的前因后果（信号 → 通路 → 效应 → 终止）；然后沿着链一环一环走，每到一环只写一两句。

华农 2024 细胞・论述

抗利尿激素：从分泌到起作用再到被撤销

抗利尿激素与肾小管细胞的受体结合后尿量减少，细胞里 cAMP 升高，A 蛋白的基因转录升高；它的拮抗激素使 A 蛋白泛素化。① A 蛋白可能是什么？② 这种激素怎样被分泌出细胞？③ 它调节蛋白质表达的信号通路？④ 被泛素化的 A 蛋白的命运？

怎么想

四问正好是四环——让水过膜的蛋白质、分泌途径、cAMP 通路、蛋白质降解。

100 信号假说　**104** 高尔基体　**40** 胞吞与胞吐　**122** G蛋白偶联受体　**123** cAMP与PKA　**37** 被动运输　**110** 泛素与蛋白酶体

- ① A 蛋白最可能是**水孔蛋白**（aquaporin）：尿量减少说明水的重吸收增加。
- ② 分泌：它是肽类激素。带信号肽的前体在粗面内质网上边合成边进腔 → 切掉信号肽、折叠 → 膜泡运到高尔基体，加工 → 在高尔基体反面装进分泌泡 → 分泌泡沿轴突运到神经垂体的末梢储存 → 神经冲动到来、Ca^{2+} 升高时胞吐（调节型分泌）。
- ③ 通路：激素结合受体（G 蛋白偶联受体）→ Gs → 腺苷酸环化酶 → cAMP 升高 → PKA 活化。快的一手：PKA 使装着水孔蛋白的小泡与质膜融合，膜上的水通道增多；慢的一手：PKA 的催化亚基进核，磷酸化 CREB，开启水孔蛋白基因的转录。
- ④ 泛素是降解的信号：A 蛋白（膜上的水通道）泛素化后被胞吞，经内体送到溶酶体降解；参考答案答的是“被蛋白酶体识别、降解成短肽”。两条都写上。膜上的水通道减少，激素的效应被撤销。

华农 2026 细胞・论述

一道题连考端粒酶、靶向药、检查点和凋亡

① 把晚期癌细胞、衰老细胞、正常体细胞、干细胞“按端粒酶的平均长度”由低到高排列（原题这样写，疑为“端粒的平均长度”，也可能指端粒酶活性）；② 一种与端粒酶 RNA 结合的小核酸怎样抑制端粒酶；③ 针对高表达的受体酪氨酸激酶 HER2 设计两种药物；④ 紫外线造成 DNA 损伤后由哪个检查点应答，机制是什么；⑤ 损伤严重时会怎样。

怎么想

这是一条“癌细胞为什么不死”的线：能无限分裂（端粒酶）、信号一直开（HER2）、带伤也不停（检查点）、不凋亡。

83 端粒　**126** 受体酪氨酸激酶　**137** 检查点　**85** DNA修复　**147** 凋亡的执行

- ① 按端粒酶活性理解：衰老细胞、正常体细胞（很低）→ 干细胞 → 晚期癌细胞（最高）。按端粒长度理解：衰老细胞（短到触发 p53、周期停滞）和晚期癌细胞（经过危机后被端粒酶维持在较短的水平）都短，正常体细胞较长，干细胞最长（课本：生殖细胞和部分干细胞有端粒酶，端粒比体细胞长几千个碱基对）；衰老细胞和癌细胞谁更短课本没讲。考场上先写明按哪种理解答。
- ② 端粒酶的 RNA 是合成端粒重复序列的模板；小核酸与这段模板互补配对，把它占住，端粒酶无法延长端粒，癌细胞分裂若干次后端粒耗尽而衰老、死亡。
- ③ 一种在膜外：针对 HER2 胞外段的单克隆抗体，挡住它二聚化和传信号；一种在膜内：能进细胞的小分子，占住激酶结合 ATP 的口袋。
- ④ 主要是 G_1/S 的 DNA 损伤检查点：损伤 → ATM/ATR 活化 → p53 被磷酸化而稳定 → 开启 p21 → 抑制周期蛋白-CDK → Rb 不被磷酸化、E2F 放不出来 → 细胞停在 G_1，由核苷酸切除修复把嘧啶二聚体切掉。若细胞已在 S 期，复制叉被二聚体卡住，暴露的单链 DNA 激活 ATR-Chk1，再经 S 期内部检查点和 G_2/M 检查点把细胞停住（Chk1 使 Cdc25 失活）。
- ⑤ 修不了：p53 开启促凋亡基因，线粒体放出细胞色素 c，caspase 级联，细胞凋亡；检查点和凋亡都失灵的细胞带着突变活下来，可能癌变。

2025 南京师范大学、2026 华东师范大学 · 660 题

胰岛素：从基因到分泌到细胞外

在胰岛 β 细胞内，胰岛素是如何通过内膜系统被合成、修饰、分选并分泌到细胞外的？

怎么想

分泌蛋白的标准路线，再加两处胰岛素特有的：二硫键和切掉 C 肽；最后是“等信号才放”。

90 真核转录　**91** mRNA加工　**100** 信号假说　**102** 内质网　**104** 高尔基体　**105** 膜泡运输　**40** 胞吞与胞吐

- 核里：胰岛素基因转录，前体 mRNA 加帽、加尾、剪接，出核。
- 胞质：核糖体开始翻译，先出来的是信号肽；SRP 结合信号肽，翻译暂停，把核糖体带到粗面内质网。
- 内质网：肽链边合成边进腔，信号肽被切掉，成为**胰岛素原**；在分子伴侣和二硫键异构酶帮助下折叠，配好三对二硫键。折不好的被扣下降解。
- COP II 小泡把它运到高尔基体，逐层前行，在反面被分选进**分泌泡**（调节型分泌途径）。
- 分泌泡里，蛋白酶切掉中间的 C 肽，成为由 A、B 两条链组成的成熟胰岛素，与锌结合成晶体储存。
- 血糖升高 → β 细胞里 ATP 增多 → 对 ATP 敏感的 K^+ 通道关闭 → 膜去极化 → Ca^{2+} 通道打开 → Ca^{2+} 内流触发分泌泡与质膜融合，胰岛素胞吐出去。

2025 华东师范大学 · 660 题

呼吸链的复合体 I 是怎么凑齐的

① 线粒体内膜上的电子传递过程；② 线粒体里蛋白质的来源；③ 复合体 I 的合成和转运过程。

怎么想

复合体 I 的亚基一部分是线粒体自己造的，大部分是核里的基因、在胞质造了运进来的。两路在内膜上会合。

52 呼吸链　**57** 线粒体　**108** 线粒体蛋白的输入

- ① NADH → 复合体 I → 泛醌 → 复合体III → 细胞色素 c → 复合体IV → O_2；琥珀酸经复合体 II 把电子交给泛醌。 I 、III、IV 泵质子。

- ② 两个来源：线粒体 DNA 编码、在线粒体核糖体上合成的少数疏水亚基（人是 13 种）；核基因编码、在胞质游离核糖体上合成后运进来的（绝大多数）。
- ③ 复合体 I：
  - 线粒体自己编码的几种亚基在基质里合成，直接插进内膜。
  - 核编码的亚基在胞质合成完毕，由分子伴侣保持伸展，靠 N 端的导肽被外膜的 TOM 复合体认出，再经内膜的 TIM 复合体进去；膜电位和基质里的 Hsp70 提供动力；导肽被切掉，折叠，装上铁硫中心等辅基。
  - 两路亚基在内膜上按次序组装成完整的复合体。所以它的合成要核与线粒体两套基因组协调表达。

2026 中国海洋大学 · 880 题

长期不吃饭，脂肪酸怎样一步步变成能量，酮体有什么用

长期禁食下，脂肪酸如何通过 β-氧化、柠檬酸循环、酮体生成提供能量？酮体生成有何生理意义？

怎么想

主线是“脂肪酸里的碳和能量怎样送到各个组织”。肝是中转站：自己用一部分，剩下的换成水溶性的酮体发出去。

64 β氧化　**49** 三羧酸循环　**65** 酮体　**61** 糖异生　**75** 代谢的调节

- 信号：血糖低，胰岛素下降、胰高血糖素上升 → 脂肪细胞里激素敏感脂肪酶活化，脂肪酸放入血中。
- 肌肉等组织：脂肪酸活化 → 经肉碱穿梭进线粒体 → β-氧化成乙酰 CoA → 三羧酸循环 → 氧化磷酸化，直接供能。
- 肝：β-氧化产生大量乙酰 CoA、NADH 和 ATP。ATP 和 NADH 供糖异生用，乙酰 CoA 激活丙酮酸羧化酶；但草酰乙酸被糖异生抽走，乙酰 CoA 进不了循环，转去合成**酮体**（ketone bodies），运到肝外。
- 脑、心、肌肉：把酮体变回乙酰 CoA，进三羧酸循环氧化。
- 酮体的意义：把脂肪酸的能量变成溶于水、能过血脑屏障的形式；长期饥饿时成为脑的主要燃料，省下葡萄糖，也就少分解肌肉蛋白去造糖。生成过多则酸中毒。

2025 华中师范大学 · 880 题

糖、氨基酸、核苷酸三种代谢在哪里相连

糖代谢、氨基酸代谢与核苷酸代谢有何联系？

怎么想

以核苷酸为中心，看它的每一个零件是谁给的：核糖、环上的原子、能量。

62 戊糖磷酸途径　**73** 核苷酸代谢　**69** 脱氨基　**74** 物质代谢的联系

- 糖 → 核苷酸：戊糖磷酸途径产生 5-磷酸核糖，活化成 PRPP，是核苷酸里的糖；NADPH 用来把核糖还原成脱氧核糖；糖氧化产生的 ATP 供能。
- 氨基酸 → 核苷酸：嘌呤环的原子来自甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺；嘧啶环来自天冬氨酸、谷氨酰胺；丝氨酸等提供一碳单位。
- 糖 ⇄ 氨基酸：糖代谢的 α-酮酸（丙酮酸、草酰乙酸、α-酮戊二酸）经转氨成为非必需氨基酸；生糖氨基酸的碳骨架又能经糖异生变成糖。
- 核苷酸反过来：ATP 是能量货币，UTP、CTP、GTP 分别活化糖、磷脂和蛋白质合成的中间物；核苷酸分解出的核糖可回到糖代谢。

2026 中国科学技术大学 · 880 题

胰岛素从哪几条路把血糖降下来

胰岛素通过哪些途径调控体内血糖浓度?

怎么想

降血糖无非两头：让血里的糖有去处（进细胞、存起来、烧掉），不让新的糖进血（关掉分解糖原和糖异生）。

126 受体酪氨酸激酶　**60** 糖原　**46** 糖酵解的调节　**61** 糖异生　**66** 脂肪酸合成　**75** 代谢的调节

- 信号：胰岛素结合受体酪氨酸激酶 → 受体自磷酸化 → PI3K → Akt。
- 增加去路：
  - 肌肉和脂肪细胞里装着 GLUT4 的小泡移到质膜，葡萄糖摄取增加。
  - 激活糖原合酶（经抑制它的抑制性激酶、激活蛋白磷酸酶），合成糖原。
  - 肝里诱导葡糖激酶，使果糖-2,6-二磷酸升高，加快糖酵解。
  - 激活乙酰 CoA 羧化酶，多余的糖变成脂肪酸和三酰甘油。
- 减少来路：使糖原磷酸化酶失活；抑制糖异生关键酶（如 PEP 羧激酶）的基因表达；抑制脂肪动员，间接减少糖异生的原料和能量。
- 所以它是唯一降血糖的激素。

2026 西南大学 · 880 题

身体先烧糖、再烧脂肪、最后才动蛋白质，凭什么是这个顺序

糖、脂肪、蛋白质代谢途径的特点以及消耗顺序的生理学依据。

怎么想

三样东西各有各的用处——糖取用最快而且脑离不开，脂肪存得最多，蛋白质不是为了当燃料而存在的。

75 代谢的调节　**60** 糖原　**64** β氧化　**69** 脱氨基

- 糖：氧化快，无氧也能供能，脑和红细胞依赖它；但糖原带水、储量小，只够半天。所以先用，而且血糖必须一直保着。
- 脂肪：不带水，同样重量储能最多，是专门的储备；但动员慢、必须有氧，而且脂肪酸变不成糖。所以糖原用完后转为主要燃料，酮体又替脑顶上。
- 蛋白质：没有专门的储存形式，每一个都有结构或功能上的用处；分解它等于拆自己，还产生要处理的氨。所以只在糖原耗尽时拿一部分氨基酸去造糖，酮体起来以后就尽量省着。
- 调节上：三者共用乙酰 CoA 和三羧酸循环，由胰岛素与胰高血糖素的比值切换先后。

外校近两年冒出来的新题目

这几道考的是课本边上的新内容，华农还没出过大题。每道先把它挂到链上已有的哪一环，就不是全新的东西了。

2026 厦门大学 · 660 题

细胞程序性坏死：和凋亡在质膜上差在哪，TNF 怎样引起它

细胞程序性坏死和细胞凋亡在细胞质膜上的差异，以及肿瘤坏死因子介导程序性坏死的信号通路。

怎么想

它是“按程序进行的坏死”：起因像凋亡（有信号、有通路），结局像坏死（膜破、发炎）。

146 凋亡的特征　**148** 程序性坏死与焦亡

- 质膜：凋亡时质膜始终完整，只是磷脂酰丝氨酸翻到外层，最后包成凋亡小体，不发炎；程序性坏死时质膜上被打出孔，细胞肿胀、破裂，内容物漏出，引起炎症。
- 通路：肿瘤坏死因子结合受体，本来可以引起凋亡；当凋亡这条路被堵住（caspase-8 不能活化）时，两个蛋白激酶 RIPK1、RIPK3 聚在一起并活化 → RIPK3 磷酸化 MLKL → MLKL 聚合并移到质膜上打孔。

2025 厦门大学 · 660 题

细胞焦亡：药物引起了典型的焦亡形态，却查不到 GSDMD 被切

GSDMD 被切开后，它的 N 端片段在质膜上成孔，引起细胞内容物外泄而死亡。一种药物使细胞出现典型的焦亡形态，Western 印迹却没有检测到 GSDMD 的切割。怎样解释，怎样验证？

怎么想

原理仍是“前体被蛋白酶切开才有活性”。形态出现了、这个蛋白质却没被切，就该想到干同一件事的是它的同族成员。

148 程序性坏死与焦亡　**30** 共价修饰与酶原

- 焦亡：由蛋白酶切开 gasdermin 家族的蛋白质，放出能在膜上成孔的片段，细胞肿胀破裂并释放炎症因子的一种程序性死亡；典型的是炎症性的 caspase 切 GSDMD。
- 解释：gasdermin 是一个家族，执行打孔的可能是别的成员——例如化疗药激活的 caspase-3 能切开另一个成员（GSDME），同样引起焦亡；也可能是别的蛋白酶在起作用。
- 验证：用 Western 印迹查家族里其他成员有没有被切开；把候选的基因敲除或敲低，看药物还能不能引起焦亡；加相应 caspase 的抑制剂看能否阻断。

2025 南京师范大学、东北林业大学 · 660 题

线粒体不是一粒一粒固定的，它不停地融合和分裂

细胞内线粒体变化的动态特征和调节机制；线粒体融合与分裂的生物学意义。

怎么想

融合是“合在一起互相补”，分裂是“切出一块好分、好扔”。

57 线粒体　**111** 自噬

- 线粒体在细胞里连成网，不断地融合、分裂、沿着微管移动；两者的平衡决定它是长管状还是小颗粒状。
- 执行者是几种大的 GTP 酶：有的管外膜、内膜的融合，有的在分裂处绕成一圈把线粒体勒断（内质网和微丝帮它定位）。
- 融合的意义：让线粒体之间交换内容物，一个线粒体里受损的 DNA 和蛋白质可以被别的补上；连成网有利于能量的传递。

- 分裂的意义：细胞分裂时把线粒体分给两个子细胞；把线粒体送到需要能量的地方；把受损的部分切出来，交给自噬清除；凋亡时线粒体大量碎裂。

据 2025 华东师范大学 · 660 题提炼（原题是设计实验，见“设计一个实验去证明”）

衰老的细胞不干活却不闲着：衰老相关分泌表型

什么是衰老相关分泌表型，有什么影响?

怎么想
把它放回“细胞通讯”里看：衰老细胞成了一个不断往外发信号的细胞。

145 细胞衰老　**120** 细胞通讯

- 衰老的细胞虽然不再分裂，却大量分泌促炎的细胞因子、趋化因子、生长因子和降解基质的蛋白酶。
- 作用是两面的：能招来免疫细胞把衰老细胞清掉，并提醒周围的细胞停止增殖（防癌）；但衰老细胞清不掉、越积越多时，这些因子造成慢性炎症，使邻近细胞也衰老，还可能促进肿瘤。

2025 华中师范大学 · 660 题

不转基因，只用小分子化合物也能把体细胞变回多能干细胞

名词解释：化学诱导的多能干细胞（CiPS 细胞）。

怎么想
它是 **144 干细胞** 里 iPS 隐患的一种解法。

144 干细胞　**117** 表观遗传

- 不导入任何外源基因，只用几种小分子化合物的组合处理体细胞，使它重编程成为多潜能干细胞（邓宏魁实验室，2013）。
- 小分子的作用是调整信号通路和表观遗传状态，把细胞自己的多能性基因重新打开。
- 好处：不动基因组，避开了癌基因和病毒载体插入带来的致瘤风险；小分子容易控制剂量和时间。

2025 厦门大学 · 660 题

染色质在核里不是乱放的：开着的在里面，关着的贴着核膜

选择题：关于真核生物染色质区室的描述哪项不准确。

怎么想
把常染色质、异染色质的老知识放进细胞核的空间里。

79 染色质　**80** 细胞核　**116** 真核基因的激活

- 用新的技术看整个基因组在核里怎样折叠，发现染色质分成两类区室：一类是开放的、基因多而且表达活跃的（相当于常染色质），多在核的内部；一类是关闭的、带着沉默记号的（相当于异染色质），多贴在核膜内侧的核纤层上。
- 同一类区室的片段之间接触多，不同类之间接触少。把“区室内接触少、区室间接触多”说反了的就是错项。

2025 南开大学 · 660 题

信号蛋白是怎样凑到一起的

简述细胞内信号蛋白复合物的装配过程与类型。

怎么想

信号要传得快而不串线，相关的几个蛋白质得事先或临时凑在一处。凑的办法就三种。

126 受体酪氨酸激酶　**127** 信号通路的共同规律　**35** 流动镶嵌模型

- 靠**支架蛋白**：一个大的支架蛋白事先把同一条通路上的几个激酶拴在一起，信号一来依次传下去。
- 靠**活化的受体**：受体自磷酸化以后，胞内段上的磷酸酪氨酸成了停靠位点，带 SH2 结构域的信号蛋白临时聚上来。
- 靠**膜上的磷脂**：受体活化后在附近的膜上生成磷酸化的磷脂酰肌醇，带相应结构域的信号蛋白被招到膜上。
- 好处：提高速度和效率，保证专一，减少不同通路之间的干扰。

2025 浙江师范大学 · 660 题

同一个信号，细胞有快慢两种反应

简述细胞表面受体转导胞外信号后的两种基本应答（快反应和慢反应）。

怎么想

快慢的区别在于动的是“已有的蛋白质”还是“基因”。

123 cAMP与PKA　**121** 核受体　**127** 信号通路的共同规律

- 快反应（几秒到几分钟）：信号通路改变细胞里**已有蛋白质**的活性或位置——酶被磷酸化、通道开关、小泡与膜融合。如肾上腺素使糖原磷酸化酶活化。
- 慢反应（几十分钟到几小时）：信号传进核里，改变**基因的表达**，要等新的 mRNA 和蛋白质合成出来。如 PKA 进核磷酸化 CREB；生长因子经 MAPK 开启增殖基因。
- 同一个信号常常两手都用：先快后慢，前者应急，后者持久。

横着看

反复出现的招式

同一招在链上用了很多次；记住招式，各环的细节就少背一半

#弱键成形 8 处

生物大分子的形状和彼此的识别，都靠大量很弱的非共价作用（氢键、离子键、范德华力、疏水作用）叠加；单个弱所以能随时松开，数量多所以稳而专一。

5	细胞里七成是水；水分子有极性、彼此成氢键，其余分子只能顺着水的脾气摆放自己
13	主链上的 C═O 和 N—H 彼此成氢键，把局部排成规则的样子：α-螺旋、β-折叠、β-转角
14	螺旋和折叠先搭成固定的小组合，再靠疏水作用把整条链收成一团：超二级结构、结构域、三级结构
23	反应慢，是因为要先翻过活化能这道坎；酶不改变坎两边的高度差，只把坎削低，办法是把过渡态稳住
34	两亲的脂在水里自己排成双层并闭合成泡；这层膜只放小的、不带电的分子自由通过，离子一个也过不去
35	这层膜不是一堵死墙：脂和蛋白都在里面游动，两面又各不相同——流动镶嵌模型
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
115	调节蛋白怎样在几百万个碱基对里找到自己的那几个？不必打开双螺旋，把一段 α-螺旋伸进大沟去“摸”碱基对的边缘

#形状决定功能 4 处

序列决定折叠，折叠出的形状决定它能结合谁；形状一变（变性、突变、别构），功能跟着变。

15	折成什么样，序列里已经写好了：一级结构决定高级结构；细胞里另有分子伴侣防止它在半路上折错、粘在一起
20	两个出毛病的例子：一氧化碳抢了位置还锁住氧；一个氨基酸换错，血红蛋白就聚成纤维
24	削坎的地方叫活性中心：几个在序列上相隔很远的残基，靠肽链折叠凑成一个口袋；口袋的形状就是酶的专一性
115	调节蛋白怎样在几百万个碱基对里找到自己的那几个？不必打开双螺旋，把一段 α-螺旋伸进大沟去“摸”碱基对的边缘

#别构 5 处

调节物结合在活性部位以外，改变构象来改变活性；多亚基蛋白因此出现 S 形曲线和协同性，能在很窄的浓度范围内大幅切换。

18	结合又能改变形状：一个亚基结合了氧，四个亚基一起从紧张态转向松弛态，这就是别构和协同
19	身体用三种别构调节物让血红蛋白在该放氧的地方多放氧：H^+、CO_2 和 BPG，三者都稳定 T 态
29	细胞不让酶一直全速。第一种管法是别构：调节物结合在活性中心以外，改变构象来改变活性，而且曲线是 S 形，反应特别灵敏
46	三个不可逆的步骤就是三道闸，最要紧的是磷酸果糖激酶-1：细胞缺能量它就开，能量够了它就关
113	细菌把干同一件事的几个基因排在一起、共用一个开关，叫操纵子。乳糖操纵子有两道闸：有乳糖才撤掉阻遏蛋白，没葡萄糖才请来激活蛋白

#磷酸化开关 8 处

激酶加上磷酸、磷酸酶去掉磷酸，蛋白质的活性就在两种状态间切换；快、可逆、可层层放大。

30	第二种管法是在酶上动共价键：可逆的是加上或拿掉一个磷酸，不可逆的是切掉一段肽链把酶原变成酶
48	有氧时丙酮酸进线粒体，被丙酮酸脱氢酶复合体氧化脱羧成乙酰 CoA；这一步不可逆，是糖通向彻底氧化的关口
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
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
123	第一条路：Gs 打开腺苷酸环化酶，ATP 变成 cAMP；cAMP 放出蛋白激酶 A，一级磷酸化一级，把信号放大上万倍
126	生长因子和胰岛素的受体自己带着酪氨酸激酶：配体把两个受体拉到一起、互相磷酸化，磷酸化的酪氨酸成了挂钩，挂上接头蛋白，把小 G 蛋白 Ras 打开
127	各条通路的打法其实一样：靠分子开关一级级往下传，层层放大，信号一撤每一级都能马上关掉

135 推着周期往前走的引擎是周期蛋白和它的搭档 CDK：周期蛋白攒够了，CDK 才有活性；周期蛋白一降解，CDK 就熄火

#G蛋白开关 9 处

结合 GTP 时“开”，水解成 GDP 后“关”；GEF 帮它换上 GTP，GAP 催它水解。水解快慢就是一只定时器。

97 翻译在核糖体上分三段：起始时把第一个 tRNA 和起始密码子对准，延伸时进位、成肽、移位一圈接一个氨基酸，遇到终止密码子放手

100 要进内质网的蛋白质，信号肽一露头就被 SRP 抓住、翻译暂停，连同核糖体一起被拉到内质网膜上，再边合成边穿进去——信号假说

105 房间之间靠膜泡来往：包被蛋白管装什么货、从哪出芽，Rab 和 SNARE 管送到哪、和谁融合

109 进出细胞核走核孔：货物带着核定位信号，由受体领着进去；该在哪里卸货，由核里核外两种状态的 Ran 说了算

122 七次跨膜的受体自己不干活，把消息交给膜内侧的 G 蛋白：G 蛋白换上 GTP 就是“开”，把 GTP 水解成 GDP 就是“关”

123 第一条路：Gs 打开腺苷酸环化酶，ATP 变成 cAMP；cAMP 放出蛋白激酶 A，一级磷酸化一级，把信号放大上万倍

126 生长因子和胰岛素的受体自己带着酪氨酸激酶：配体把两个受体拉到一起、互相磷酸化，磷酸化的酪氨酸成了挂钩，挂上接头蛋白，把小 G 蛋白 Ras 打开

127 各条通路的打法其实一样：靠分子开关一级级往下传，层层放大，信号一撤每一级都能马上关掉

130 微管是微管蛋白二聚体围成的空心管，从中心体向四周辐射；它的末端忽长忽缩，药物只要冻住或拆掉这种动态，细胞就分裂不了

#梯度储能 7 处

把离子泵到膜的一侧，浓度差和电位差就是一种储存的能量；让离子顺着梯度回流，可以带动合成 ATP、运输或转动。

38 逆着梯度运就得花能量；直接烧 ATP 的叫泵，最要紧的是钠钾泵：每个 ATP 泵出 3 个 Na^+、泵入 2 个 K^+

39 泵出去的 Na^+ 想流回来，这份梯度本身就是存下的能量：让 Na^+ 顺梯度进来，可以顺手把别的分子逆梯度带进来

53 电子放出的能量没有直接变成 ATP，而是先把质子从基质泵到膜间隙，存成一道跨膜的质子梯度——化学渗透学说

54 质子顺着梯度流回来，推着 ATP 合酶像水轮一样转；每转一圈，三个催化部位各放出一个 ATP

58 糖和氧最初从哪来？叶绿体用光把水的电子抬到高处，一路往下流时照样泵质子、造 ATP，最后把电子交给 $NADP^+$

108 线粒体的一千多种蛋白质绝大多数是在胞质里合成完，再靠 N 端的导肽穿过两层膜拉进去的

124 第二条路：Gq 打开磷脂酶 C，把膜上的 PIP_2 一刀切成两个信使——IP_3 去内质网放出 Ca^{2+}，DAG 留在膜上和 Ca^{2+} 一起激活蛋白激酶 C

#活化载体 7 处

要转移的基团先挂到一个载体上变成高能形式（ATP 载磷酸、NADH 载电子、CoA 载酰基……），反应才推得动。

7 生命用四类小分子拼出一切：三类连成有头有尾的长链，一类靠疏水作用自己聚成膜

31 氨基酸侧链干不了的化学活——搬电子、搬酰基、搬一个碳——交给辅酶；辅酶大多是 B 族维生素变来的，一种辅酶专搬一种东西

41 上坡的反应自己不会发生，只能搭在一个下坡更陡的反应上一起走；细胞里到处搭的那个下坡反应就是 ATP 水解

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

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

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

96 密码子和氨基酸之间并没有化学上的亲缘，中间靠 tRNA 当转接头：一头用反密码子认密码子，一头挂着对应的氨基酸

#地址标签 12 处

分子上的一小段序列或修饰是地址，另一个蛋白认出它，就把它送到该去的地方或决定它的去留。

40 蛋白质、脂蛋白颗粒这样的大家伙穿不过膜，只能被膜整个包进来或送出去：胞吞与胞吐

89 从哪里开始抄，看启动子；细菌的 RNA 聚合酶靠 σ 因子认启动子，认到了才开抄，抄到终止子停下

99 蛋白质几乎都从胞质的核糖体上开始合成，去向却有十来处；地址就写在它自己的氨基酸序列里，一段信号序列对一种受体

100 要进内质网的蛋白质，信号肽一露头就被 SRP 抓住、翻译暂停，连同核糖体一起被拉到内质网膜上，再边合成边穿进去——信号假说

104 第二站高尔基体是加工厂兼分拣中心：一摞有方向的扁囊，货从顺面进、反面出，在出口按标签分成三路

105 房间之间靠膜泡来往：包被蛋白管装什么货、从哪出芽，Rab 和 SNARE 管送到哪、和谁融合

106 带着甘露糖-6-磷酸的那一路去了溶酶体：一袋酸性水解酶，是细胞里的消化车间

108 线粒体的一千多种蛋白质绝大多数是在胞质里合成完，再靠 N 端的导肽穿过两层膜拉进去的

109 进出细胞核走核孔：货物带着核定位信号，由受体领着进去；该在哪里卸货，由核里核外两种状态的 Ran 说了算

110 蛋白质都有寿命。要单独拆掉某一个，就给它接上一串泛素，送进蛋白酶体绞碎

112 基因不是全都开着：有的时时处处都要用，有的只在特定的细胞、特定的时候才用；管它的开关设在从 DNA 到蛋白质的每一步，最要紧的是转录起始

120 细胞靠化学信号互相通气：信号分子只认带着对应受体的靶细胞；亲水的信号进不了细胞，受体在膜上，疏水的信号直接进去，受体在细胞里

#两条路 5 处

合成和分解不走同一条路：酶不同、区室不同、调节相反，所以两个方向都能自发进行，又不会同时空转。

59 有了 ATP 和 NADPH，卡尔文循环在基质里把 CO_2 一个个接到五碳糖上还原成糖；固定 CO_2 的那个酶分不清 CO_2 和 O_2，于是有了光呼吸和 C_4 植物

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

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

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

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

#反馈 9 处

终产物抑制第一步是负反馈，使量稳定；产物反过来加强自己是正反馈，使开关一旦打开就打到底。

29 细胞不让酶一直全速。第一种管法是别构：调节物结合在活性中心以外，改变构象来改变活性，而且曲线是 S 形，反应特别灵敏

46 三个不可逆的步骤就是三道闸，最要紧的是磷酸果糖激酶-1：细胞缺能量它就开，能量够了它就关

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

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

114 色氨酸操纵子反过来：产物多了才关，而且关两次——阻遏蛋白管开关，衰减作用管细调；细菌遇到饥饿和 DNA 损伤还有成套的应急开关

127 各条通路的打法其实一样：靠分子开关一级级往下传，层层放大，信号一撤每一级都能马上关掉

135 推着周期往前走的引擎是周期蛋白和它的搭档 CDK：周期蛋白攒够了，CDK 才有活性；周期蛋白一降解，CDK 就熄火

137 每到关口都有检查点：没准备好、DNA 坏了、染色体没连好，周期就停下来等；G_1 晚期还有一个“要不要开工”的限制点

150 该停不停、该死不死的细胞就是癌细胞：管“分”的原癌基因被踩死了油门，管“停”和“死”的抑癌基因丢了刹车；要好几处同时出错才行，所以年纪越大越容易得

#级联放大 6 处

一个分子激活许多下一级分子，层层相乘，微弱的信号变成巨大的效应；每一级又多一处可以调节。

30 第二种管法是在酶上动共价键：可逆的是加上或拿掉一个磷酸，不可逆的是切掉一段肽链把酶原变成酶

123 第一条路：Gs 打开腺苷酸环化酶，ATP 变成 cAMP；cAMP 放出蛋白激酶 A，一级磷酸化一级，把信号放大上万倍

124 第二条路：Gq 打开磷脂酶 C，把膜上的 PIP_2 一刀切成两个信使——IP_3 去内质网放出 Ca^{2+}，DAG 留在膜上和 Ca^{2+} 一起激活蛋白激酶 C

126 生长因子和胰岛素的受体自己带着酪氨酸激酶：配体把两个受体拉到一起、互相磷酸化，磷酸化的酪氨酸成了挂钩，挂上接头蛋白，把小 G 蛋白 Ras 打开

127 各条通路的打法其实一样：靠分子开关一级级往下传，层层放大，信号一撤每一级都能马上关掉

147 凋亡由一串专切蛋白质的酶 caspase 执行：平时是酶原，信号一到一级切一级。信号从两条路来——膜上的死亡受体，或者线粒体漏出的细胞色素 c

#区室化 8 处

膜把不相容的反应隔在不同房间里，各有各的 pH、酶和底物浓度；东西进出要靠专门的转运体或穿梭。

56	现在可以算总账：胞质里的 NADH 要先靠穿梭把电子送进线粒体，1 分子葡萄糖彻底氧化得 30 或 32 个 ATP
57	干这件事的细胞器是线粒体：两层膜隔出四个区，自己带着一小套基因和核糖体，但大多数零件还得靠细胞核供应
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
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
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
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
101	进了内质网，后面是一串由膜围成、靠膜泡相通的房间：内质网、高尔基体、溶酶体、胞内体、分泌泡，合称内膜系统
106	带着甘露糖-6-磷酸的那一路去了溶酶体：一袋酸性水解酶，是细胞里的消化车间

#方向性 10 处

生物聚合物都有头有尾（核酸 5′→3′、肽链 N→C、微丝微管有正负端），合成、读取和运动都只朝一个方向。

7	生命用四类小分子拼出一切：三类连成有头有尾的长链，一类靠疏水作用自己聚成膜
11	氨基酸靠肽键连成有头有尾的链；肽键带部分双键性质、转不动，主链每个残基只剩两个角可以转
43	单糖靠糖苷键连起来：同样是葡萄糖，α 键连成能消化的淀粉和糖原，β 键连成消化不了的纤维素
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
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
88	图纸不直接拿去用，而是先抄一份 RNA 副本。抄法和复制同理，但只抄一条链上的一段，而且不用引物
97	翻译在核糖体上分三段：起始时把第一个 tRNA 和起始密码子对准，延伸时进位、成肽、移位一圈接一个氨基酸，遇到终止密码子放手
104	第二站高尔基体是加工厂兼分拣中心：一摞有方向的扁囊，货从顺面进、反面出，在出口按标签分成三路
128	细胞不是一袋酶液：里面有三种蛋白质纤维搭成的架子，管形状、管运动、管内部运输；它不是死架子，而是随时在拆装
132	纤维只是轨道，在上面拉货、发力的是马达蛋白：烧 ATP 换来构象变化，沿着纤维朝一个固定的方向一步一步走

#花能量换准确 8 处

复制、翻译、分选和分裂都多花一份能量来校对或把关，把出错率压到远低于单靠碱基配对或亲和力能达到的水平。

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
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
96	密码子和氨基酸之间并没有化学上的亲缘，中间靠 tRNA 当转接头：一头用反密码子认密码子，一头挂着对应的氨基酸
97	翻译在核糖体上分三段：起始时把第一个 tRNA 和起始密码子对准，延伸时进位、成肽、移位一圈接一个氨基酸，遇到终止密码子放手
102	第一站内质网：粗面的管蛋白质的合成、折叠和初步加糖，光面的管脂质合成和解毒；折不好的不许出门
110	蛋白质都有寿命。要单独拆掉某一个，就给它接上一串泛素，送进蛋白酶体绞碎
136	有丝分裂把复制好的两套染色体平分：纺锤体微管从两极抓住每条染色体的两侧，全都抓稳、排到赤道上，才剪断连着姐妹染色单体的箍，一边一条拉开
137	每到关口都有检查点：没准备好、DNA 坏了、染色体没连好，周期就停下来等；G_1 晚期还有一个“要不要开工”的限制点

#自组装 6 处

亚基靠自身的形状和弱键自己拼成大结构（双层膜、微丝微管、核糖体、病毒外壳）；成核最慢，往往是限速步骤。

2	所有细胞有四条共性，这四条正好就是后面要走的路
34	两亲的脂在水里自己排成双层并闭合成泡；这层膜只放小的、不带电的分子自由通过，离子一个也过不去

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
128	细胞不是一袋酶液：里面有三种蛋白质纤维搭成的架子，管形状、管运动、管内部运输；它不是死架子，而是随时在拆装
130	微管是微管蛋白二聚体围成的空心管，从中心体向四周辐射；它的末端忽长忽缩，药物只要冻住或拆掉这种动态，细胞就分裂不了
141	细胞之间的空隙由细胞自己分泌的蛋白质和多糖填满，叫细胞外基质：胶原抗拉，蛋白聚糖抗压，黏着糖蛋白把细胞粘在上面

#模板配对 8 处

信息的复制和读出都靠碱基互补配对：一条链是另一条的模板。

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
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
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
88	图纸不直接拿去用，而是先抄一份 RNA 副本。抄法和复制同理，但只抄一条链上的一段，而且不用引物
95	四种碱基要对应二十种氨基酸，只能三个碱基一组：64 个密码子里 61 个编码氨基酸、3 个叫停
118	mRNA 造出来以后还能再管一道：让它活得长一点或短一点，让核糖体上得去或上不去；小 RNA 靠碱基配对专门干这个，叫 RNA 干扰
157	想在一大堆 DNA 或 RNA 里认出某一段，用探针：一条带标记的互补单链，靠碱基配对找到它
158	想把一小段 DNA 变成很多很多份，用 PCR；想读出它的顺序，用双脱氧法测序。两者都是让 DNA 聚合酶在试管里照着模板合成

依据：朱圣庚《生物化学》第 4 版、丁明孝等《细胞生物学》第 5 版；华中农业大学生物化学、细胞生物学 2007–2026 年真题；生化 880 题、细胞 660 题。详细讲解、插图和动画在“母题课”，每一环下面有回链。