

(便携式)生物化学学习记忆手册

周梦圣 编著

上海中医药大学出版社

责任编辑 姜水印
技术编辑 徐国民
责任校对 郁 静
封面设计 王 磊
出 版 人 朱邦贤

图书在版编目(CIP)数据

(便携式)生物化学学习记忆手册 / 周梦圣编著 .—上海:
上海中医药大学出版社, 2003. 11

ISBN 7 - 81010 - 770 - 4

.生周生物化学-中医学院-自
学参考资料 .Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 084782 号

(便携式)生物化学学习记忆手册

周梦圣 编著

上海中医药大学出版社出版发行(零陵路 530 号 邮政编码 200032)

新华书店上海发行所经销

上海市印刷四厂印刷

开本 787mm×960mm 1/32 印张 6.75 字数 140 千字 印数 1~5 000 册

版次 2003 年 11 月第 1 版

印次 2003 年 11 月第 1 次印刷

ISBN 7 - 81010 - 770 - 4/R · 734

定价 元

编写说明

生物化学是一门医学基础课程。由于它发展快,内容多,涉及知识面广,教学课时又较少,成为医学生较难学好的课程之一。为了帮助医学生正确地掌握生物化学基本理论和基本知识,弄清概念,理解其主要过程,明确其生物学意义,承蒙上海中医药出版社邀请,根据中医药院校培养目标和生物化学教学大纲要求,以中国中医药出版社出版的新世纪全国高等中医药院校规划教材《生物化学》和人民卫生出版社出版的面向 21 世纪《生物化学》教材为蓝本,结合笔者近半个世纪的教学实践,编写了这本《(便携式)生物化学学习记忆手册》。

本手册共分三篇,即学习篇、记忆篇和思考篇。学习篇是生物化学理论和知识的主要内容,通过全面系统整理、分析、归纳和概括,使课程教学内容简明扼要、重点突出,便于理解和掌握;记忆篇是把重点内容用图表的形式对《生物化学》内容进行归纳、解析和对比,便于记忆;思考篇则是提问思考,进行复习,在学习前两部分知识后,检测自己是否掌握了基本理论和基本知识以及是否会运用这些知识分析和解决问题(有关答案可参阅上海中医药大学出版社出版的《生物化学习题集(第 2 版)》)。

本手册是生物化学教材的辅助教学读物,可供医学院校各层次生物化学课教学使用。

因编写时间匆促,经验不足,难免有不妥之处,望广大师生在使用本手册中多提宝贵意见。

周梦圣

2003 年 10 月

目 录

学 习 篇

第一章	绪论	3
第二章	糖类化学	5
第三章	脂类化学	11
第四章	蛋白质化学	17
第五章	核酸化学	24
第六章	酶	30
第七章	维生素	35
第八章	生物氧化	38
第九章	糖代谢	45
第十章	脂类代谢	52
第十一章	蛋白质代谢	60
第十二章	核苷酸代谢	66
第十三章	代谢调节	69
第十四章	DNA 的生物合成	74
第十五章	RNA 的生物合成	80
第十六章	蛋白质的生物合成	84
第十七章	基因表达调控	90
第十八章	基因重组与基因工程	95
第十九章	基因诊断与基因治疗	100
第二十章	肝胆生化	103
第二十一章	水盐代谢与酸碱平衡	108

记 忆 篇

第一章	绪论	117
第二章	糖类化学	119
第三章	脂类化学	122
第四章	蛋白质化学	126
第五章	核酸化学	130
第六章	酶	132
第七章	维生素	135
第八章	生物氧化	138
第九章	糖代谢	142
第十章	脂类代谢	147
第十一章	蛋白质代谢	152
第十二章	核苷酸代谢	156
第十三章	代谢调节	159
第十四章	DNA 的生物合成	161
第十五章	RNA 的生物合成	164
第十六章	蛋白质的生物合成	166
第十七章	基因表达调控	168
第十八章	基因重组与基因工程	170
第十九章	基因诊断与基因治疗	172
第二十章	肝胆生化	174
第二十一章	水盐代谢与酸碱平衡	178

思 考 篇

第一章	绪论	185
-----	----------	-----

第二章	糖的化学	186
第三章	脂类化学	187
第四章	蛋白质化学	188
第五章	核酸化学	189
第六章	酶	190
第七章	维生素	191
第八章	生物氧化	192
第九章	糖代谢	193
第十章	脂类代谢	194
第十一章	蛋白质代谢	195
第十二章	核苷酸代谢	196
第十三章	代谢调节	197
第十四章	DNA 的生物合成	198
第十五章	RNA 的生物合成	199
第十六章	蛋白质生物合成	200
第十七章	基因表达调控	201
第十八章	基因重组与基因工程	202
第十九章	基因诊断和基因治疗	203
第二十章	肝胆生化	204
第二十一章	水盐代谢及酸碱平衡	205

学 习 篇

第一章 绪 论

一、生物化学的涵义、任务和主要内容

生物化学是研究生命现象与本质的学科。生物的最基本特征是个体成长和繁殖后代。这种活动依赖于物质(主要是营养物)的运动变化。因此,生物化学是研究生物体的物质组成、物质代谢(含能量代谢)以及与外界环境相互关系的学科。其任务主要是应用化学、生物学的理论和方法,从分子水平,研究生物体的化学组成以及其在生命活动中所进行的化学变化和调控规律等生命现象和本质,从而去改造自然、促进生产、提高人们的健康水平。其主要内容包括: 大分子物质的结构、性质与功能; 物质在体内的代谢与调控; 遗传信息的传递与调控; 某些组织的特殊代谢。

二、生物化学在中医学中的地位和作用

生物化学在中医药学中有重要的地位和作用。这是由于: 医学服务的对象是患者,只有掌握了正常人体内的物质代谢规律,才能正确认识疾病的发生、发展、诊治与预防; 中医是经验医学,大部分理论经过

实践是正确的,但也存在一些认识的局限性问题,需现代科学给以补充、证实、修改和发扬; 中草药本身也是生物体。其体内有效成分的形成与储存、剂型处理与作用机制等研究也都需要运用生物化学知识。

三、生物化学在我国的发展

在我国,运用生物化学知识来生产食品及防治疾病早有记载,如酿酒、制酱、维生素缺乏病诊治、脏器疗法等。近代生物化学则主要在中华人民共和国成立后有了迅速发展。如 1965 年,我国首先人工合成了有生物活性的蛋白质——结晶牛胰岛素。1972 年用 X 线衍射法测定了猪胰岛素分子的空间结构,分辨率达 0.18 nm。1979 年又成功地合成了有 41 个核苷酸组成的酵母丙氨酸转运核糖核酸。在高等学校建立了生物化学专业,开设了生物化学课程。在核酸和蛋白质研究领域取得了重大成就,并进行了大量中西医结合的生化科研工作。

四、生物化学的学习方法

生物化学课程的中心是物质代谢。这种代谢是运动的、变化的、相互联系和制约的。故必须自觉地运用辩证唯物主义观点来认识。及时复习,进行归纳、分析、对比。明确概念、掌握代谢特点和生理意义。同时也要复习有关课程,有利于对生物化学更深的理解。

第二章 糖 类 化 学

一、糖类的概念、分类和生理功能

糖类物质主要是由 C、H、O 三种元素组成,含多羟基醛类或多羟基酮类化合物。其分子通式以 $C_n(H_2O)_n$ 表示。自然界中糖类可分为单糖、寡糖和多糖三大类。单糖是不能再水解的,它又有醛糖和酮糖两种类型,其中主要是己糖和戊糖,如葡萄糖、果糖、半乳糖、核糖和脱氧核糖等。己糖中又以葡萄糖分布最广,是构成淀粉、糖原、纤维素及其他许多糖类物质的基本单位,且是人类血液中正常成分,给生物体提供能量的重要物质,每克葡萄糖彻底氧化可产生 17 kJ 能量。寡糖经水解能产生 2 ~ 10 个单糖分子,分别称为二糖、三糖等。最常见的是二糖,如麦芽糖、蔗糖、乳糖等。多糖经水解产生 10 个以上的单糖分子。如为单一形式的单糖称同多糖,如淀粉、糖原和纤维素等。如为多种形式的单糖或单糖衍生物称杂多糖,如透明质酸和硫酸软骨素等糖胺聚糖。糖的生理功能主要是供能,约占人体所需能量的 70 % 以上。它也是人体细胞组成成分,如核糖和脱氧核糖;还参与生物膜、血型物质和某些激素、酶和抗体等的组成。

二、单糖的结构和性质

(一) 单糖的结构

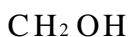
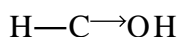
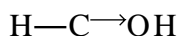
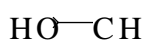
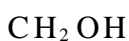
单糖繁多,现以葡萄糖为例。葡萄糖的分子式为 $C_6H_{12}O_6$, 是含有 5 个羟基和 1 个醛基的己醛糖。除连接在 C_3 上的羟基在左侧外,其他羟基均在右侧。葡萄糖和其他单糖分子均具有手性碳原子,故有旋光性。使平面偏振光向右旋转的,常用 (+) 表示;向左旋转,常用 (-) 表示。由于分子内部手性碳原子所连接的原子或基团在空间排列的相对位置不同,而产生不同构型。如葡萄糖分子中的第 5 个碳原子的羟基在右侧都是 D 型,在左侧都是 L 型。天然存在的葡萄糖为右旋,属于 D 型。又依据第 1 碳原子上的半缩醛位置,在右边的称 α , 在左边的称 β , 故葡萄糖应写成 α -D-(+) 葡萄糖和 β -D-(+) 葡萄糖。葡萄糖在固体状态时以环状结构吡喃糖的形式存在,在溶液中以开链式和环式同时存在,环状结构可以用哈沃斯式表示。葡萄糖

α -D-(+) 葡萄糖 β -D-(+) 葡萄糖 α -D-(+) 葡萄糖

哈沃斯式

α -D-(+)葡萄糖(椅式)

β -D-(+)葡萄糖(船式)



D-(-)果糖

α -D 果糖(吡喃型)

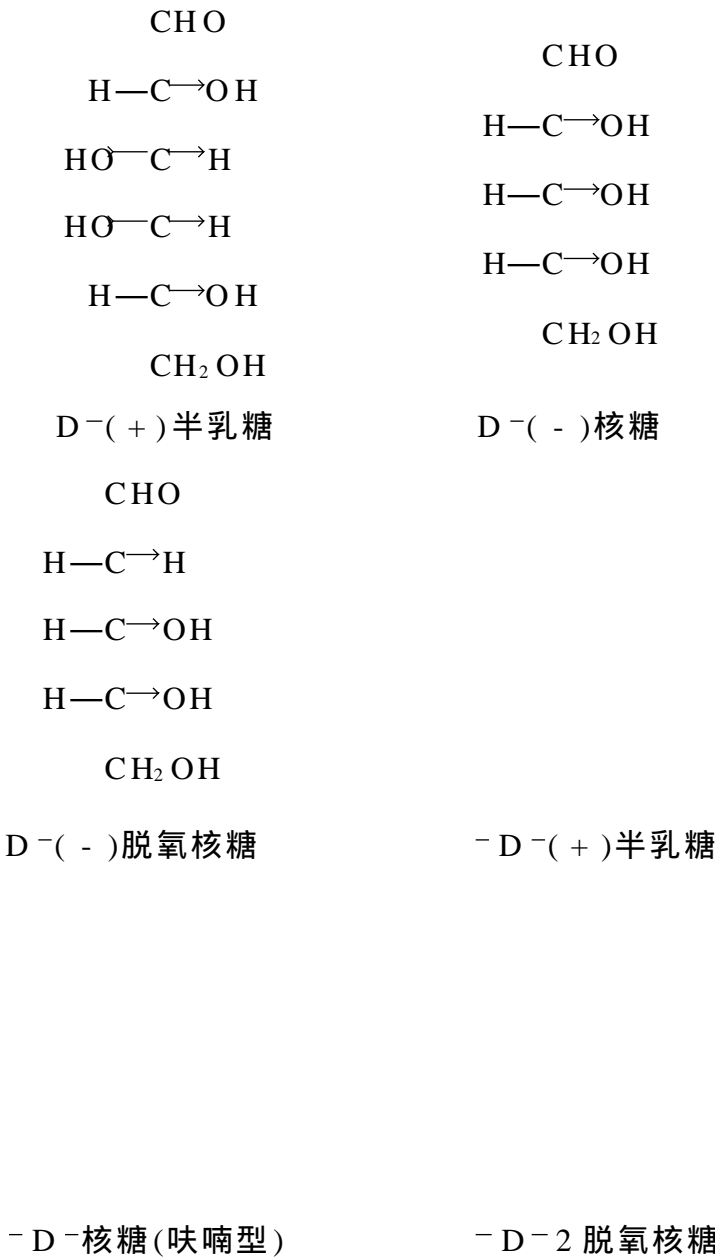
β -D 果糖(呋喃型)

有椅式和船式两种构象,前者较稳定。其他己糖如果糖(己酮糖)、半乳糖(己醛糖),戊糖如核糖、脱氧核糖

也有环式和开链式结构。果糖在溶液中大多数以吡喃型存在。戊糖在核酸中都以呋喃型存在。

(二) 单糖的主要化学性质

由于单糖是多羟醛或多羟酮,因此它们既具有羟基反应(如氧化、酯化、缩醛反应等),也具有醛基或羰基反应,同时还具有相互影响而产生的一些特殊反应。



1. 氧化反应 在一定条件下,葡萄糖醛基可在弱氧化剂溴水或碱性硫酸铜作用下氧化成葡萄糖酸。后者同时还原 Cu^{2+} 成黄色或砖红色的氧化亚铜沉淀,常用于检查尿糖。葡萄糖在肝内经酶催化可生成葡糖醛酸,参与肝脏的解毒功能。如用强氧化剂则 C_1 和 C_6 同时氧化成葡糖二酸。

2. 还原反应 葡萄糖 C_1 上醛基可还原成—OH 基而成糖醇——山梨醇,它积聚在糖尿病患者的晶状体内而导致白内障。

3. 成酯反应 单糖分子中的—OH 基能与磷酸作用脱水成磷酸酯。如葡糖-1-磷酸酯、葡糖-6-磷酸酯、甘油醛-3-磷酸、果糖-6-磷酸等,都是人体内糖代谢的中间产物。

4. 成苷反应 单糖结构中的单缩醛羟基较为活泼,可与其他化合物中的羟基或氢原子脱水而成苷(或称配糖体)。糖苷的两部分是通过糖苷键而连接起来的。糖苷在自然界分布很广,结构复杂,常有药理作用,如芸香苷、洋地黄苷、杏仁苷、人参皂苷等。

三、寡糖

最重要的寡糖是二糖,常见的是麦芽糖、乳糖和蔗糖等。麦芽糖是由 2 个 α -D-葡萄糖分子通过 α -1,4 糖苷键失水缩合而成;乳糖是由 α -D-半乳糖和 β -D-葡萄糖通过 β -1,4 糖苷键缩合而成。两者仍有 1 个半缩醛羟基呈还原性。蔗糖是由 1 分子 α -D-葡萄糖和 1 分子 β -D-果糖通过 α -1,2 糖苷键缩合、失水形成的。它没有游离的醛基,无还原性。细胞膜上的

寡聚糖链,主要含半乳糖和甘露糖等己糖以及乙酰氨基葡萄糖和乙酰氨基半乳糖等,寡聚糖链末端一般是岩藻糖或唾液酸。

四、多 糖

多糖是由多个单糖分子缩合、失水而成的。按其单糖分子是否相同可分为同多糖和杂多糖。重要的多糖有淀粉、糖原、纤维素和糖胺聚糖等。多糖中的淀粉是植物贮存的养料,是人类主食的重要成分,有直链淀粉、支链淀粉之分。直链淀粉由 1 000 个左右葡萄糖通过 α -1,4 糖苷键组成;支链淀粉则由 2 000 个以上葡萄糖分子,除通过 α -1,4 糖苷键外,还在间隔 24 ~ 30 个葡萄糖处有个分支,即为 α -1,6 糖苷键。两者均无旋光性和还原性;遇碘液呈紫蓝色反应;可被酸或淀粉酶水解。糖原是动物组织如肝和肌肉中贮存的养分。其分子量较淀粉大,分支较支链淀粉多而短,且较易溶于水,遇碘呈红褐色。纤维素构成植物细胞壁,为支柱组织的重要成分。它由许多 β -D-葡萄糖分子通过 β -1,4 糖苷键缩合而成,其分子甚大故不溶于水;与碘液不产生颜色反应。人消化道无消化纤维素的酶,故纤维素不能被利用。香菇多糖、茯苓多糖、昆布多糖都有 β -1,3 葡聚糖结构。右旋糖酐是人工合成的葡聚糖。杂多糖中的糖胺聚糖为含氮多糖,又称粘多糖,有透明质酸、硫酸软骨素、肝素、血型物质等。它们存在于软骨、腱等结缔组织和各种腺体分泌的黏液中,有构成组织间质、润滑剂、防护剂、抗凝剂等多方面作用。

第三章 脂 类 化 学

一、脂类的分类和生理功能

脂类是广泛存在的一大类有机物质,其化学结构不同,但都具有不溶于水、能溶于有机溶剂,具有酯的结构或有成酯的可能性,为生物体利用的共同特点。按其化学组成不同可将脂类分成脂肪酸、甘油酯类、神经鞘脂类和类固醇。如按其生理功能分,可将脂类分为两大类:一类为三脂酰甘油(脂肪)和游离脂肪酸,其主要功能是氧化供能和贮存能量,单位重量的脂肪产生的能量要比糖、蛋白质多一倍多,每克脂肪彻底氧化可产生能量 35.5 kJ。如果食物中所含热量超过生物体的需要,则多余的能量就以脂肪的形式贮存于脂肪组织中,这就是所谓贮存脂。它是体内能量贮存的形式。贮存脂还有保暖作用和保护内脏的作用。另一类是类脂,主要是磷脂和胆固醇,它们是构成生物膜的组成成分,并且有协助脂类和脂溶性维生素吸收和运输,提供必需脂肪酸等功能。胆固醇是体内合成胆汁酸、维生素 D₃ 及各种类固醇激素的原料。

二、脂肪酸与前列腺素

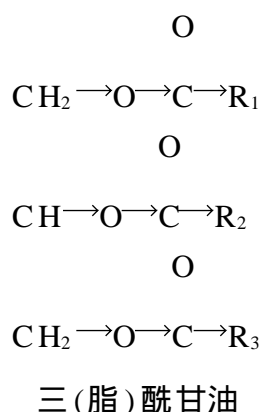
脂肪酸是构成复杂脂类的基本单位,其通式为

R—COOH, 构成天然脂酰甘油的脂肪酸大多是长链含偶数碳原子, 并含 0 ~ 4 个双键的直链一元酸。其中亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸是人体不可缺少、又不能在体内合成, 必须从食物中获得的, 故称必需脂肪酸。前列腺素、血栓素、白三烯都是二十碳脂肪酸的衍生物, 其合成原料是花生四烯酸。它们广泛存在于各组织细胞内, 具有多种生理作用的活性物质。

三、甘油酯类

(一) 脂酰甘油的结构和主要性质

脂酰甘油是由 1 分子甘油与 3 分子脂肪酸组成的。天然三酰甘油中的 3 个脂肪酸都是不同的。不同生物和组织来源的三酰甘油, 其组成的脂肪酸各不相同。植物油中含不饱和脂肪酸较多, 动物油中含饱和脂肪酸较多。三酰甘油最重要的化学反应是水解反应。如用碱液水解三酰甘油, 则称皂化作用, 所生



成的脂肪酸盐即肥皂。水解 1 g 三酰甘油所需氢氧化钾的毫克数称为皂化值。皂化值越大, 表示三酰甘油中的脂肪酸的平均分子量越小。含有不饱和脂肪酸的三酰甘油可以发生加氢反应和加碘反应。每 100 g 三酰甘油所能吸收碘的克数, 称为碘价。碘价越高表示三酰甘油分子中脂肪酸的双键越多。三

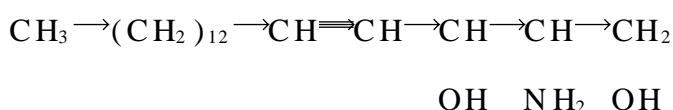
酰甘油也可经水解氧化产生有臭味的脂肪酸,称为腐败。

(二) 磷酸甘油酯

磷酸甘油酯的结构与三酰甘油酯结构的差别仅在于甘油的一个羟基不是与脂肪酸而是与磷酸酯化,磷酸的游离端羟基又与含氮物的羟基形成另一种酯,如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸等。这些分子有极性端与非极性端,有利于乳化和运输脂肪的作用,又可形成双分子层的排列,构成生物膜的基本骨架。磷脂酸的磷酸还可与肌醇或甘油磷脂酸酯化生成磷脂酰肌醇和心磷脂。

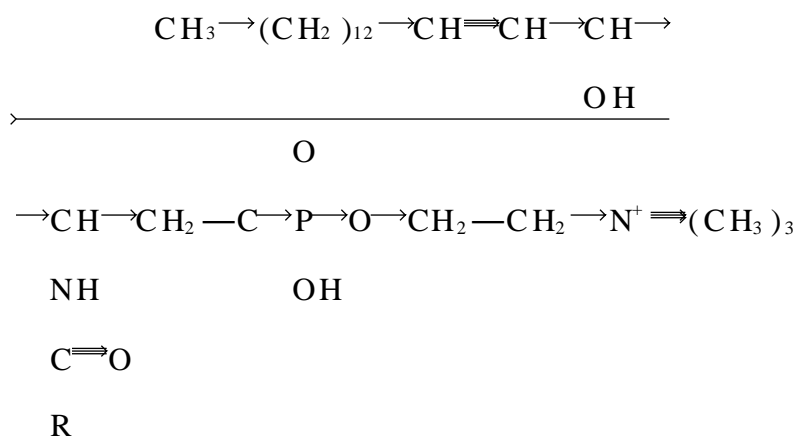
四、神经鞘脂类

神经鞘脂类不含有甘油,而是以神经鞘氨醇为主体的化合物。



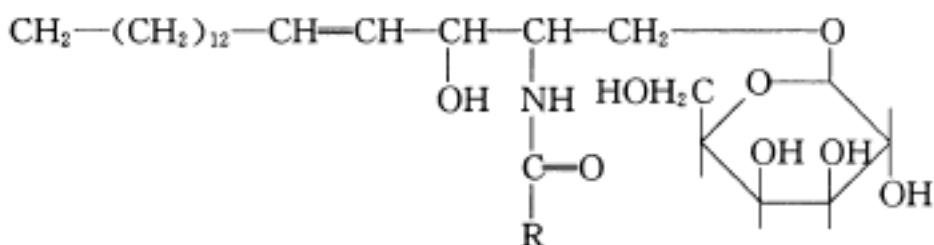
神经鞘氨醇

根据其组成成分不同,分为神经鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂三类。神经鞘磷脂含有神经鞘氨醇、脂肪酸、磷酸、胆碱。脑和神经组织中含有大量的神经鞘磷脂,也是组成生物膜的主要成分。

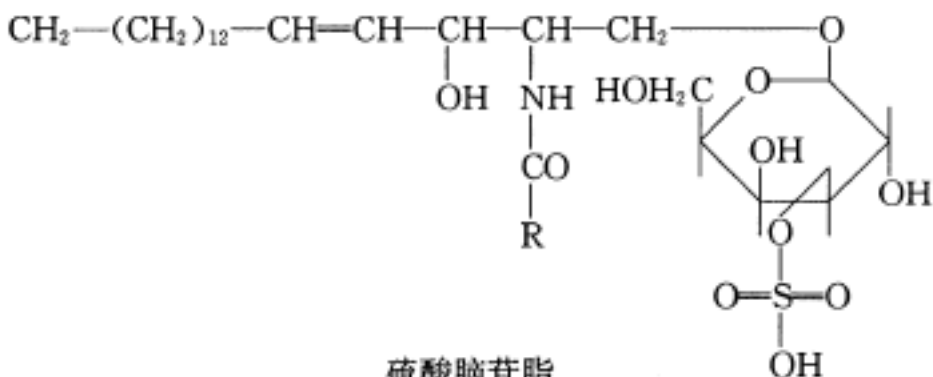


神经鞘磷脂

脑苷脂含有神经鞘氨醇、脂肪酸和糖,有时还含有硫酸。它存在于脑和周围神经组织内,尤以神经髓鞘中含量更丰富。



半乳糖脑苷脂

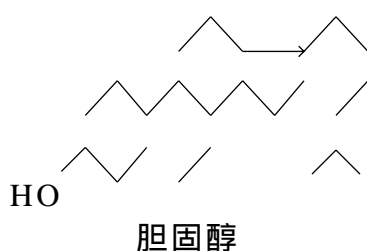
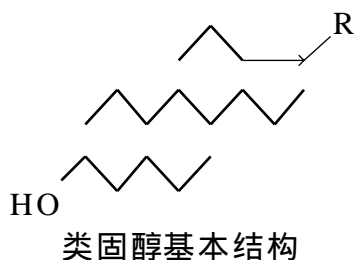


硫酸脑苷脂

五、类 固 醇

类固醇是以环戊烷多氢菲为基本骨架。根据其侧

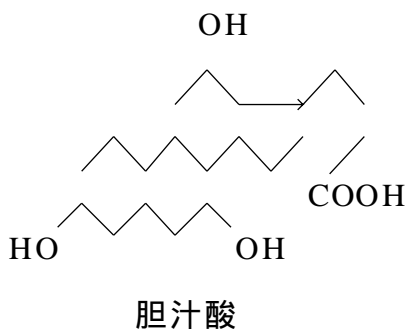
链所含碳原子数目和环上双键数目与位置的不同,可将其分为若干类。重要的有胆固醇、维生素 D、胆汁酸和类固醇激素等。胆固醇是最重要的类固醇。它的结构特点为 C_3 上有一 $-OH$ 基, C_{5-6} 之间有双键, C_{17} 的 R 基为含 8 个碳原子的侧链。



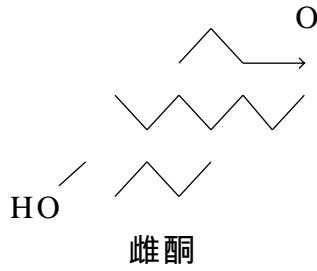
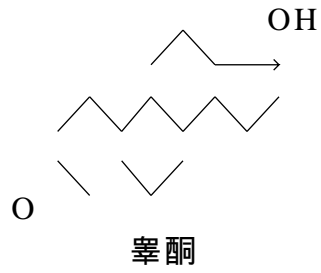
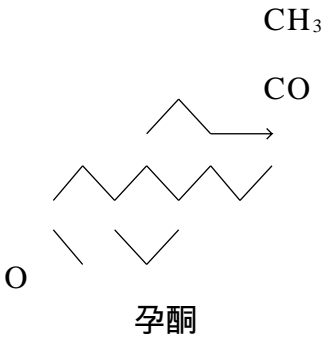
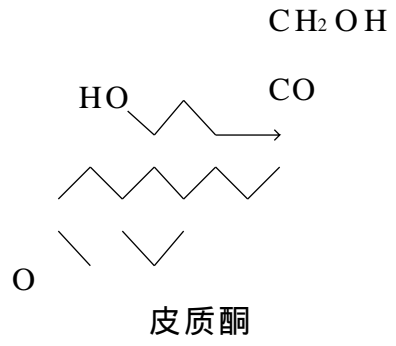
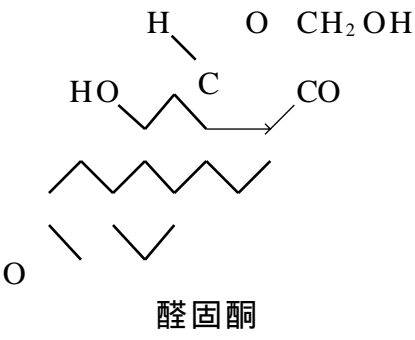
胆固醇是体内合成胆汁酸、维生素 D 和类固醇激素等的原料。

胆汁酸的结构特点是环上无双键, C_{17} 上的 R 基为含 5 个碳原子的侧链, 侧链末端为羧基。胆汁酸盐是胆汁的主要成分, 它对脂肪的消化、吸收和对胆汁中胆固醇保持溶解状态都起着重要作用。

类固醇激素可分为肾上腺皮质激素和性激素。前者具有以下特点: C_3 为酮基, 其与 C_{4-5} 之间的双键成共轭体系; C_{11} 为羟基, C_{17} 上的 R 基为含 2 个碳原



子的侧链(羟酮结构)。其具有升高血糖浓度的作用和促进肾脏保钠排钾、泌氢的作用。性激素可分为孕激素、雌激素和雄激素。孕激素结构与肾上腺皮质激素相似, 含 21 个碳原子。雌激素和雄激素则分别为含有 18 个和 19 个碳原子的类固醇。



第四章 蛋白质化学

一、概 述

(一) 蛋白质在生命过程中的重要性

蛋白质是生命的物质基础,它是构成生物体的基本成分,并具有多种生物学功能,如塑造、更新和修补作用;参与多种重要生理功能(包括催化调节作用、转运和贮存作用、运动和支持作用、免疫和保护作用、生长和繁殖作用等);氧化供能(每克蛋白质在体内完全氧化分解时,将产生能量 17.2 kJ)

(二) 蛋白质分类

蛋白质在体内种类甚多,约有 10^5 种。常可按形状(球状或纤维状)、溶解度(水溶性、不溶性、醇溶性)和组成成分(单纯蛋白质或缀合蛋白质)进行分类。缀合蛋白质因其结合成分不同有糖蛋白(含糖)、脂蛋白(含脂类)、核蛋白(含核酸)、色蛋白(含色素)、磷蛋白(含磷酸)和金属蛋白(含金属离子)。

二、蛋白质的分子组成

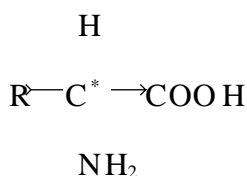
(一) 蛋白质的元素组成

自然界中蛋白质种类繁多,有单纯蛋白质和缀合

蛋白质。但它们含有的基本元素是 C、H、O、N。其中 N 元素在各种蛋白质中含量较接近,约占 16%。故通常可测定某营养物的含氮量乘以 6.25〔即 $100/16$ 〕,即为其蛋白质含量。

(二) 蛋白质的基本组成单位——氨基酸

蛋白质的基本单位是氨基酸,由基因编码合成蛋白质的氨基酸有 20 种,称标准氨基酸,均为 L- -氨基酸(除 -甘氨酸外,因其 R 基为氢原子,不含手性碳原子)。



氨基酸通式

由于其 R 基的结构和极性不同,按它们在水溶液中侧链解离状态,可分为中性、酸性和碱性氨基酸。酸性氨基酸有谷氨酸和天冬氨酸;碱性氨基酸有精氨酸、赖氨酸和组氨酸;其他 15 个氨基酸为中性氨基酸。中性氨基酸除带有二氨基和二羧基的谷氨酰胺和天冬酰胺外,一般都只含有一个氨基和一个羧基。在这些中性氨基酸中,R 基团有极性,具亲水性的是丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸和酪氨酸。R 基团无极性,具疏水性的则是甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸和甲硫氨酸。一些特殊氨基酸如胱氨酸、羟脯氨酸、碘代酪氨酸都由其相应的氨基酸衍生而来。氨基酸除参与蛋白质组成外,还可参与其他生物分子组成,或其本身就具有生物学活性。

由于氨基酸在 碳原子上连有一个羧基和一个氨基,属两性电解质。在水溶液中,既有带正电荷的 NH_3^+ ,又有带负电荷的 COO^- ,并受溶液 pH 的影响。当 pH 调至使其正、负电荷相等时,则该溶液的 pH 称为该氨基酸的等电点(pI)。一般氨基酸都能与茚三酮产生颜色反应。芳香族氨基酸在 280 nm 波长处有一特征性吸收峰。

(三) 肽键和肽

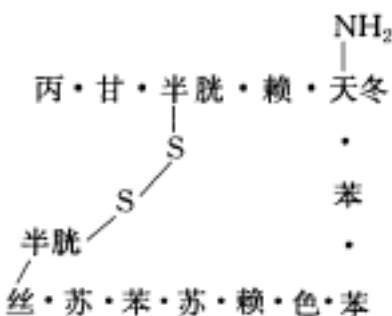
氨基酸之间可互相连接,脱水缩合成肽。此化学键称肽键,化合物称肽类化合物。由两个氨基酸连接的称二肽,多个氨基酸连接的称为多肽。肽链中的氨基酸则称为氨基酸残基。多肽链有两端,游离的 α -氨基端称氨基末端(简称 N 端,在书写时,常在肽链左侧写上“H”表示);游离的 α -羧基端称羧基末端(简称 C 端,在书写时,常在肽链右侧写“OH”表示)。

(四) 体内某些重要的活性肽

1. 神经激素 是由神经分泌细胞中合成的激素。目前了解较多的是下丘脑激素,神经激素的名称、作用和结构见表 1-1。

随着肽类化合物的微量分离、纯化、结构测定和人工合成等技术的改进,一些具有重要生理功能的肽类化合物不断得到发现。例如起镇痛作用的 P 物质和内啡肽,调节消化功能的胃肠道激素,导致血压升高的血管紧张肽以及扩张血管和致痛的激肽等。

表 1-1 神经激素的名称、作用及结构表

激 素 名 称	作 用	结 构
促甲状腺激素释放激素(TRH)	促进释放促甲状腺素	焦谷·组·脯酰胺
生长激素释放激素(GHRH)	促进释放生长素	缬·组·亮·丝·丙·谷· 谷·赖·谷·丙 NH ₂
促黄体素释放激素(LRH)	促进释放促黄体素与促卵泡素	焦谷·组·色·丝·酪· 甘·亮·精·脯·甘—NH ₂
促黑素释放激素(MRH)	促进释放促黑色素细胞素	半胱·酪·异亮·谷·天冬 NH ₂ 酰胺
促乳素释放激素(PRH)	促进释放催乳素	
促肾上腺皮质释放激素(CRH)	促进释放促肾上腺皮质素	
生长素抑制素(GHIH)	抑制释放生长素	
促黑素抑制素(MIH)	抑制释放促黑色素细胞素	MIH 脯·亮·甘酰胺 MIH 脯·组·苯·精· 甘酰胺
促乳素抑制素(PIH)	抑制释放催乳素	

2. 神经肽 是一类低分子量的单链肽,新的突触性物质。它们广泛分布于中枢神经系统,至今已有数十种,如 P 物质和内啡肽。前者主要分布于脊髓背根

和背角的背侧部分,是传入神经纤维的兴奋性递质,传导痛觉信息;后者又有甲硫脑啡肽、亮脑啡肽、脑新肽、内啡肽、 δ -内啡肽、 κ -内啡肽等之分,它们具有镇痛作用。

3. 胃肠道激素 是一类由胃肠道黏膜上皮内散在的分泌细胞产生的多肽类激素,在食物刺激下,调节消化腺的分泌。

4. 血管紧张肽 有血管紧张肽 I、II 和 III 三种。血管紧张肽 I 有活性,主要促进肾上腺球状带分泌醛固酮,引起水钠潴留,导致血压升高。

5. 激肽 由多种组织释放,属于组织激素,是一类强烈的血管扩张剂和致痛物。

三、蛋白质的分子结构

蛋白质是个高分子化合物,它不仅具有多肽链的基本结构,而且还具有一定的三维空间结构。一般按其分子复杂程度分为四级。

(一) 一级结构——基本结构

一级结构是指蛋白质分子中氨基酸残基的排列顺序。共价键肽键是一级结构的主键。它又是二、三、四级空间结构的基础。

(二) 空间结构(二、三、四级结构)

多肽链通过肽键平面两侧单键的旋转,形成氢键,折叠、盘曲成 α -螺旋、 β -折叠、 γ -转角及无规则卷曲,称为二级结构;二级结构往往受侧链和各主链构象单

元间的相互作用,进一步卷曲、折叠,由各种副键(包括盐键、酯键、疏水键、二硫键等)固定为球状或纤维状结构,称为三级结构。由两条以上独立的具有三级结构的多肽链(即亚基),以非共价键相互结合则为四级结构。

四、蛋白质的理化性质

蛋白质是由氨基酸组成的多肽链,因而它除了具有氨基酸的紫外吸收特征、呈色反应和兼(两)性离子性质外,还具有其特殊的双缩脲反应和高分子亲水胶体的性质。故可利用超速离心测分子量,透析法纯化蛋白质。在水溶液中蛋白质颗粒具有电荷和水化膜两个稳定因素。利用其所带电荷性质和数量,可进行电泳分离。用化学方法如中性盐、乙醇、重金属盐和沉淀生物碱试剂等,均可除去蛋白质水溶液的稳定因素而沉淀。后三者常可进一步破坏蛋白质的氢键,使其有序的空间结构紊乱,从而失去其原有理化性质和生物活性,称为蛋白质变性。除化学因素外,加热、高压、紫外线、X射线和超声波等物理因素也可引起蛋白质变性。利用变性原理,在医学上可达到消毒灭菌的目的。

五、蛋白质的结构与功能关系

(一) 一级结构与功能关系

由较短肽链组成的蛋白质一级结构,其中氨基酸残基不同,其生物功能就不同。例如加压素和催产素

都是垂体后叶分泌的九肽激素,它们之间仅在分子中有两个氨基酸残基的差异,其作用就不同。在由较长肽链组成的蛋白质一级结构中,其中“关键”部分结构相同,其功能也相同,如不同种属的促肾上腺皮质激素其 N 端 1~24 个氨基酸残基相同,第 25~39 个氨基酸残基可任意切除或改变,切除或改变这些氨基酸残基后,此激素仍有全部活性。

(二) 空间结构与功能关系

蛋白质的空间结构(构象)是其生物活性的基础,其空间结构改变,其功能活性也随之改变。在体内,蛋白质可因与其他分子(称配体)结合而在一定程度上改变构象,从而影响物质代谢的调控及其他生物学功能,如酶原激活、别构调节、血红蛋白的气体运输等。

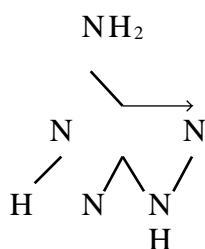
第五章 核 酸 化 学

一、概 述

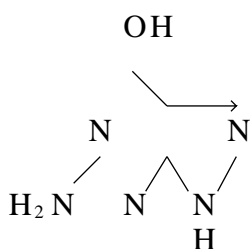
生物体含有两类核酸,即脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)。后者根据其分子结构和功能不同,又可分为核糖体 RNA(rRNA)、信使 RNA(mRNA)和转移 RNA(tRNA)三种。它们是一类携带遗传信息(DNA)和指导蛋白质合成(RNA)的生物大分子化合物。现已证明,核酸参与并控制蛋白质的生物合成,而蛋白质(酶)又控制核酸的代谢。两种大分子物质相辅相成,自动调节,构成生命活动的物质基础。某些 RNA 也具有催化活性,称为核酶。

二、核酸的分子组成

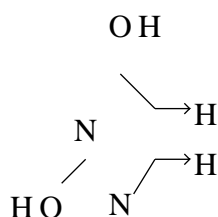
核酸经逐步水解,最后得到的产物是磷酸、碱基和戊糖。碱基可分嘌呤碱(腺嘌呤和鸟嘌呤)和嘧啶碱(尿嘧啶、胞嘧啶和胸嘧啶);戊糖可分为核糖和 2-脱氧核糖。



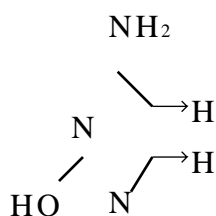
腺嘌呤(A)



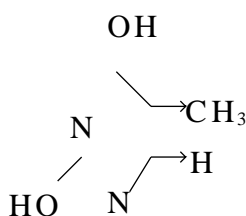
鸟嘌呤(G)



尿嘧啶(U)



胞嘧啶 (C)



胸嘧啶 (T)

DNA 和 RNA 分别由 2-脱氧核糖和核糖与不完全相同的碱基组成核苷,前者含 A、G、C、T;后者含 A、G、U、C。有的还含有稀有碱基(多数为甲基衍生物)。核苷的戊糖羟基与磷酸通过磷酸酯键结合,即为核苷酸。多种核苷酸缩合成为核酸,所以核苷酸是核酸的基本结构单位。

三、核酸的分子结构

(一) 核酸分子中核苷酸之间连接的方式



简写式 pUpGpCpApG

或 pUGCAG

多核苷酸链的碱基顺序和共价结构

DNA 和 RNA 中的每个核苷酸的 3-OH 基和相邻核苷酸的 5-磷酸基相连,即形成 3,5-磷酸二酯键相连。如此生成的多核苷酸链一侧末端为 5 磷酸基,另一侧末端为 3 羟基。习惯上将

5 磷酸端作为多核苷酸“头”,写在左侧;将 3 羟基端作为“尾”,写在右侧。也可用简写。

(二) DNA 的分子结构

DNA 分子存在于细胞核内,其结构可分三级:一

级结构是指 DNA 分子中脱氧核糖核苷酸残基的排列顺序,即通过 3',5'-磷酸二酯键连接的多核苷酸。DNA 二级结构为双螺旋结构,由两条多核苷酸链互相平行,方向相反,碱基互补,围绕一共同的假定轴形成右手螺旋。互补碱基间以氢键构成 $A \rightleftharpoons T$ 、 $G \rightleftharpoons C$,位于内部,磷酸与脱氧核糖构成的亲水骨架则位于外侧。碱基间的氢键和堆砌力是二级结构的稳定因素。双螺旋结构进一步盘曲成环状或麻花状的超螺旋结构,即为 DNA 的三级结构。在真核生物更为复杂,不仅有大量重复序列,而且在结构基因内部插入无编码功能的碱基序列,称为内含子。它将具有编码的成熟 RNA 和蛋白质功能的 DNA 片段隔开。在染色质中,DNA 与五种组蛋白形成串珠状的核小体。

(三) RNA 的种类和分子结构

成熟的 RNA 存在于胞液内,主要分 mRNA、tRNA 和 rRNA。mRNA 的特点是种类多、总量少(约占细胞内总 RNA 的 10%)、半衰期短。大多数真核生物的 mRNA 在 5'端以 7-甲基鸟嘌呤核苷三磷酸为分子的起始结构,称“帽子结构”,3'端含有约 200 个腺苷酸的多聚 A 尾。它是将 DNA 的遗传信息以密码子的形式从细胞核带到核外核糖体,指导多肽链中氨基酸的排列顺序。tRNA 分子量较小,平均含 75 个核苷酸,稀有碱基约占 10%~20%,它借 3'端腺苷酸 G 位游离羟基与氨基酸结合;以反密码子辨认 mRNA 上的密码。rRNA 是胞内含量最多的 RNA,约占 70%~80%,常与多种蛋白质组成核糖体,是蛋白质合成的场所。核糖体由大、小两个亚基组成。原核生物大亚基

主要含 23s rRNA,小亚基含 16s rRNA;真核生物大亚基含 28s rRNA,小亚基含 18s rRNA。

RNA 的分子结构为单链分子,但自身可回折,在 A—U、C—G 之间形成氢键,从而构成茎-环三维空间结构,如 tRNA 的二级结构——三叶草结构,在此基础上,RNA 分子也可以再盘旋扭曲,形成三级结构。如 tRNA 的三叶草结构进一步盘曲成倒“L”形三级结构。

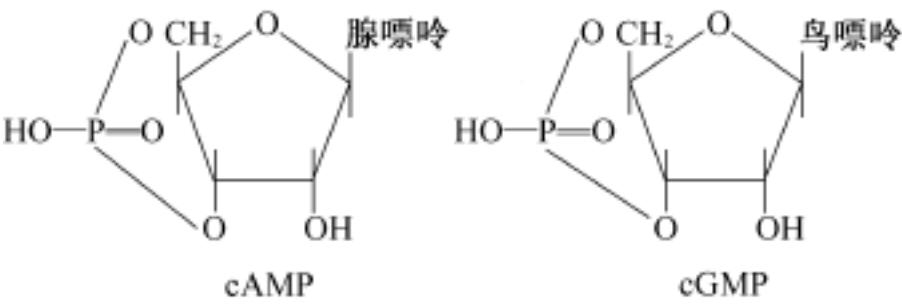
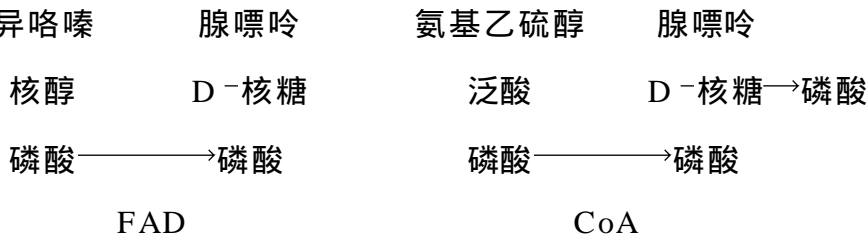
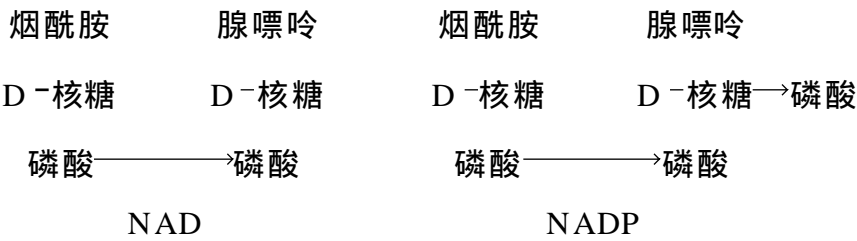
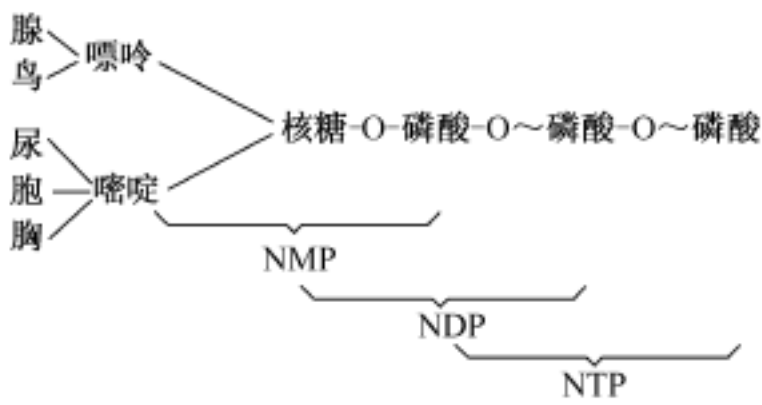
四、核酸的理化性质

核酸属两性化合物。其溶液粘度比较大。在引力场中有沉淀特性。在 260 nm 处有特殊吸收峰。在变性因素作用下,碱基对氢键断裂,由双螺旋结构转变为单链状态,称为核酸变性。通常由温度升高而引起的变性为热变性。一般为 $70 \sim 80^{\circ}\text{C}$,称为 T_m 。 T_m 常与 DNA 分子大小和 G—C 对的比例有关。在适宜条件下变性 DNA 还可自动恢复成天然的 DNA 结构,称为复性或退火。DNA 在变性过程中,常可观察到紫外吸收值增高和粘度下降。将不同来源的变性 DNA 单链或将变性后的 DNA 与 RNA 放在一起,可形成 DNA—DNA 或 DNA—RNA 杂化双分子,称为核酸分子杂交。

五、体内某些重要核苷酸 结构和生理功能

体内尚有一些不参与核酸组成的游离核苷酸。它

们可以分别组成各种核苷三磷酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、辅酶 A (CoA)、环腺苷酸(cAMP)和环鸟苷酸(cGMP)。



在这些物质中, ATP 供应能量; UTP、CTP、GTP

分别参与糖原、磷脂和蛋白质的合成; NAD、NADP、FAD、CoA 均作为各种酶的辅酶(基)参与各种中间代谢;cAMP 和 cGMP 则参与代谢的调控作用。

第六章 酶

一、酶的概述

(一) 酶的概念和分子结构

酶是细胞内合成的、具有催化作用的蛋白质。其可分为单纯酶和缀合酶。前者是完全由氨基酸组成的蛋白质;后者除氨基酸残基组成的酶蛋白外,还有一些由金属离子或低分子有机物(主要是 B 族维生素)组成的辅因子参与,两者结合成全酶,才有催化作用。根据辅因子与酶蛋白结合的牢固程度分为辅基和辅酶。前者用透析法不易分离,后者则可分离。缀合酶的酶蛋白决定其催化底物的特异性,辅因子在催化作用中,则是催化活性部位(中心)的成分,或是连接酶与底物的桥梁成分,或是承担转递电子、原子或基团的成分。酶是由胞外供应原料在胞内合成的,故当原料供应不足,或细胞功能低下时,酶的合成量就减少。不同细胞中酶的种类、数量等也不同。酶不仅以单体酶(一条多肽链组成)存在,而数量更多的酶是由几个,甚至几十个亚基(每个亚基为一条多肽链),以非共价键连接成多聚体而存在,称为寡聚酶。有的亚基相同,有的则不同。例如乳酸脱氢酶由 4 个两种不同类型的亚基组成的四聚体,形成五种乳酸脱氢酶同工酶。尽管其结构、理化性质乃至免疫性质都不相同,但其催化的反应相

同。在体内还存在几种不同功能的酶彼此嵌合形成复合物,所形成的复合物更利于化学反应进行,如丙酮酸脱氢酶系和脂肪酸合成酶系,又称多酶体系。

(二) 酶促反应特点

由酶催化的化学反应称为酶促反应。酶是生物催化剂,既有一般催化剂的共性,又有其不同的特点。主要特点是高效催化性和严格专一性。一般说酶促反应速度比非催化反应高 $10^8 \sim 10^{20}$ 倍,比一般催化剂高 $10^7 \sim 10^{13}$ 倍。严格专一性是对底物严格的选择性而言,通常可分为绝对专一性、相对专一性和立体异构专一性。绝对专一性是指一种酶只能作用于一种底物;相对专一性是指一种酶可作用于一类化合物或一类化学键。根据其对键两侧基团有否要求又可分为基团专一性和键专一性。立体异构专一性是指酶对底物的立体构型有一定要求,如 D 型和 L 型,顺式和反式,其只能作用于一种异构体。除此主要特点外,酶本身是蛋白质,需温和的环境维持酶的活性以及受调控因素的影响。

二、酶的催化机理

酶的高效率催化机理是由酶分子表面存在着由必需基团组成的与底物结合并将底物转化为产物的活性部位(中心)。它是由结合部位和催化部位组成的三维空间结构。该部位受底物诱导契合成中间产物(或称中心复合物),从而使底物浓度相对增加,作定向转移或化学键形变,降低反应能阈,加速反应达到平衡点。

但有些酶在胞内合成、贮存时,并无活性,称为酶原。当它经过其他因素激活,使其转化为有催化活性的酶(即活性部位形成或暴露过程),称为酶原致活。其在消化道对蛋白质的消化和血液凝固过程都有着重要的生理意义。

三、酶促反应动力学

酶促反应动力学主要研究各种因素对酶促反应的影响。包括酶的浓度、底物浓度、温度、酸碱度、抑制剂与激动剂。

通常酶的浓度与酶促反应速度成正比。底物浓度与酶促反应速度呈矩形双曲线关系。Michalis 和 Menten 按中间产物假说推导出一个方程式 $v = V[S]/K_m + [S]$, 其中 K_m 称米氏常数。它是反应速度 v 等于最大速度 V 的一半时的底物浓度 $[S]$, 是酶的特征常数。其单位是摩尔/升。它可反映酶的种类, 酶和底物的亲和力, 抑制剂和激活剂的存在, 并可据 K_m 值计算相对反应速度和加入底物的合理浓度。

酶促反应需要一定的温度和酸碱度(pH)。不同温度可影响酶的活性。酶活性最大又处于未变性状态时的环境温度称为最适温度。在最适温度以下, 随着温度升高, 酶促反应速度加快。在最适温度以上时, 虽因加温使活性分子增多, 但酶却开始变性而失活。人体内多数酶的最适温度是 $37 \sim 40$ 之间, 60 开始变性, 80 以上全部失活。由于酶分子上有许多极性基团, 在不同 pH 条件下可以有不同的解离状态, 酶只有在最佳解离状态时, 其与底物亲和力最大而活性表现

最强。故酶催化活性最大时的 pH 值称为最适 pH。多数酶的最适 pH 为 6.5 ~ 8。偏酸偏碱都能抑制酶的活性,甚至变性。酶的最适温度和最适 pH 都不是酶的特征常数,常可随条件变化而变化。

抑制剂是降低酶活性而不引起酶蛋白变性的物质。根据抑制剂与酶蛋白结合的牢固程度(是否可被透析)分为不可逆抑制剂与可逆抑制剂。前者以共价键与酶活性部位的必需基团结合而抑制,根据它们对基团的选择性不同,又可分为专一性和非专一性两类。如有机磷农药对胆碱酯酶的抑制,重金属离子对巯基酶抑制等均为专一性抑制作用。可逆性抑制是以非共价键的方式与酶或酶-底物(ES)复合物可逆性结合,从而使酶活性降低或丧失。其又可分为竞争性抑制、非竞争性抑制和反竞争性抑制三种。竞争性抑制剂往往与底物结构相似,与底物竞争酶的活性部位;非竞争性抑制剂与酶的非活性部位结合,并不影响底物与酶的活性部位结合,只是当酶与底物和抑制剂同时结合时,底物不能转变成产物;反竞争性抑制剂只能与酶-底物中间物结合而阻止产物形成。

激活剂是增强酶活性的物质。通常以无机离子为多见,如 Mg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Co^{2+} 、 Cl^{-} 等。它们与酶的辅因子不同,不能使无活性转变成活性。

四、酶的命名、分类和活性测定

酶的命名有习惯命名和国际系统命名。后者有一习惯名称和一国际系统名称。但通常以习惯名称为

主。它主要在作用底物名称和反应性质后加一“酶”字。有时也加上酶的来源,如胃蛋白酶、胰蛋白酶。

酶的分类按国际酶学委员会将其分为六大类:氧化还原酶类、转移酶类、水解酶类、裂合酶类、异构酶类和连接酶类。每大类又分亚类,每亚类又分亚亚类,最后加以编号,在分类序号前常冠以“EC”,表示酶学委员会的规定。

酶的活性常用某一条件下,单位时间内底物的减少或产物的增加量(初始阶段)来表示。在温度 25℃、最适 pH、最适底物浓度时,每分钟转化 1 μmol 底物所需酶量为 1 个酶活性单位。每毫克酶蛋白所具有的酶活性单位为酶的比活力。国际生化学会推荐开特(Katal)代替单位(Unit),其定义是:在特定系统中,每秒钟催化转变 1 mol 底物的酶量。1 单位等于 16.67 kkat。

五、酶与医学的关系

酶与医学关系密切,常因酶的缺陷、酶的活性降低或增强导致体内物质代谢紊乱而致病,故常可测定血清酶的活性或缺陷来协助疾病的诊断。如酪氨酸缺陷的白化病,肝功能障碍患者引起的凝血酶原——尿素合成酶、磷脂酰胆碱胆固醇酰基转移酶等活性降低,胰腺炎血清淀粉酶活性升高,还可利用同工酶酶谱的不同以判断不同脏器的疾患。酶也可作为药物进行治疗或作为试剂应用。

第七章 维 生 素

一、维生素概述

(一) 维生素的概念和特点

维生素是一类生物体对其需要量极微(通常以 mg 或 μg 计算)、主要靠外界食物供给的、维持正常细胞代谢不可缺少的低分子有机物。虽然其不是细胞组成成分,也不氧化分解释放能量,但它们通过参与多种不同的生理生化过程、大多数是某些酶的辅酶(或辅基)的组成成分,参与物质代谢的调节而发挥重要作用。

(二) 维生素的分类和命名

维生素因结构复杂、功能多样,一般按其溶解性质分为水溶性和脂溶性维生素两大类。前者包括维生素 C、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 PP、维生素 B₆、生物素、泛酸、维生素 B₁₂、叶酸和硫辛酸,在体内不能贮存,常作为酶的辅酶(辅基)成分;后者包括维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K,吸收时需脂肪和胆汁酸的协助,可贮存于肝中,其作用各异,摄入过多易引起中毒。

维生素的命名一般是按其发现的先后顺序用 A、B、C、D 等字母命名。随着研究深入,又按化学结构或生理功能的特征命名。如维生素 B₁ 又称硫胺素,也可

称抗脚气病维生素等。

(三) 引起维生素缺乏病的原因和维生素的毒副作用

维生素是人体不可缺少必须由外界食物供给的低分子有机物。一旦摄入不足,或吸收不良,或消耗过多,或因服用某些药物,或因体内某些缺陷造成体内维生素含量降低,导致功能障碍而生病,称为维生素缺乏病。维生素的毒副作用主要在脂溶性维生素 A 和维生素 D 摄入过量时可引起恶心呕吐等消化道症状和头痛、烦躁、倦怠等神经症状。但水溶性维生素 C 摄入过多也可引起结石。

二、水溶性维生素

水溶性维生素包括维生素 C 和 B 族维生素两部分。B 族维生素又包括维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 PP、维生素 B₆、生物素、泛酸、叶酸、维生素 B₁₂ 和硫辛酸。这类维生素的特点是易溶于水,体内贮存量极微,极易从尿中排泄。除维生素 B₁₂ 外,均可在植物中合成。在生物体内,大多数组成酶的辅酶或辅基,起着氧化还原作用或递氢作用。如维生素 B₁ 和硫辛酸为 - 酮酸脱氢酶系的辅酶成分,即 TPP 和氧化型、还原型硫辛酸。维生素 B₂ 为黄酶辅基的成分 (FMN 和 FAD); 维生素 PP 为不需氧脱氢酶的辅酶成分 (NAD 和 NADP); 维生素 B₆ 为氨基酸转氨酶和脱羧酶的辅酶成分 (磷酸吡哆醛和磷酸吡哆胺); 生物素为羧化酶的辅酶; 泛酸为酰基转移酶的辅酶成分 (HS-CoA); 维

生素 B₁₂ 和叶酸为一碳单位转移酶的辅酶。维生素 C 除参与胶原蛋白合成、胆固醇转化和芳香族氨基酸代谢等羟化酶反应外,还参与氧化还原反应如造血、抗体生成、抗自由基损伤。也可阻止亚硝酸合成,有防癌和抗病毒等作用。当它们缺乏时常会引起各种物质代谢异常而致病。如维生素 B₁ 缺乏引起脚气病;维生素 B₂ 缺乏引起口角糜烂、口腔溃疡;维生素 PP 缺乏引起癞皮病;维生素 B₁₂ 和叶酸缺乏引起巨幼红细胞性贫血;维生素 C 缺乏引起坏血病等。

三、脂溶性维生素

脂溶性维生素包括维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 等。不溶于水,易溶于脂肪及有机溶剂。在食物中常与脂类食物共存,其在小肠吸收也与脂类吸收密切相关,需要胆汁酸的协助。吸收后与血液中脂蛋白或某些特殊蛋白(如前清蛋白等)结合后运输。它们在体内各有其特殊的不同的生理功能。如维生素 A 具有抗夜盲、维持上皮正常发育、促进幼儿生长发育的作用;维生素 D 促进血钙、血磷升高,促进成骨作用,故有抗佝偻病效能;维生素 E 具有抗氧化和抗不育作用;维生素 K 有凝血作用。肝脏对脂溶性维生素有一定的贮存量,如摄入过量维生素会引起中毒。

第八章 生物氧化

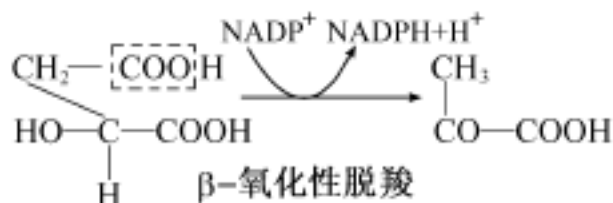
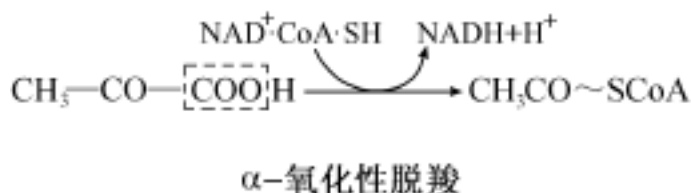
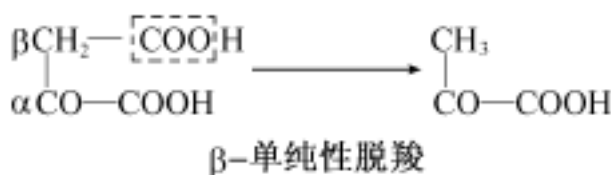
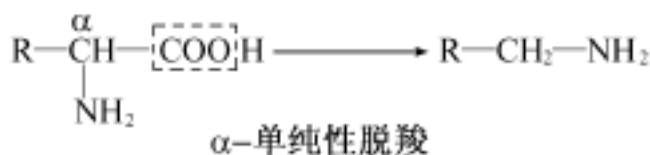
一、生物氧化的概念、特点和方式

(一) 生物氧化的概念和特点

生物氧化是营养物(糖、脂类、蛋白质)在活细胞内氧化分解,最终生成 CO_2 和 H_2O ,并释放能量的过程。它是生命活动能量的来源。由于这种摄取氧,排出 CO_2 过程在细胞内进行,故又称细胞呼吸或组织呼吸。其特点是: 该反应是在近中性和约 37 的水溶液中逐步进行的酶促反应; CO_2 不是碳和氧直接结合生成的,而是通过有机酸脱羧反应生成的; H_2O 也不是氢和氧直接结合生成的,而是底物脱下的氢经过一系列递氢体系传递,最后与氧结合生成水; 能量的释放是逐步的、少量多次的,部分维持体温,部分被 ADP 截取生成 ATP,供生物体利用。

(二) 生物氧化方式

1. 生物氧化中 CO_2 的生成 生物组织细胞内 CO_2 生成主要是有机酸的脱羧反应。根据羧基所连接的位置不同,可分为 脱羧和 脱羧两类。根据其脱羧反应中是否伴有氧化反应(即脱氢),每类又可分为单纯性脱羧基反应和氧化性脱羧基反应。



2. 生物氧化中物质的氧化方式 生物氧化中物质的氧化方式包括加氧、脱氢和失电子,与化学上的氧化还原概念是一致的。值得注意的是体内的氧化还原过程更为复杂,需要递氢体或递电子体反复接受和传递氢原子或电子。

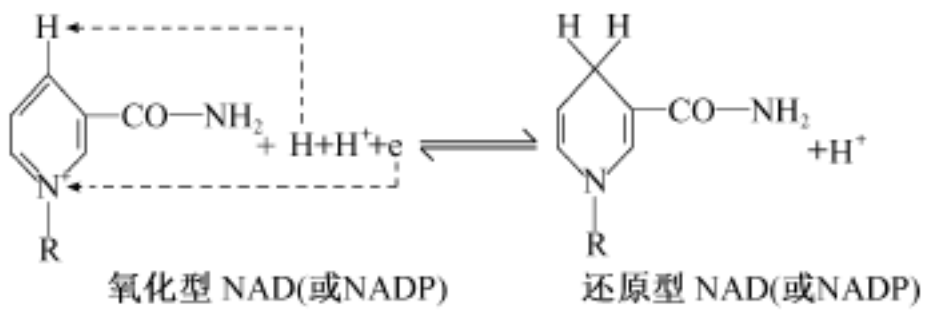
二、呼 吸 链

(一) 呼吸链的组成

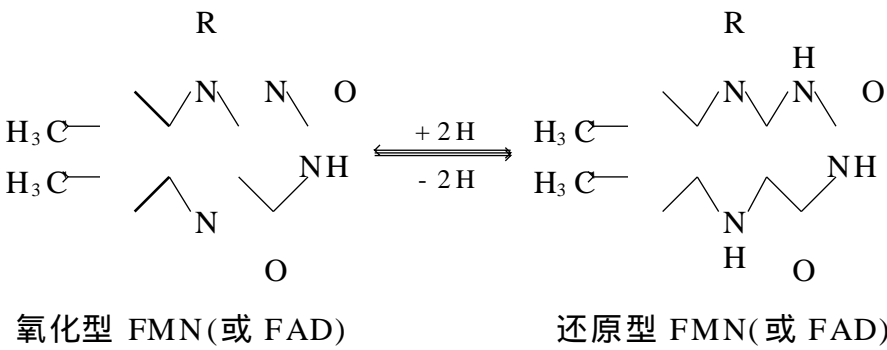
呼吸链是存在于线粒体内膜上一组起着递氢体或递电子体的排列有序的酶与辅酶,它们能将底物脱下的氢,通过链式反应依次传递,最后激活氧成氧离子,与氢离子结合成水,同时释放能量生成 ATP。其组成

成分包括烟酰胺脱氢酶类、黄素酶类、铁硫蛋白、泛醌(辅酶 Q)和细胞色素等。

1. 烟酰胺脱氢酶类 脱氢酶是催化底物脱氢的一类酶。脱氢酶虽多,但其辅酶多数是相同的,常有 NAD^+ 和 NADP^+ 两种,均含有维生素 PP。在生理条件下,其吡啶氮为五价,能可逆地接受电子而成三价氮,且对侧碳原子可加氢还原。



2. 黄素酶类 黄素酶类种类也很多,但辅基只有两种,即 FMN 和 FAD。它们都含有维生素 B_2 。FMN 是 NADH 脱氢酶的辅基, FAD 则是琥珀酸脱氢酶、脂酰 CoA 脱氢酶和 α -甘油磷酸脱氢酶等的辅基。其递氢过程是通过辅基中的异咯嗪进行的。



呼吸链中的黄素酶类不能以氧作为受氢体,只能以某些辅酶作为受氢体。另一些黄素酶可与氧直接反应生成过氧化氢,称为需氧脱氢酶。

3. 铁硫蛋白 它是分子量较小的蛋白质,因其分子中含有非血红素铁和对酸不稳定的硫而得名。通常简写为 Fe-S 。其常与递氢体或递电子体结合成复合物而传递电子,传递电子的反应中心称为铁硫中心,主要有 Fe_2S_2 和 Fe_4S_4 两种形式。

4. 泛醌 因广泛存在于生物界而称之。泛醌以 1,4 苯醌为传递电子和 H^+ 的反应中心。在人体,其 C_6 上带有 10 个异戊-2-烯侧链,可写成泛醌₁₀。在呼吸链中,泛醌接受氢后,将质子释入介质中,而将电子传递给细胞色素。

5. 细胞色素 细胞色素是一类以铁卟啉为辅基的缀合蛋白。按吸收光谱可将其分为 a、b、c 三组。各组又可分亚类,如 a 、 a_3 , b 、 b_1 等。它们均通过 $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} + e$ 而作为单电子传递体。细胞色素 a 与 a_3 不易分离,并将电子传递给氧,所以也称细胞色素氧化酶。

(二) 呼吸链传递体的排列顺序

呼吸链是典型的多酶氧化还原体系。它的排列顺序是通过氧化还原电位测定、特异吸收光谱的改变、线粒体复合物的分离以及电子传递链抑制剂的应用,证明呼吸链的排列顺序有两种形式:一种是 NADH 呼吸链,另一种是琥珀酸呼吸链。前者的排列顺序是: $\text{NADH} \rightarrow \text{FMN}(\text{Fe-S}) \rightarrow \text{泛醌} \rightarrow \text{Cytb} \rightarrow \text{Cytc}_1 \rightarrow \text{Cytc} \rightarrow \text{Cytaa}_3 \rightarrow \text{O}_2$; 后者的排列顺序是: $\text{FAD} \cdot 2\text{H}(\text{Fe-S}) \rightarrow \text{泛醌} \rightarrow \text{Cytb} \rightarrow \text{Cytc}_1 \rightarrow \text{Cytc} \rightarrow \text{Cytaa}_3 \rightarrow \text{O}_2$ 。可见,泛醌以后的传递过程是相同的。

(三) 胞液中 NADH 和 NADPH 的氧化

$\text{NADPH} + \text{H}^+$ 大多数在胞液中生成,除参与合成

代谢外,可将氢转移给 NAD 生成 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 。胞液内 $\text{NADH} + \text{H}^+$ 则有两种方式进入线粒体内参与线粒体呼吸链进行氧化。一种方式是 NADH 将氢传递给二羟丙酮磷酸生成 β -甘油磷酸穿入线粒体再将氢传递给 FAD 生成 $\text{FAD} \cdot 2\text{H}$, 参与琥珀酸呼吸链; 二羟基丙酮又可穿出线粒体膜进入胞液再次接受氢称为 β -甘油磷酸循环穿梭作用; 另一种是 NADH 将氢传递给草酰乙酸生成苹果酸进入线粒体, 后者再将氢传递给 NAD 生成 NADH , 参与 NADH 呼吸链, 草酰乙酸又可转变成天冬氨酸穿出线粒体膜进入胞液, 释出 NH_3 后又生成草酰乙酸; 后者再次接受 NADH 的氢, 称为苹果酸天冬氨酸循环穿梭作用。

三、生物氧化与能量代谢

(一) 高能化合物的种类与高能磷酸化合物的生成

高能化合物的高能键常以“ \sim ”表示。体内高能化合物的种类主要有: 高能焦磷酸酯(如 $\text{AMP} \sim \text{P} \sim \text{P}$)、胍基磷酸(如肌酸磷酸)、酰基磷酸酯(如甘油酸-1,3-二磷酸)、烯醇磷酸酯(如烯醇丙酮酸磷酸)和高能硫代酯(如乙酰辅酶 A)等五种类型。在能量代谢中, ATP 是最关键性的高能化合物, 是生命活动中直接供能者。它可通过底物水平磷酸化和氧化磷酸化生成。底物水平磷酸化是指底物在脱氢或脱水过程中, 底物分子内部能量重排, 集中于磷酸键上生成, 然后转移给 ADP 生成 ATP 。氧化磷酸化是通过底物氧化分解, 经呼吸链生成水的过程中, 逐步释放的能量被 ADP 截取生成

ATP(常以 P/O 值来表示,即消耗 1 mol 氧原子所消耗无机磷摩尔数)。这种物质氧化与 ADP 磷酸化相偶联称为氧化磷酸化。若 2H 经 NADH 呼吸链可产生 3 分子 ATP($\text{ADP} + \text{P}_i \rightarrow \text{ATP}$),若经琥珀酸呼吸链则生成 2 分子 ATP。氧化磷酸化可受 ADP/ATP、甲状腺素和某些抑制剂的影响。如细胞色素 aa_3 可被 CO 、 CN^- 等抑制。2,4-二硝基苯酚可不影响物质氧化但不生成 ATP,称为解偶联剂。

(二) 高能磷酸键的转移、贮存和利用

体内生成的 ATP 是能量的直接来源,它可以转移给相应的 GDP、CDP 或 UDP 生成 GTP、CTP 或 UTP。如 ATP 含量过多,也可转移给肌酸生成肌酸磷酸把高能磷酸键贮存起来,需要能量时,再可逆地转移给 ADP 生成 ATP。后者又可进一步转化为机械能(肌肉收缩)、化学能(合成代谢)、渗透能(吸收、分泌)、电能(神经传导、生物电)和热能(体温)等。

四、其他氧化体系

在线粒体外,如微粒体和过氧化物酶体还存在其他的氧化过程,但并不产生 ATP。如微粒体中的羟化酶,又称混合功能氧化酶,催化 $\text{RH} + \text{O}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{ROH} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$,主要作用于类固醇激素的生成及药物、毒物的生物转化。过氧化物酶体除含有多种需氧脱氢酶直接生成过氧化氢外,还有分解过氧化氢的酶称为过氧化氢酶。另一种是伴有氧化物产

生的酶,称过氧化物酶。还有在胞液中的 Cu - Zn - SOD 和线粒体中的 Mn - SOD, 均能催化 $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$, 是体内抗自由基的主要酶。

第九章 糖 代 谢

一、糖的消化吸收

食物中糖类主要是淀粉及少量糖原、麦芽糖、蔗糖、乳糖等。它们主要在小肠各种酶的作用下水解成单糖,如淀粉、糖原除少量被唾液淀粉酶水解外,主要在小肠中被 α -淀粉酶和 α -糊精酶水解成葡萄糖而吸收;麦芽糖、乳糖和蔗糖各被麦芽糖酶、乳糖酶、蔗糖酶水解成葡萄糖、半乳糖和果糖等而被小肠黏膜细胞吸收入血,被运到各组织细胞进行氧化分解或合成糖原。其吸收速度以 D-半乳糖和 D-葡萄糖吸收最快。吸收方式除单纯扩散、被动转运外,主要是以有载体蛋白参加的、耗能的逆浓度梯度的主动吸收。

二、糖的氧化分解

糖在体内主要以葡萄糖为中心进行代谢。其主要途径有四:糖的无氧分解(糖酵解)、糖的有氧分解、戊糖磷酸途径和糖醛酸途径。

(一) 糖的无氧分解(糖酵解)途径

糖的无氧分解是指葡萄糖在胞液中缺氧情况下生成乳酸的过程,并伴有少量(2 或 3 分子 ATP)能量的产生。全过程可分成四个阶段: 葡萄糖转变成果

糖-1,6-二磷酸,这一过程消耗 2 分子 ATP; 果糖-1,6-二磷酸在醛缩酶催化下分裂为 1 分子二羟基丙酮磷酸和 1 分子甘油醛-3-磷酸,两者可互变; 甘油醛-3-磷酸经脱去 1 对氢、2 次底物水平磷酸化(生成 2 分子 ATP)后生成丙酮酸; 丙酮酸接受第三阶段脱下的一对氢,生成乳酸(在发酵时丙酮酸先脱羧基生成乙醛后再还原成乙醇,故糖的无氧分解又有糖酵解之称)。此过程中的关键酶是己糖激酶、果糖磷酸激酶和丙酮酸激酶。因为它们是限速、不可逆的单方向酶。糖无氧分解的生理意义是: 为骨骼肌剧烈运动时的一种主要供能方式; 为某些组织细胞如成熟红细胞、皮肤、睾丸、视网膜等的主要供能方式。

(二) 糖的有氧氧化

葡萄糖(或糖原)在有氧情况下,在胞液中氧化分解为丙酮酸,后者进入线粒体,彻底氧化成 CO_2 和水,并释放出大量能量的过程。其全过程可分三个阶段:

葡萄糖(或糖原)在胞液中生成丙酮酸,是与糖的无氧分解过程相同的; 丙酮酸进入线粒体经丙酮酸脱氢酶系(此酶系由丙酮酸脱氢酶、硫辛酸乙酰移换酶、二氢硫辛酸脱氢酶 3 个酶和 TPP、硫辛酸、 HSCoA 、 FAD 、 NAD 5 个辅酶组成的不可逆的多酶体系)催化脱氢生成乙酰 CoA ; 乙酰 CoA 在线粒体内与草酰乙酸缩合成柠檬酸进入三羧酸循环(又称柠檬酸循环或 Krebs 循环),经过异柠檬酸、 α -酮(基)戊二酸生成琥珀酸脱去 2 分子 CO_2 和 2 对氢,并 1 次底物水平磷酸化,生成 1 分子 GTP(相当于 1 分子 ATP);然后,琥珀酸脱氢(参与琥珀酸呼吸链)、加水、再脱氢,又生成了

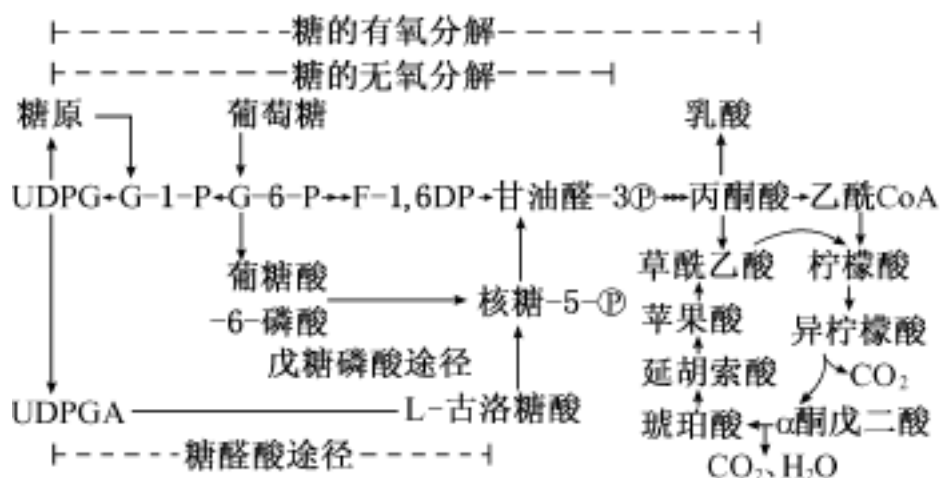
草酰乙酸,可再次与乙酰 CoA 缩合进行循环。因此,三羧酸循环是乙酰 CoA 彻底氧化分解的循环。在三羧酸循环中共脱去 4 对氢和 2 分子 CO_2 ,前者参加呼吸链生成水,共产生 12 分子 ATP。可见此循环是产能的主要场所,也是糖与脂类和氨基酸代谢相互联系和沟通的环节。糖的有氧氧化整个过程,1 分子葡萄糖生成 2 分子丙糖磷酸,后者在胞液内进行 1 次脱氢,在线粒体内进行 5 次脱氢,它们分别与 O_2 结合成水,并释放 3 分子 CO_2 ,共生成 36 分子或 38 分子 ATP。其关键酶为柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶和 α -酮(基)戊二酸脱氢酶。其生理意义是体内供能的最主要来源。

(三) 戊糖磷酸途径(己糖磷酸旁路)

葡萄糖磷酸化成葡糖-6-磷酸后,在葡糖-6-磷酸脱氢酶(关键酶)催化下开始进行一系列反应,可不经线粒体三羧酸循环供能。其主要生理意义是产生大量的 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 可作为供氢体参与脂肪酸、胆固醇等重要化合物的合成,保护—SH 基处于还原状态,参与药物的生物转化等。另一产物核糖-5-磷酸为核酸合成的原料。

(四) 糖醛酸途径

糖醛酸途径是指葡萄糖经葡糖醛酸衍生物转变为戊酮糖-5-磷酸的代谢途径可提供核糖磷酸。它的另一重要中间产物葡糖醛酸可转化为 UDP-葡糖醛酸参与粘多糖的组成,又可与多种代谢物(如胆红素等)、药物和毒物结合促进其排泄。



糖的四条分解途径相互关系

三、糖原的合成与分解和糖异生作用

(一) 糖原的合成与分解

糖原是体内糖的贮存形式。进食后血糖升高, 糖原合成加强, 由葡萄糖 $\xrightarrow[\text{己糖激酶}]{\text{ATP} \rightarrow \text{ADP}}$ 葡糖-6-磷酸 $\xrightarrow{\text{变位酶}}$ 葡糖-1-磷酸 $\xrightarrow[\text{UDPG焦磷酸化酶}]{\text{UDP} \rightarrow \text{PPi}}$ UDP-葡糖 $\xrightarrow[\text{分支酶}]{\text{糖原合成酶}}$ 糖原, 贮存于肝和肌肉组织; 不进食血糖下降, 则糖原分解加强, 由糖原 $\xrightarrow[\text{脱支酶}]{\text{磷酸化酶}}$ 葡糖-1-磷酸 $\xrightarrow{\text{变位酶}}$ 葡糖-6-磷酸 $\xrightarrow{\text{葡糖-6-磷酸酶}}$ 葡萄糖, 补充血糖。其合成的关键酶是糖原合成酶, 分解的关键酶是磷酸化酶。糖原的合成和分解的生理意义是维持血糖的相对恒定。

(二) 糖(原)异生作用

由乳酸、丙酮酸、甘油和某些氨基酸等非糖物质转变成糖(或糖原),称为糖(糖原)异生作用。糖异生作用基本上循糖的无氧分解逆过程进行。其中丙酮酸激酶、果糖磷酸激酶和己糖激酶分别被丙酮酸羧化酶与烯醇丙酮酸磷酸羧激酶、果糖二磷酸酶和葡糖-6-磷酸酶等关键酶所代替。催化丙酮酸生成烯醇丙酮酸磷酸的途径,称为丙酮酸羧化支路,是耗能的过程。后两个反应是由两个不同的酶催化两个底物互变的循环,又称底物循环。糖异生的生理意义: 在饥饿状态下维持血糖恒定; 重新利用乳酸(乳酸循环, Cori 循环),防止肌肉中乳酸堆积及酸中毒; 有利于氨基酸的分解代谢。

四、其他单糖的代谢

由消化道吸收进入体内的糖,除葡萄糖外,还有少量其他己糖,如果糖、半乳糖、甘露糖等,它们吸收后也可磷酸化,磷酸化后进入糖酵解途径,降解产能生成 CO_2 和水,或转变成葡萄糖,合成糖原。

五、血 糖

(一) 血糖的来源和去路

健康人空腹血糖水平正常值为 $(4.44 \sim 6.67) \text{ mmol/L}$ ($80 \sim 120 \text{ mg/dl}$),处于动态平衡状态。其主要依赖血

糖来源和去路的平衡。血糖的来源主要是食物通过消化吸收、肝糖原分解、非糖物质异生和其他单糖转化；去路是通过氧化分解、合成糖原、转变为非糖物质和其他单糖。

（二）血糖的调节

血糖水平受到肾糖阈、肝糖原合成和分解、神经与激素和血糖自身调节等多种因素的影响。胰岛素是唯一降血糖的激素，它能使血糖进入胞内，促进糖原合成、糖的分解、转变成脂肪、抑制糖异生等。胰高血糖素、肾上腺素、肾上腺皮质激素、生长素和甲状腺素等均使血糖升高。它们均通过糖原的合成和分解以及糖异生作用来调节。

六、糖代谢障碍与 糖耐量试验

（一）糖代谢紊乱

由于某些生理或病理原因，使血糖的来源和去路失去正常状态下的动态平衡，出现低血糖或高血糖。低血糖空腹血糖浓度常低于 3.33 mmol/L 。因脑细胞的能量完全由糖供给，对血糖浓度极敏感，低血糖时，患者常出现头晕、心悸、出冷汗等症状。高血糖指血糖浓度空腹超过 7.22 mmol/L ，其有生理性糖尿与病理性糖尿之别，生理性糖尿常有精神性糖尿、营养性糖尿、妊娠性糖尿等；病理性糖尿病通常由胰岛素分泌功能障碍或细胞膜上胰岛素受体减少或亲和力降低所

致,常出现高血糖、糖尿。临床表现为吃多、饮多、尿多、体重下降,严重时会出现酮血症、酸中毒等。

(二) 糖耐量试验

糖耐量试验是临床上测量人体处理所给予葡萄糖能力的常用方法。糖尿病患者往往耐糖能力降低。此法也可协助判断生理性和病理性糖尿。

(三) 糖原累积病

糖原累积病是由于与糖原代谢直接或间接有关的酶缺陷所引起的,以糖原结构改变或数量增加而在组织内堆积为特征的一类遗传性疾病。

第十章 脂 类 代 谢

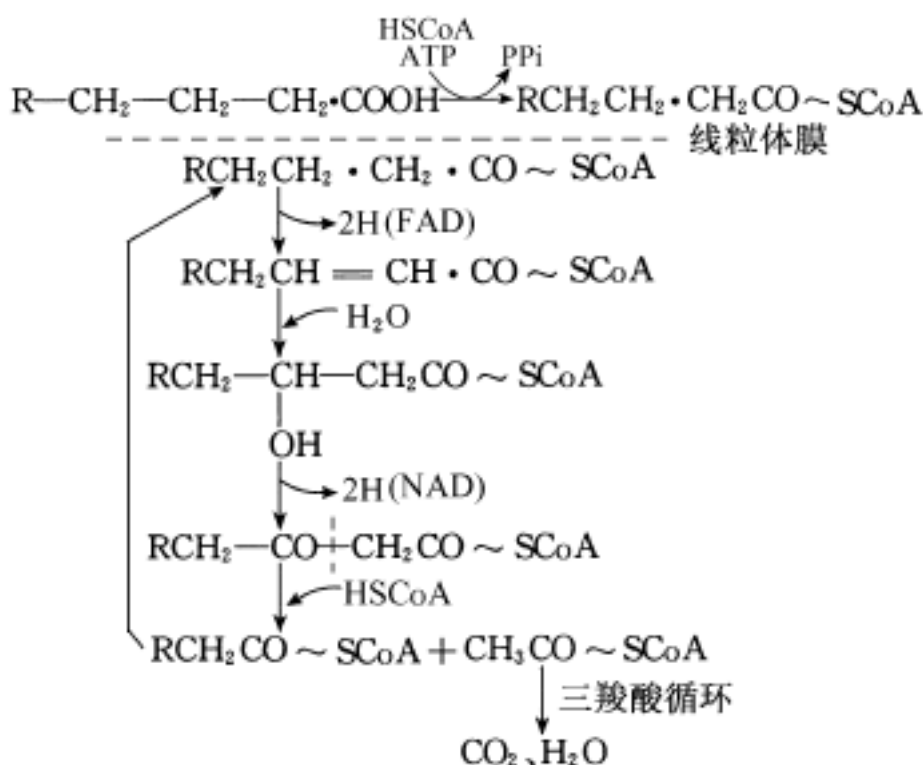
一、脂类的消化、吸收 和分布

脂类消化的部位主要在小肠,因小肠具有胰腺分泌的消化脂类的各种酶,又有适宜的 pH,胆汁酸的乳化和共脂酶的协助。脂类的消化产物有脂肪酸、单酰甘油、胆固醇及溶血磷脂等,它们可与胆汁酸盐、磷脂等组成微团,并以此复合物被吸收。其吸收部位在十二指肠下段和空肠上段。吸收的脂类绝大部分在小肠黏膜,再合成三酰甘油、磷脂和胆固醇酯。进而会同载脂蛋白 B₄₈、A 等组装成乳糜微粒(CM)。后者经淋巴系统入大循环。此外大部分磷脂、甘油和少量短链脂肪酸吸收后直接由肠黏膜经肠毛细血管到门静脉。三酰甘油作为贮能物质分布在皮下、腹腔的大网膜、肠系膜等脂肪组织中,这些脂肪组织称为脂库。脂库内的三酰甘油不断地合成(脂肪贮存)和分解(脂肪动员),保持着动态平衡。因其常受条件变化而改变,又称可变脂。类脂(磷脂和胆固醇等)分布于各组织细胞,是构成生物膜的基本成分,受外界影响极小,故又称基本脂或固定脂。

二、三酰甘油的中间代谢

(一) 分解代谢

脂肪组织中贮存的三酰甘油经激素敏感性脂肪酶的催化,分解为甘油和脂肪酸,或脂蛋白 CM、VLDL,在脂蛋白酶催化下,释放出甘油和脂肪酸。脂肪酸在血液中与清蛋白结合而运输,甘油可直接进入细胞被磷酸化生成 γ -甘油磷酸,后者脱氢后生成二羟丙酮磷酸,循糖代谢途径进行代谢。胞液中脂肪酸先与 ATP、辅酶 A 反应生成活泼的脂酰 CoA,再在肉(毒)碱的转运下进入线粒体内。然后在线粒体的基质内进行 β -氧化分解, β -氧化过程包括脂酰 CoA 脱氢(由 FAD



脂肪酸分解代谢过程

受氢)、加水、再脱氢(由 NAD 受氢)、硫解四步反应,最后生成 1 分子乙酰 CoA 和比原来少 2 个碳原子的脂酰 CoA。如此反复,脂肪酸最终完全降解成乙酰 CoA,后者可进入三羧酸循环,彻底氧化成 CO_2 和 H_2O 。

氧化过程中脱下的氢可以进入呼吸链被氧化。脂酰 CoA 脱氢经琥珀酸呼吸链,羟脂酰 CoA 脱氢经 NADH 呼吸链,故脂酰 CoA 每进行一次 β -氧化可生成 5 分子 ATP。因其脱氢数量较多,故产能也多。1 分子棕榈酸彻底氧化可净生成 129 mol ATP。由于脂肪酸 β -氧化在肝细胞内很活跃,加上生成酮体的酶活性又强,脂肪酸生成的乙酰 CoA 就在肝脏合成酮体,包括乙酰乙酸、 α -羟基丁酸和丙酮。又因肝脏中缺少乙酰乙酸硫激酶和琥珀酸 CoA 转硫酶,所以肝脏不能利用酮体,酮体需经血液运送至其他组织进行氧化,为肝外组织提供能源物质。这对不溶于血液的脂肪酸供能来说,改变成易溶于水的酮体是有重要意义的。当脂肪动员过多,酮体生成过多就会引起酮血症,使血液呈酸性,出现酸中毒。

脂肪酸除 β -氧化外,还有 α -氧化、 ω -氧化、奇数碳原子脂肪酸氧化等方式。

(二) 合成代谢

体内脂肪合成的原料大部分来自糖的分解产物。甘油来自甘油醛的还原,脂肪酸来自乙酰 CoA 的缩合。脂肪酸的合成过程可分为三个阶段: 乙酰 CoA 在线粒体内,通过与草酰乙酸缩合成柠檬酸,穿出线粒体膜; 在胞液内,乙酰 CoA 先羧化成丙二酸单酰 CoA,然后在脂肪酸合成酶体系的催化下,合成软脂酰

CoA(棕榈酰 CoA)。脂肪酸合成酶体系是由一个酰基载体蛋白 (ACP) 和围绕其周围的至少六种酶, 即 ACP-酰基转移酶, ACP-丙二酸单酰 CoA 酰基转移酶, α -酮酰基-ACP 合成酶, α -酮酰基-ACP 还原酶, 羟酰-ACP 脱水酶、 α -烯脂酰 ACP 还原酶组成。在还原加氢反应中, 均需由戊糖磷酸途径生成的 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 供给氢。故脂肪酸合成能力较强的组织, 往往戊糖磷酸途径也较活跃; 棕榈酰 CoA 的碳链继续加长或缩短。胞液中生成的棕榈酰 CoA 是含有 16 个碳原子的脂肪酸。如果需要缩短可进入线粒体进行 β -氧化, 加长则由线粒体酶体系或微粒体酶体系继续分别与乙酰 CoA 或丙二酸单酰 CoA 缩合。

三酰甘油的合成是由 α -甘油磷酸和 2 分子脂肪酰 CoA, 在 α -甘油磷酸脂酰转移酶的作用下生成磷脂酸, 此后又脱去磷酸生成二酰甘油, 再酯化生成三酰甘油。

(三) 激素对三酰甘油的调节

1. 胰岛素的调节 胰岛素是促进三酰甘油合成的主要激素。一方面抑制脂肪酶使三酰甘油分解减弱; 另一方面它能促进糖氧化供应合成脂肪的原料, 又诱导有关合成的酶的合成。

2. 肾上腺素和胰高血糖素的调节 肾上腺素与胰高血糖素都能激活腺苷酸环化酶, 故 cAMP 升高, 从而去增强脂肪酶活性, 使脂肪分解加强。前者主要作用于肌肉和脂肪组织, 后者作用于肝和脂肪组织, 有利于酮体的生成。

三、类脂的代谢

(一) 磷酸甘油酯的代谢

磷酸甘油酯的分解是在磷脂酶 A_1 、 A_2 、B、C、D 等作用下,分解成其组成成分。其可按各自的代谢途径进行分解或再合成。磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的合成,首先由丝氨酸脱羧生成乙醇胺,后者再与 S-腺苷蛋氨酸反应生成胆碱。乙醇胺与胆碱分别与 ATP、CTP 反应生成相应的 CDP-乙醇胺和 CDP-胆碱。它们作为活性乙醇胺或胆碱的供体,分别与二酰甘油合成磷脂酰乙醇胺或磷脂酰胆碱。磷脂酰丝氨酸、磷脂酰肌醇及心磷脂则按 CDP-二酰甘油途径合成。

(二) 胆固醇的代谢

外源性胆固醇均来自动物性食物。脂肪与胆汁酸有助于其吸收。植物中各种植物固醇如豆固醇、谷固醇不但本身不易被吸收,而且能抑制胆固醇的吸收。食物中纤维素、果胶、琼脂等也能减少胆固醇的吸收。内源性胆固醇合成主要在肝脏和其他组织细胞(除脑和红细胞外)合成。其原料为乙酰 CoA, HMG CoA 是重要的中间产物, HMG CoA 还原酶是关键酶。由乙酰 CoA → MVA → 鲨烯 → 胆固醇复杂过程合成。胆固醇酯化在各组织细胞内,由脂酰转移酶催化直接从脂酰 CoA 处转移;在血浆中,由肝中合成释放到血液中的 PPCAT 作用下,将磷脂酰胆碱的脂酰基转移给胆固醇生成酯。胆固醇在体内不能分解成小分子,但能

转化成胆汁酸或直接排出;在肝和肠黏膜转变成 7-脱氢胆固醇,后者运到皮下经紫外线照射后转变成维生素 D₃;在肾上腺皮质转变为肾上腺皮质激素;在性腺转变为性激素。

四、血 脂

(一) 血脂的组成和含量

血中脂类物质种类较多,主要的有三酰甘油、甘油磷脂、胆固醇及其酯和游离脂肪酸。其含量见表 1-2。

表 1-2 血中脂类物质的种类及其含量(括号内为均值)

脂 类	含 量	
	mg/ dL	mmol/ L
脂类 总量	400 ~ 700(500)	
三酰甘油	10 ~ 160(100)	0.11 ~ 1.81(1.13)
甘油磷脂	150 ~ 250(200)	1.94 ~ 3.23(2.58)
胆固醇及其酯	150 ~ 250(200)	3.88 ~ 6.47(5.17)
酯 型	90 ~ 200(145)	1.35 ~ 3.01(2.18)
自由型	40 ~ 70(55)	1.04 ~ 1.82(1.43)
游离脂肪酸	5 ~ 20(15)	0.20 ~ 0.78

血脂含量受膳食、民族、性别、年龄及生理状态等因素影响较大。

(二) 血脂的来源和去路

血脂正常含量在 400 ~ 700 g/ L 之间动态波动。其依赖于血脂的来源和去路,保持着平衡。血脂来源

有三：食物中脂类的消化吸收；体内合成；脂库动员释放。去路有四：氧化分解，供应能量；转变为其他物质；进入脂肪组织贮存；构成生物膜。

（三）脂类在血浆中存在和运输形式——脂蛋白

血脂以脂蛋白的形式存在和被运输。血浆脂蛋白按电泳分离法可分为 α -脂蛋白、前 β -脂蛋白、 β -脂蛋白和乳糜微粒(CM)；按超速离心分类法可分为HDL、VLDL、LDL和CM。它们都含有三酰甘油、甘油磷脂、胆固醇和载脂蛋白(Apo)，但其比例不同、载脂蛋白稍异。CM以三酰甘油为主，是在小肠黏膜细胞合成，载脂蛋白主要为B₄₈，其功能是运输外源性三酰甘油。其在运输过程中接受HDL分子中的ApoC，后者激活脂蛋白脂酶(LPL)分解CM中的三酰甘油，释放脂肪酸和甘油，最后转变为CM残余颗粒。这些颗粒被肝细胞受体识别，摄入肝细胞中分解。半衰期仅5~15 min，饭后12~14 h血浆中不再存在。VLDL所含主要脂类也是三酰甘油，是由肝脏合成的，但所带载脂蛋白是B₁₀₀，其功能是运输内源性三酰甘油到肝外组织。其在血液运输过程中也接受HDL分子中的ApoC，从而激活LPL分解出脂肪酸和甘油，本身转变为中间密度脂蛋白(IDL)，最后成LDL，其半衰期为6~12 h。健康人血浆中VLDL含量甚少。LDL富含胆固醇，它的主要功能是将肝脏中胆固醇运输至肝外组织。LDL代谢主要是通过与其受体结合进入胞内被分解，其半衰期为2~4日。它是血浆内主要的脂蛋白，约占总脂蛋白的2/3左右。HDL主要由肝脏合

成,富含磷脂和胆固醇,并含有多种载脂蛋白。HDL 的主要生理功能在于胆固醇的逆转运,即把肝外组织的胆固醇转运到肝脏。PPCAT 可被 ApoA 激活,使磷脂酰胆碱的脂酰基转移到胆固醇上,酯型胆固醇转入 HDL 分子内部而被运输。HDL 本身在肝细胞中降解,其半衰期为 5 日,在健康人血脂中约占 1/3。血中游离脂肪酸主要由脂肪组织三酰甘油分解而来,它与清蛋白结合成脂肪酸-清蛋白复合物形式运输到各组织并被利用,半衰期仅 2~3 min。

五、脂类代谢障碍

脂类代谢障碍常见的有高脂血症及高脂蛋白血症、动脉粥样硬化、肥胖症。空腹血浆三酰甘油超过 1.8 mmol/L,胆固醇超过 6.7 mmol/L,就可诊断为高脂血症。因血脂是以脂蛋白形式存在和运输,故高脂血症即高脂蛋白血症。高脂蛋白血症分为六型。在我国主要是Ⅰ型和Ⅱ型。动脉粥样硬化主要是由于血浆中胆固醇含量过高,沉积于大、中动脉内膜上形成粥样斑块、局部坏死、结缔组织增生、血管壁纤维化和钙化等病理变化,从而使血管腔狭窄。如发生在冠状动脉即为冠心病,其发病率与血浆中 LDL 和 VLDL 含量呈正相关,而与 HDL 含量呈负相关。全身性脂肪堆积过多而导致疾病,称为肥胖症。引起肥胖的原因颇多,除遗传因素和内分泌失调外,常见的原因是热量摄入过多,同时体力活动不足,导致糖等转变为三酰甘油在体内贮存过多而肥胖。故防治原则主要是控制饮食和增加活动量。

第十一章 蛋白质代谢

一、蛋白质的营养作用

蛋白质是生命的物质基础,人体对蛋白质应保持一定的需要量。了解蛋白质在体内的代谢和利用情况,常采用测定氮的摄入量和排出量的氮平衡来表示。氮平衡包括氮的总平衡(摄入氮 = 排出氮,常见于健康成人)、氮的正平衡(摄入量 > 排出量,常见于儿童成长期、疾病恢复期、孕妇等)、氮的负平衡(摄入量 < 排出量,如消耗性疾病、营养不良等)。为了保持健康成人氮的总平衡或氮的正平衡需摄入足够的完全蛋白质。据调查,一个从事中等劳动量的人每日每千克体重约需蛋白质 1.05 g。不同蛋白质对人体的营养价值是不同的,其高低决定于其所含氨基酸,特别是必需氨基酸(异亮氨酸、蛋氨酸、缬氨酸、亮氨酸、色氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、赖氨酸等 8 种)的种类、含量和比例。缺乏任何一种必需氨基酸都会产生氮的负平衡。动物蛋白质的营养价值均比植物蛋白质高。这主要是由于植物蛋白质的氨基酸组成与人体蛋白质的氨基酸组成相差较远。为了克服食物中氨基酸各类不全或数量不足或比例不适当采取混合膳食,以提高营养价值,称为食物互补作用。

二、蛋白质的消化、吸收和腐败作用

蛋白质的消化,除在胃中胃蛋白酶(水解色氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、甲硫氨酸、亮氨酸、丙氨酸的羧基与其他氨基酸的氨基形成的肽键)的作用下被部分水解外,主要在小肠内由许多内肽酶和外肽酶的催化下生成氨基酸。内肽酶有胰蛋白酶(水解碱性氨基酸的羧基与其他氨基酸的氨基形成的肽键)、胰凝乳蛋白酶(水解芳香族氨基酸的羧基与其他氨基酸的氨基形成的肽键)、弹性蛋白酶(水解脂肪族氨基酸的羧基与其他氨基酸的氨基形成的肽键);外肽酶有羧基肽酶(水解羧基末端的肽键)和氨基肽酶(水解氨基末端的肽键)。最终留下的二肽被二肽酶水解为氨基酸。

氨基酸吸收是经小肠黏膜细胞耗能载体主动转运或 γ -谷氨酰循环吸收入血。前者有中性氨基酸载体、酸性氨基酸载体、碱性氨基酸载体和亚氨基酸与甘氨酸载体。性质相同的氨基酸在使用同一载体时有竞争性。如食入过多赖氨酸就会减少精氨酸的吸收。 γ -谷氨酰循环也是耗能过程,不仅存在于小肠黏膜,也存在于肾小管细胞和肌细胞。

未被消化的蛋白质和部分未被吸收的氨基酸在大肠下部细菌作用下,会产生如胺类、酚类、吲哚、硫化氢、氨和甲烷等一些对人体有害的物质,称为腐败作用。这些物质被吸收入肝,转化为高极性、溶于水的无害物,排出体外。

三、氨基酸的一般代谢

氨基酸的一般代谢是指 20 种氨基酸共同的相似代谢途径。

(一) 脱氨基作用

氨基酸脱氨基作用包括：氧化性脱氨基、氨基移换(转氨基)和联合脱氨基三种方式。在体内常见的是氨基酸经转氨酶(含维生素 B₆)转氨基与 L-谷氨酸脱氢酶(含维生素 PP)氧化脱氨基的联合脱氨基方式。在肌肉组织转氨基后则是与嘌呤核苷酸循环联合脱氨基方式。产物都是氨和 α -酮酸。转氨基作用有多种氨基移换酶,但较重要的是 ALT (GPT) 和 AST (GOT)。前者在肝脏含量较高,后者在心肌细胞含量较高。一旦它们在血中活性升高,可推断哪个脏器膜的通透性增高(炎症时)。所有转氨酶的辅酶都是由磷酸吡哆胺和磷酸吡哆醛参与。

(二) 氨的代谢

氨主要来之于氨基酸分解,也可由胺类分解,肠道氨基酸腐败和尿素分解。氨是一类有毒物质常会夺取三羧酸循环中 α -酮戊二酸,生成谷氨酸和谷氨酰胺,导致脑细胞供能障碍而出现昏迷,称为脑昏迷或氨昏迷。在健康成人血浆中氨的浓度不超过 0.1 mg%。这主要依赖于谷氨酸和丙酮酸及时与氨结合成谷氨酰胺和丙氨酸进行有效的转运。在肝内可将氨释放参与尿素合成。谷氨酰胺也可运到肾小管细胞进行 NH_4^+ —

Na^+ 交换。释氨后的丙酮酸又可糖异生为葡萄糖再运至其他组织,故又称葡萄糖-丙氨酸循环。小部分氨也可用于合成嘌呤碱和嘧啶碱,或转移给 α -酮酸合成相应的氨基酸。

氨的主要去向是合成尿素。氨在肝脏线粒体内与 CO_2 和 ATP 首先合成氨基甲酰磷酸。然后与鸟氨酸缩合成瓜氨酸,瓜氨酸穿出线粒体膜在胞浆与天冬氨酸缩合,生成精氨酸,后者水解成尿素和鸟氨酸。鸟氨酸又可与氨反应再次循环,故尿素生成过程又称鸟氨酸循环。它是一个耗能的循环(共消耗 3 个 ATP 分子中的 4 个高能磷酸键)。当肝功能障碍时,尿素合成减少,血氨就会升高,出现上述脑昏迷症状,又称肝昏迷。

(三) α -酮酸代谢

α -酮酸除亮氨酸和赖氨酸生成的 α -酮酸只能生成酮体外,其余氨基酸生成的 α -酮酸都可经它们各自的代谢途径,最后汇总成为三羧酸循环中的几个中间物,与糖、脂肪的代谢互相沟通成完整体系,也可分解成 CO_2 和水,释放能量,或再接受氨生成相应的氨基酸,苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、异亮氨酸还可生成部分酮体。

(四) 脱羧基作用

有些氨基酸也可直接脱羧基生成胺和 CO_2 , 此过程的脱羧酶辅酶也是磷酸吡哆醛。主要的有谷氨酸、组氨酸、色氨酸、鸟氨酸等,它们分别生成 γ -氨基丁酸、组胺、5-羟色胺和多胺(含精胺、精胺等)等,它们都是体内具有较强生理活性的胺,后者可被胺氧化酶催

化氧化成醛,醛氧化成酸,参与脂肪酸的代谢途径。

四、一些氨基酸的特殊代谢

(一) 一碳单位的代谢

许多氨基酸除参与一般代谢外,还有其特殊的代谢途径。如由四氢叶酸和维生素 B_{12} 参与的组氨酸、色氨酸、甘氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸代谢中一碳单位的生成和转移。色氨酸生成 $N^{10}-CHO-FH_4$; 组氨酸生成 $N^5、N^{10}-CH=FH_4$; 丝氨酸、甘氨酸生成 $N^5、N^{16}-CH_2-FH_4$ 。它们分别参与嘌呤碱 C_2 、嘌呤碱 C_8 和胸腺嘧啶 5-甲基的供给,并可互相转化,合成 $N^5-CH_3-FH_4$,后者只能供给同型半胱氨酸生成甲硫氨酸,可看作甲基间接供应者。

(二) 含硫氨基酸代谢

含硫氨基酸有甲硫氨酸和半胱氨酸。甲硫氨酸需转化成 S-腺苷甲硫氨酸才具有活性甲基,它可作为许多生理活性物如胆碱、肾上腺素、肌酸等合成时的甲基供体。活性甲基生成和转移过程又称甲硫氨酸循环。

半胱氨酸可转变成胱氨酸、牛磺酸、谷胱甘肽和 PAPS。它们都是体内重要的生理活性物质。

(三) 芳香族氨基酸代谢

苯丙氨酸是必需氨基酸,可羟化成酪氨酸。此反应不可逆。酪氨酸参与黑色素、甲状腺素、儿茶酚胺等

的合成。色氨酸可参与维生素 PP 的合成。由于色氨酸必须由食物供给,属于必需氨基酸,故维生素 PP 主要还是靠外界供给。

(四) 支链氨基酸代谢

支链氨基酸包括缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸。它们的侧链都具疏水性,对维持蛋白质的空间结构有重要作用。主要在骨骼肌内代谢。其与芳香族氨基酸保持一定的比例,约 3 ~ 3.5 之间,肝病时则低于此值。过低时出现肝性脑病。

五、激素对蛋白质代谢的调节

体内调节蛋白质代谢的主要激素有胰岛素、生长素、性激素、甲状腺素、肾上腺素和肾上腺皮质激素。前三者作用于不同环节促进蛋白质合成。后两者促进蛋白质分解为氨基酸。甲状腺素生物剂量促进蛋白质合成,大剂量则促进其分解。

第十二章 核苷酸代谢

单核苷酸有嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸,均可分解为更简单的化合物或作为补救合成的合成原料。体内的核苷酸主要由机体细胞自身合成,食物来源的嘌呤碱和嘧啶碱主要分解为末产物排出体外。

一、嘌呤核苷酸的代谢

(一) 嘌呤核苷酸的合成代谢

嘌呤核苷酸的合成有两条途径:从头合成和补救合成。从头合成的原料是磷酸核糖、天冬氨酸、谷氨酰胺、二氧化碳、甘氨酸和一碳单位,在 PRPP 基础上,由一系列酶催化下,逐步反应,沿着合成途径,首先合成肌苷酸(IMP),然后肌苷酸进一步与天冬氨酸或谷氨酰胺反应,分别生成腺嘌呤核苷酸(AMP)或鸟嘌呤核苷酸(GMP)。从头合成者受着精确的反馈调节。主要在肝、小肠及胸腺中进行,是体内合成的主要途径。补救合成实际上是现成嘌呤或嘌呤核苷的重新利用,即嘌呤或嘌呤核苷与 PRPP 中的核糖磷酸或磷酸结合。主要在脑、骨髓、红细胞和多形核白细胞等合成,虽然合成量极少,但也有重要生理意义。

(二) 嘌呤核苷酸的分解代谢

嘌呤核苷酸分解为嘌呤碱和核糖磷酸。后者参与

糖的戊糖磷酸途径进一步分解,前者则在黄嘌呤氧化酶作用下生成尿酸排出体外。尿酸生成过多,易引起痛风症。

二、嘧啶核苷酸的代谢

(一) 嘧啶核苷酸的合成代谢

嘧啶核苷酸的合成也有从头合成和补救合成。它的从头合成原料是天冬氨酸、二氧化碳和谷氨酰胺。它与嘌呤核苷酸合成不同的是先合成嘧啶环后,再与 PRPP 反应缩合成尿嘧啶核苷酸(UMP)。它是其他嘧啶核苷酸的前体。由尿嘧啶核苷酸转变成胞嘧啶核苷酸是在三磷酸水平上进行的,即 UTP 才能接受谷氨酰胺供给的氨基生成 CTP。其补救合成与嘌呤核苷酸补救合成相似,由嘧啶碱或嘧啶核苷与 PRPP 反应,通过磷酸核糖转移酶催化,直接生成嘧啶核苷酸,其也受反馈调节。

(二) 嘧啶核苷酸的分解代谢

嘧啶核苷酸的分解产物是嘧啶碱和核糖磷酸,后者参加糖代谢途径;前者则分解为 CO_2 、 NH_3 和 γ -丙氨酸或 β -氨基异丁酸。随尿排出或进一步代谢。

三、脱氧核糖核苷酸的生成

脱氧核糖核苷酸(包括嘌呤脱氧核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸)是在核糖核苷二磷酸的水平上还原生成的。

后者再磷酸化生成脱氧核苷三磷酸(dNTP),或脱去磷酸生成脱氧核苷一磷酸(dNMP)。脱氧胸腺嘧啶核苷酸则由脱氧尿嘧啶核苷酸与 N^5 、 N^{10} -甲烯四氢叶酸(作为一碳单位供体)反应生成。

四、抗代谢物对嘌呤、嘧啶核苷酸的抑制作用

根据嘌呤和嘧啶核苷酸的代谢过程,可以设计出多种嘌呤类似物、嘧啶类似物、叶酸类似物和氨基酸类似物去竞争性阻抑其正常代谢物的代谢,称为抗代谢物。如常用的6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、氨基喋呤、氮杂丝氨酸等。它们在抗肿瘤治疗中具有重要作用。

第十三章 代 谢 调 节

一、糖、脂类和蛋白质代谢 间的相互关系

体内各种物质代谢是既有各自的代谢途径,又有相互联系、相互制约。各代谢物途径之间可通过共同枢纽性中间产物互相联系和转变。糖、脂肪和氨基酸等营养素在供应能量上可互相代替,互相制约,但不能互相转变,因为其中某些代谢反应是不可逆的,特别是那些必需氨基酸和必需脂肪酸。各组织器官均有其不同的特殊代谢方式。肝是物质代谢中枢器官,从肠道吸收来的物质都几乎经肝的处理和中转,各器官所需的营养素也大多通过肝的加工或转变,有的代谢末产物还需肝脏解毒和排出。如糖异生、酮体生成、尿素生成和解毒作用等。

二、细胞水平的代谢调节

代谢调节在生物界普遍存在,是生物在长期进化过程中逐步形成的。进化程度越高,其代谢调节越复杂。一般可分为细胞水平调节、激素水平调节和以中枢神经系统为主导的整体调节。但最基本的是细胞水平调节,因后两者最终还是通过细胞水平来完成的。由于酶在细胞内分布不同,细胞内各种代谢途径各有

其相对集中的定位分布,以利互不干扰的进行。

表 1-3

体内的多酶体系及分布部位

多 酶 体 系	分 布 部 位	多 酶 体 系	分 布 部 位
糖 酵 解	胞 液	胆 固 醇 合 成	胞液和 内质网
戊糖磷酸途径	胞 液	磷 脂 合 成	内 质 网
糖 原 合 成	胞 液	尿 素 合 成	线粒体和胞液
糖 异 生	胞 液	蛋 白 质 合 成	胞液和 内质网
脂 肪 酸 一 氧 化	线粒体	DNA 及 RNA 合 成	细 胞 核
三 羧 酸 循 环	线粒体	多 种 水 解 酶	溶 酶 体
酮 体 生 成	肝细胞线粒体	呼 吸 链 及 氧 化 磷 酸 化	线粒体
脂 肪 酸 合 成	胞 液		

调节各条代谢途径中的代谢速度,主要是通过调节关键(限速)酶来实现的。

表 1-4

代谢调节及关键酶

代 谢 途 径	关 键 酶
糖 原 合 成	糖 原 合 成 酶
糖 原 分 解	磷 酸 化 酶
糖 酵 解	己糖激酶、果糖磷酸激酶、丙酮酸激酶
三羧酸循环	柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶
糖 异 生	丙酮酸羧化酶、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶、FDP 酶、G-6-P 酶
脂肪酸合成	乙酰辅酶 A 羧化酶
脂肪分解	三酰甘油脂肪酶
酮体生成	HMG CoA 合成酶
胆固醇合成	HMG CoA 还原酶
尿素合成	精氨基琥珀酸合成酶

代 谢 途 径	关 键 酶
嘧啶核苷酸合成	天冬氨酸甲酰转氨酶
嘌呤核苷酸合成	谷氨酰胺磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶

细胞水平调节可分为酶的结构调节(快速调节)和酶的数量调节(慢速调节)。前者又可分为别构(变构)调节和酶促化学修饰调节。别构调节是由于某些物质(别构剂)能与酶分子上的非活性部位(或称别位,即调节亚基部位)以非共价键结合,使酶蛋白分子空间构象改变从而改变酶的活性。具有这种作用的酶称为别构酶。如别构后引起酶活性增高者称别构激活剂,反之称为别构抑制剂。别构调节在生物界普遍存在,是体内快速调节酶活性的重要方式,代谢途径中的关键酶大多是别构酶。它由催化亚基和调节亚基组成。催化亚基与底物结合发挥催化作用;调节亚基则与别构剂结合起调节作用。通常脱离了调节亚基的催化亚基常能显出最大活性。酶促化学修饰调节是酶蛋白肽链上某些残基在另一酶催化下,可与某些化学基团发生共价结合,从而引起酶的活性改变。化学修饰方式有磷酸化与脱磷酸基、乙酰化与脱乙酰基、甲基化与脱甲基、腺苷化与脱腺苷基等。其中磷酸化与脱磷酸基为最重要和最常见。磷酸化常由 ATP 来提供磷酸基。其主要特点是: 绝大多数可受化学修饰的酶都有无活性(或低活性)与有活性(或高活性)两种形式,它们可以由两种不同的酶催化而发生互变。而这些酶又受体内某些调节因子(激素等)的影响; 酶的化学修饰过程是级联反应,即第一个酶被修饰后可促进下一环

节酶的修饰,下一环节酶的修饰又可促进再下一环节酶的化学修饰,如此一连串的激活,导致逐级放大效应。别构调节与酶促化学修饰调节往往在一个酶上同时存在,相辅相成互相配合。其意义可能是别构调节是基本调节,对维持代谢物和能量的有效利用是很重要的。但当别构剂调节浓度不足以调节亚基全部结合时,为适应应激状况,借少量激素的释放即可通过一系列化学修饰反应,引起酶活性的迅速变化和相应的生理效应。

酶除通过改变酶分子结构以调节胞内原有酶活性以外,还可通过改变酶的合成或降解以调节酶的含量来调节代谢的速度和强度。由于酶的合成和降解所需时间较长,耗能较多,通常需数小时至数日,故为慢速调节。凡能增强基因表达水平,酶合成量增多的,称为诱导剂;反之,阻遏基因表达水平,酶合成量下降的,称为阻遏物。影响酶合成的常有底物、产物、激素和药物等。一般说,通过酶蛋白降解来调节酶的含量远不如酶的诱导和阻遏重要,但也有少数进行。如饥饿时,大鼠精氨酸酶活性增高系由于酶的降解速度减慢。

三、激素水平的调节

由内分泌腺分泌的化学物质,称为激素。它们通过血液循环运输到靶细胞,与靶细胞的受体特异结合,将激素信息转化为细胞内一系列化学反应,影响酶的结构和数量,间接起到调节作用。此种调节称为激素水平调节。其作用方式有旁分泌、自分泌和内分泌。其分泌的化学物质种类有氨基酸及其衍生物、多肽及

蛋白质、类固醇和不饱和脂肪酸衍生物等。其受体所在位置常可分为膜上和胞内两类。膜受体激素主要是蛋白质、多肽、儿茶酚胺等,胞内受体激素主要是类固醇和甲状腺素。前者经与受体作用产生第二信使(如嘌呤核苷酸环化酶体系、磷脂酰肌醇酶体系)去控制酶的结构,导致酶活性改变;后者则进入胞内与受体结合、活化进入核内,促进有关基因表达,导致酶的合成量改变而起调节作用。

神经系统可直接对组织器官的代谢进行调节,也可通过内分泌腺分泌激素间接调节代谢,从而起到整体调节的目的。

第十四章 DNA 的生物合成

遗传信息从亲代 DNA 传递到子代 DNA 分子上称为复制,这是生物体内高分子的聚合过程,即 DNA 生物合成。与其他物质一样,复制需要底物、需要酶的催化和能量的供给,也需其他的蛋白质因子共同参与。

一、半保留复制

DNA 复制最重要的特征是半保留复制。复制时,亲代双链 DNA 解开成两股单链,各自作为模板,指导子代合成新的互补链。子代细胞的 DNA 双链,其中一股单链来自亲代,另一股是按碱基配对原则互补合成的。两个子细胞的 DNA 双链完全与亲代一样。故称半保留复制。这也保证了种属的特征性。

(一) 参与复制的有关酶类

复制是在酶催化下的核苷酸聚合过程。除底物外,需要多种酶的共同参与。

1. DNA 聚合酶 原核生物催化脱氧核苷三磷酸聚合核酸链上去的酶又称 DNA 指导的 DNA 聚合酶。它们有 α 、 β 、 γ 三种。现认为 DNA 聚合酶 α 主要起聚合复制作用;DNA 聚合酶 β (又称 Kornberg 酶)主要在合成中发生了错误,起切除、修复作用;DNA 聚合酶 γ 只是在没有 DNA 聚合酶 α 和聚合酶 β 时,才起作

用。真核生物有多种聚合酶,分别称为 、 、 和 等。现认为 是复制主要酶,在随后链中兼具引物酶活性,在复制起始和合成冈崎片段中起作用;聚合酶 主要在 DNA 损伤和修复中起作用;聚合酶 存在于线粒体内,与线粒体 DNA 合成有关;聚合酶 则在前导链合成时起作用,也是复制的主要酶;聚合酶 可能是酵母的主要复制酶。

原核生物三种 DNA 聚合酶都有核酸外切酶活性。聚合酶 、聚合酶 都有两种方向(5' 3' 或 3' 5')的外切酶活性;聚合酶 只有 3' 5' 外切酶活性。这种特性都与它们组成的亚基有关。

2. 解链、解旋酶类 DNA 复制在 DNA 聚合酶催化前,应首先解开 DNA 超螺旋、双螺旋结构。参与这些作用的酶有解螺旋酶、DNA 拓扑异构酶和单链 DNA 结合蛋白。

(1) 解螺旋酶 现已知 Dna B 就是解螺旋酶。在 DNA 聚合酶参与复制过程前,首先起作用的起始物是 Dna A、Dna B、Dna C 蛋白。Dna A 蛋白辨认 E .coli 上称为 ori C(origin C)的复制起始点,Dna C 蛋白辅助 Dna B(解螺旋酶)使其在起始点上结合并打开双链。

(2) DNA 拓扑异构酶 拓扑一词,是指物体或图像作弹性移位而又保持物体不变的性质。拓扑酶主要有 型和 型。拓扑酶对 DNA 分子既能水解,又能连接磷酸二酯键。拓扑酶 切断 DNA 双链中一股,使 DNA 解链旋转不致打结,适当时候又把切口封闭,使 DNA 变成松弛状态。拓扑酶 的催化反应不需 ATP;拓扑酶 则需 ATP 参与。

(3) 单链 DNA 结合蛋白 保证在复制中维持模

板处于单链状态并保护单链的完整。

3. 引物酶和引发体 引物酶是在模板复制起始部位催化互补碱基的聚合、形成短片段 RNA 的一种不同于催化转录过程的 RNA 聚合酶, 因此称为引物酶(又称 Dna G 蛋白)。引物酶常与 Dna A、Dna B、Dna C 蛋白, 还有其他复制因子一起形成聚合体, 结合到 DNA 上, 称为引发体, 是共同起作用的。

4. DNA 连接酶 此酶在 ATP 供能下, 催化一个 DNA 片段的 3'-OH 末端与另一个 DNA 片段 5' 末端磷酸相连, 形成 3', 5'-磷酸二酯键而连接起来。

(二) 复制过程

大致可分为起始、延长和终止三个阶段。

1. 起始阶段 无论是原核生物还是真核生物, DNA 复制都是在固定的起始点开始的。在原核生物, DNA 起始点向两个相反方向同时进行复制, 称为双向复制。真核生物 DNA 复制在许多点同时进行, 可能超过千个起始部位, 每个复制单位称为复制子。

复制起始时, 首先由 DNA 拓扑异构酶, 主要是型酶作用, 通过切断、旋转和再连接作用, 把正超螺旋转变为负超螺旋, 易于解链。Dna A 蛋白辨认并结合于 DNA 起始位点上, 几个 Dna 蛋白互相靠拢而使邻近的 DNA 解链, 然后, Dna B 蛋白在 Dna C 蛋白协同下, 可沿解链方向继续移动, 使双链解开足够用于复制长度, 并逐步置换出 Dna A 蛋白。单链 DNA 结合蛋白也参与进来使 DNA 处于开链状态, 新核苷酸按模板为依据配对进入。此时, 引物酶(即 Dna G 蛋白)即可进入形成引发体。它们可以在 ATP 供能下在 DNA 链

上移动,按模板的配对序列,催化 NTP 聚合,合成 RNA 引物。

DNA 复制中,一股链是可以连续进行的,称为领头链;另一股链是不连续进行的,引发体需多次生成。

2. 延长阶段 引物合成的方向自 5' 3' 端进行,已合成的引物必然会留下 3'-OH 末端,供脱氧核苷三磷酸连接。原核生物在 DNA 聚合酶 III 催化聚合;真核生物连续的一股是由 DNA 聚合酶 α 催化,不连续的一股则由 DNA 聚合酶 β 催化。加入的是 d-NTP,连接在 DNA 分子中的是 d-NMP。顺着解链方向连续进行复制的一条链,称为领头链;而另一条必须等待模板链解开至足够长度,才能从 5' 3' 端生成引物然后复制。这股链在延长时,又要等到下一段暴露出足够长度时,再次生成引物,这就是不连续复制。不连续复制的链称为随从链。其合成的 DNA 片段称为冈崎片段(原核生物较长,约有 1 000 ~ 2 000 个脱氧核苷酸,而真核生物只有几百个)。

3. 终止阶段 当复制叉移到终点时,经 DNA 聚合酶 III (或聚合酶 β) 外切,将 RNA 除去,并延长冈崎片段补其缺口,最后由 DNA 连接酶连接完成 DNA 随从链的复制。有的如 *E. coli* DNA 还含有特殊碱基序列构成的终止区,可阻止 Dna B 蛋白的解链作用而终止复制。

真核生物线形染色体 DNA 随从链的不连续合成过程中,最后一个冈崎片段去除引物后,由于 DNA 聚合酶无 3' 5' 聚合作用,以致最后空隙无法填补,造成子代 DNA 分子上有一不完整的 5' 末端,链因之而缩短。现已知真核生物染色体末端有个形态上膨大、

DNA-蛋白质紧密结合的结构(称端粒),来完成染色体末端的复制、维持其稳定性和完整性。端粒 DNA 末端一般都有- TTAGGG 结构,促进其复制的酶是端粒酶,它是一种 RNA-蛋白质复合物,其本身带有模板并具有逆转录酶性质,催化端粒 DNA 延长,以填补引物引起的末端空缺和缩短。这种生长形式又称爬行模型。

二、逆 转 录

逆转录是 RNA 病毒的复制形式。它是以 RNA 为模板合成 DNA 的过程。催化此过程的酶称为逆转录酶。其反应包括以 RNA 为模板合成 DNA,杂化双链上 RNA 的水解,以及再以 DNA 为模板合成双链 DNA(cDNA)三步。这一发现不仅加深了对遗传中心法则和拓宽了对 RNA 病毒致癌、致病的认识,并为构建 cDNA 文库提供了工具酶。

三、基因突变和 DNA 的 损伤和修复

(一) 基因突变

DNA 一般说是稳定的,受外界干扰较少。但在某些特殊情况下,也可发生基因 DNA 碱基顺序改变。有的在遗传过程中自发产生,称为自发突变。有的受理化因素或生物因素影响而发生碱基更替(嘧啶与嘧啶,嘌呤与嘌呤更替称为转换;嘧啶被嘌呤,或嘌呤被嘧啶

更替则称为颠换),镰刀型红细胞贫血是典型点突变致病的例子。患者 α -珠蛋白基因的 DNA 模板链上有一点突变 T \rightarrow A,使原来谷氨酸密码子 GAA 中第二碱基 A \rightarrow U,变为缬氨酸密码子 GUA。又如亚硝酸使 A \rightarrow T 中腺嘌呤氧化脱氨成次黄嘌呤,后者与胞嘧啶配对,不与胸嘧啶配对,而在后代出现 G \rightarrow C 对。有时 DNA 序列中也可出现脱氧核苷酸的插入或缺失等实变。后两者带引起碱基序列移动变化,故又称移码突变或框移突变。

(二) DNA 损伤及修复

复制过程中发生 DNA 突变称为 DNA 损伤。胞内存在多种修复机制可随时进行,使损伤的 DNA 得以复原。主要的修复方式有光修复、切除修复、重组修复和 SOS 修复。其中,光修复是用光复活酶催化相邻嘧啶碱之间形成的共价键断裂。切除修复是由核酸切割酶(Uvr A、Uvr B、Uvr C 蛋白组成)、DNA 聚合酶和 DNA 连接酶等多种酶蛋白协同作用下,切除、修复损伤的 DNA。当 DNA 损伤面较大,来不及修复就进行复制时,则采用重组修复,需 Rec A、Rec B、Rec C 重组蛋白参与。SOS 修复是由于 DNA 损伤广泛至难以继续修复,并由此诱发出的一系列复杂反应时所动用的一种方式。

第十五章 RNA 的生物合成

一、参与转录的物质

(一) 转录模板

复制是为了保留物种的全部遗传信息,进行全长复制。转录是有选择性的,在细胞不同发育时序,按生存条件和需要进行转录。能转录出 RNA 的 DNA 区段,称为结构基因。通常 DNA 分子中只有一股作为模板,称为模板链或有意义链,另一股不作模板的,称为编码链或无意义链。编码链与新合成的 RNA 分子具有相同的碱基序列,只是 T 被 U 所代替。在多基因的双链 DNA 分子上,模板链并不全在一条链上。在这一区域,此条链为模板链,另一区域又反过来以其对应单链作为模板链,称为不对称性转录。

(二) RNA 聚合酶

1. 原核生物 RNA 聚合酶 催化转录过程的酶是 RNA 聚合酶。它是由 4 种亚基 α 、 β 、 β' 和 ω 组成的五聚体(2×10^5)蛋白质。 α 亚基决定被转录基因的类型和种类; α 亚基参与转录全过程; β 亚基主要参与与模板结合及局部解开; β' 亚基辨认起始点。 ω 亚基与 α (称为核心酶)结合较松弛,但必须结合为全酶时,才能与模板 DNA 的启动序列结合, α 亚基有多种,能分别

辨认不同基因的启动序列。

2. 真核生物 RNA 聚合酶 其较原核生物复杂, 已发现有三种, 分别为 、 、 。它们的转录产物分别为 45s rRNA、hn RNA 和小分子量的 RNA(5s rRNA、tRNA 和 sn RNA)。45s rRNA 经加工转变为各种 rRNA, hn RNA 则为 mRNA 的前身。

(三) 底物和辅因子

RNA 合成的底物是四种核苷三磷酸, 即 ATP、GTP、CTP 和 UTP。Mn²⁺、Mg²⁺ 为酶的必需辅因子。

(四) 终止因子

终止因子 是由四个相同亚基组成的中性蛋白。它能与 DNA 模板的终止信号相结合而终止转录。

二、转录过程及其特点

(一) 转录过程

1. 起始阶段 在原核生物, RNA 聚合酶以全酶形式与模板启动子的 - 35 区相结合成复合物, 滑动至 - 10 区时, 双螺旋 DNA 解开形成转录泡, 暴露出 DNA 模板链, 并催化形成第一个 3', 5'-磷酸二酯键。真核生物转录起始也需要 RNA 聚合酶对起始区上游 DNA 序列作辨认和结合, 生成起始复合物。起始区上游有 TATA 盒、CAAT 盒和 GC 盒等, 统称为顺式作用元件, 能直接或间接辨认结合转录控制区 DNA, 并影响转录活性的蛋白质, 统称为反式作用因子。起始

复合物的形成是：首先由反式作用因子(TF) D 辨认 TATA 盒并结合,随后是 TF A、TF B 和已结合 TF F 的 RNA 聚合酶 再结合上去,最后结合 TF E。

2. 延长阶段 原核生物起始复合物形成后, 亚基脱落,剩下的核心酶沿着 DNA 模板向下游移动。每滑动一个核苷酸距离,即有一个与 DNA 链互补的核苷三磷酸进入,与前一个核苷酸 3-OH 形成 3,5-磷酸二酯键,并脱掉焦磷酸。核心酶不断移动,RNA 不断延长。当 DNA 在另一区域解离时,被转录过的区域又重新形成双螺旋。真核生物基本上与原核生物相似。

3. 终止阶段 当 RNA 聚合酶行进到 DNA 模板的终止序列或终止信号时,RNA 聚合酶不再前进,转录也就停止。原核生物终止分为依赖 因子与非依赖 因子(形成“发夹”结构)两类。真核生物转录终止是与转录后修饰密切相关的,例如 mRNA 需带有 PolyA 尾巴和 mGpppG “帽子”结构。

4. 加工修饰 转录产物称为 RNA 前体,不具有生物学活性。RNA 的加工修饰主要在细胞核内进行。原核生物因无细胞核,其结构基因为连续的核苷酸序列,转录后产生的 RNA,除 tRNA 外,很少经过修饰就直接到核糖体上参与蛋白质的合成。真核生物的 hnRNA 需在磷酸酶、鸟苷酸转移酶、甲基化酶等作用下加上 7-甲基鸟嘌呤核苷三磷酸帽子结构以及多聚 A 聚合酶催化下,以 ATP 为供体形成 PolyA 尾巴;tRNA 则在 3 末端换上一 CCA—OH 末端,5 端在核糖核酸酶 P(一种含 RNA 和蛋白质的核酶)切去多余的核苷酸,并进行多种碱基修饰(甲基化、还原反应、脱氨

基反应等)生成稀有碱基;45s rRNA 则裂解成 18s、28s 和 5.8s rRNA,然后与有关蛋白装配成核糖体大亚基和小亚基。

(二) 转录特点

转录也是一种酶促的核苷酸聚合反应。其与 DNA 复制有许多相似之处,如都以 DNA 作模板,需核苷三磷酸作原料,合成方向从 5' → 3' 延长,聚合过程以磷酸二酯键连接,都遵守碱基配对原则。但也有其本身特点: 只能以 DNA 双链中一股作模板; 需核糖核苷三磷酸作原料; 转录不需要引物; 转录催化酶只需一种 RNA 聚合酶; 碱基配对时 A 与 U 配对; 转录选择部分 DNA 片段进行连续合成; 转录生成的各种 RNA 前体需加工修饰后才转变为成熟的 mRNA、tRNA 和 rRNA。

第十六章 蛋白质的生物合成

一、参与蛋白质生物合成的物质

参与蛋白质生物合成的物质原料有各种氨基酸、三种 RNA、转肽酶、众多蛋白质因子、GTP、ATP 和 Mg^{2+} 、 K^{+} 等。

(一) mRNA 和遗传密码

mRNA 种类很多,分子大小不一。原核生物一段连续的 mRNA 往往为功能相关的几种蛋白质编码。例如乳糖操纵子结构基因转录的 RNA 可翻译出利用乳糖的三种酶。真核生物一个 mRNA 分子则只带有一种蛋白质编码信息,而且要经过剪接、修饰成为成熟的 mRNA,才能起模板作用。mRNA 作为遗传密码是由其 5' 3' 端 AUG 开始,每相邻的三个核苷酸编成一组,即为遗传密码子,共有 64 个,其中 AUG 为启动密码子(也是蛋氨酸密码子),UAA、UAG、UGA 为终止密码子,其他 60 个为编码密码子。它们决定着蛋白质合成时,各种氨基酸的排列顺序。遗传密码有连续性(插入或丢失一个核苷酸会引起框移突变)、通用性(不同生物,密码相同)、兼并性(除色氨酸和甲硫(蛋)氨酸外,其余氨基酸均有多个密码)和摆动性(密码子第 3 位碱基与反密码的第 1 位碱基配对并不十分严格)等

特点。

(二) rRNA 与核糖体

核糖体是蛋白质生物合成的场所,由几种 rRNA 与多种蛋白质聚合成的复合物,即大、小亚基组成。它们在胞内有两种存在形式:一是附着于粗面内质网上,主要合成分泌蛋白;另一是游离在胞浆内,参与固有蛋白合成。小亚基有与甲硫氨酰-tRNA、启动因子、mRNA 和大亚基结合的部位;大亚基上含有转肽酶,并有肽酰基结合部位和氨酰基结合部位。大、小亚基聚合需要一定浓度的 Mg^{2+} , Mg^{2+} 浓度下降,大、小亚基分离。

(三) tRNA 和氨基酸的活化与搬运

氨基酸的活化与搬运是在氨酰-tRNA 合成酶催化下进行的,并需 ATP 供能、 Mg^{2+} 参与。

氨基酸 + ATP + tRNA $\xrightarrow{Mg^{2+}}$ 氨酰-tRNA + AMP + PPi,可见,tRNA 是氨基酸的特殊搬运工具,合成酶对两者都有高度特异性。

二、蛋白质生物合成 过程(翻译)

蛋白质合成过程应包括氨基酸活化与搬运、核糖体循环两个过程。后者从读码框架的 5'-AUG...开始(从左至右),按 mRNA 模板三联体的顺序延长肽链,直至终止密码出现,肽链的氨基酸序列从左侧 N 端至右侧 C 端终止。其也分起始、延长、终止三个阶段。

(一) 起始阶段(以原核生物为例)

起始阶段是完成起始复合物的生成,其可分 4 步进行:

1. 核糖体亚基拆离 翻译过程是在核糖体上连续进行的,因此起始的第一步也就是翻译终止的最后一步。大、小亚基必须在 IF - 1、IF - 3 的作用下,首先分开,以利于 mRNA 和 fmet - tRNA 结合于小亚基上。

2. mRNA 在核糖体小亚基就位 mRNA 的 AUG 上游一段富含嘌呤的序列(以... AGGA...为核心)与小亚基 16s rRNA 近 3' 末端处的... UCCU... 互补,在核糖体小亚基蛋白(rps - 1)的作用下相结合。

3. fmet - tRNA 结合到小亚基上 fmet - tRNA 先与 IF - 2 和 GTP 生成 fmet - tRNA - IF - 2 - GTP, 然后进入与 AUG 起始密码相对应的位置,借 tRNA 上的反密码子与 AUG 相互补而结合到小亚基上。IF - 1 有助于此作用。

4. 与核糖体大亚基结合 已结合有 mRNA 和 fmet - tRNA 的小亚基,GTP 水解,起始因子脱落,大亚基与其结合成起始复合体。

原核生物已知起始因子(IF)有三: IF - 1、IF - 2 和 IF - 3。IF - 3 使大、小亚基拆离;IF - 2 参与 fmet - tRNA 就位;IF - 1 辅助 IF - 2、IF - 3 起作用。真核生物起始因子(eIF)较多,5' 端的帽子结构与 mRNA 在核糖体小亚基上就位有关。

(二) 肽链延长阶段

肽链延长阶段包括进位、成肽和转位三个连续的循环步骤。每循环一次,肽链延长一个氨基酸,又称核糖体循环。

1. 进位 又称注册。氨基酰-tRNA 按 mRNA 的密码子的碱基配对原则,在延长因子 EFT 的协助下,进入氨酰基结合部位(A 位)。

2. 成肽 在 Mg^{2+} 和 K^{+} 参与、转肽酶的催化下,将 P 位上的肽酰基(开始时为甲酰蛋氨酰基)转移至新进入 A 位上的氨基酰-tRNA 的 氨基形成肽键,P 位上的 tRNA 随即脱落。

3. 转位 在 Mg^{2+} 、GTP 和 EFG(具转位酶活性)参与下,核糖体沿 mRNA 从 5' → 3' 方向移动一个密码子距离,于是 A 位上的肽酰-tRNA 连同它咬合的密码子一起被移至 P 位上,此时空出来的 A 位处又显出一个密码子,以便另一个氨酰基-tRNA 进位。

(三) 终止阶段

当 mRNA 出现终止密码时,释放因子 RF-1(辨认 UAA 和 UAG)或 RF-2(辨认 UAA 和 UGA)进入 A 位;RF-3 激活转肽酶使其表现出酯酶的水解活性,使 P 位上肽与 tRNA 分离。再在 RF(或 RR)的作用下,tRNA、mRNA 及 RF 均从核糖体脱落。IF 又可使核糖体大、小亚基分离,再进入翻译过程。故核糖体循环从广义上说是指整个翻译过程。

三、翻译后的加工修饰

多肽链合成后,并不具有各种生物活性,需在细胞内进行各种修饰处理,称为翻译后加工。可分为高级结构修饰、一级结构修饰和靶向输送。

(一) 高级结构修饰

肽链释放后,可根据其氨基酸残基侧链的情况自行卷曲、折叠成某种空间结构。此外,还有两条以上相同或不同的多肽链通过非共价键聚合的亚基聚合,或多肽链与其他物质如糖、脂类、核酸色素、金属等结合成缀合蛋白质。

(二) 一级结构的修饰

包括注册起始物和某些多肽链水解、剪裁,部分氨基酸的羟化(羟脯氨酸、羟赖氨酸)、磷酸化(丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸等)和二硫键的形成。

(三) 靶向输送

合成后的蛋白质有三个去向,即胞浆、亚细胞器和体液。定向地到达其执行功能的目的地,称为靶向输送。穿过合成细胞,被血液运输到其他组织、细胞去的蛋白质,称为分泌性蛋白质。此种蛋白质进入何种靶细胞常与其所带信号肽和自身的结构特点有关。

四、蛋白质生物合成的抑制剂

蛋白质生物合成抑制剂大多数是从微生物培养液中提取,少数人工合成。这些抑制剂可抑制细菌或恶性肿瘤的生长,称为抗生素。由于真核生物与原核生物的复制、转录和翻译过程不尽相同,故某些抗生素能特异地抑制原核生物核糖体循环的某个阶段,而起到治疗作用。

第十七章 基因表达调控

一、基因表达调控的基本概念和原理

(一) 基因表达概念

生成具有功能的转录体(RNA)和蛋白质所需的 DNA 片段,称为基因;一个细胞或病毒所携带的全部遗传信息或整套基因,称为基因组。生物基因组中结构基因所携带的遗传信息经过转录或翻译等一系列过程,合成特定的蛋白质而发挥其生物学功能的全过程,称为基因表达。

(二) 基因表达的规律性

基因表达有其严格的规律性,即时间特异性和空间特异性。某一特定基因的表达随感染(病毒或细菌)或发育、生长(多细胞生物)的时间顺序开启和关闭,这就是基因表达的时间特异性。多细胞生物基因表达与分化、发育阶段一致的时间性,故又称阶段特异性。在多细胞生物个体发育、生长的不同阶段,各种基因产物在不同组织空间表达多少不同,这就是基因表达空间特异性,又称组织(细胞)特异性。

(三) 基因表达的方式

基因表达方式有组成性表达、诱导和阻遏表达。

某些基因产物对生命全过程都是必需的或不可少的,这类基因在一个生物体的几乎所有细胞中持续表达,称为管家基因。管家基因表达方式称为基本的或组成性表达。另有一些基因表达随外环境信号变化;有些基因对环境信号应答时被激活,基因表达产物增多,称为诱导。相反,有的被抑制,基因表达产物减少,称为阻遏。

(四) 基因表达调控的生物学意义

原核生物、单细胞生物调节基因的表达是为适应环境、维持生长和细胞分裂;多细胞生物调节基因的表达除为适应环境外,还有维持组织器官分化、个体发育的功能。

(五) 基因表达调控的基本要素

基因表达调控是在多级水平上进行的复杂的过程,如基因结构活化、转录起始、转录后加工和转运、翻译及翻译后加工等均为基因表达调控的控制点。其中转录起始是基本控制点。基因转录激活调节的基本要素涉及特异 DNA 序列、调节蛋白、DNA-蛋白质/蛋白质-蛋白质相互作用以及这些因素对 RNA 聚合酶活性的影响。

1. 特异 DNA 序列 这里主要指具有调节功能的 DNA 序列。原核生物大多数基因表达调控是通过操纵子机制实现的。操纵子通常由 2 个以上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。启动序列是 RNA 聚合酶结合并启动转录的特异 DNA,在启动序列特定区域内还存在一些共

有序列,其决定启动序列的转录活性大小。操纵序列如与阻遏蛋白结合就会阻碍 RNA 聚合酶与启动序列结合或使 RNA 聚合酶不能沿 DNA 向前移动,阻遏转录。还有一种特异 DNA 序列(称分解代谢物基因活化蛋白,CAP 位点)可结合分解代谢物基因活化蛋白,增强 RNA 聚合酶活性。在真核生物具有调节功能的 DNA 序列称为顺式作用元件。它们也有共有序列,为顺式作用元件的核心序列,是 RNA 聚合酶或特异转录因子结合的位点。根据顺式作用元件在基因中的位置、转录激活作用的性质及发挥作用的方式,可将真核基因的这些元件称为启动子、增强子和沉默子。启动子是 RNA 聚合酶结合位点周围的一组转录控制组件;增强子是远离转录起始点,决定基因时间、空间特异性表达,增强启动子转录活性的 DNA 序列;沉默子为负性调节元件,当其与特异蛋白因子结合时,对基因转录起阻遏作用。

2. 调节蛋白 原核生物基因调节蛋白有特异因子(决定 RNA 聚合酶与启动序列特异性识别和结合的,如 λ 亚基)、阻遏蛋白(对基因表达产生负调控的)和激活蛋白(促进 RNA 聚合酶与启动序列结合并增强酶活性的,如 CAP)。真核生物基因调节蛋白又称转录因子或反式作用因子。其有基本转录因子、转录调节因子和共调节因子之分。与核心启动子特异结合并启动转录的蛋白,称为基本转录因子;有些调节蛋白与上游激活序列或增强子元件特异地识别和结合,通过 DNA-蛋白质而影响转录,称为转录调节因子;绝大多数调节蛋白在结合 DNA 前需通过蛋白质-蛋白质相互作用形成二聚体或多聚体,然后与 DNA 结合调节基因

转录,称共调节因子。若与转录激活具有协同效应,称为共激活因子,若与转录具有拮抗作用,称共阻遏因子。所有转录因子至少包括两个不同的结合域:DNA结合域(如锌指、碱性 α -螺旋等)和转录激活域(如酸性激活域、谷氨酰胺富含域及脯氨酸富含域);很多转录因子还包含一个介导蛋白质-蛋白质相互作用的结合域(最常见的是二聚化结构域)。

3. RNA 聚合酶 启动序列或启动子核苷酸序列会影响其与 RNA 聚合酶的亲和力,而亲和力大小则直接影响转录起动的频率。共有序列与 RNA 聚合酶亲和力最大。真核生物 RNA 聚合酶需先与基本转录因子形成复合物才能与启动子结合。调节蛋白由于环境中信号刺激不同在胞内表达也就不同,随后它们通过 DNA-蛋白质或蛋白质-蛋白质相互作用影响 RNA 聚合酶的活性,从而使基础转录频率发生改变。

二、原核生物基因表达调控

大多数原核生物基因表达调控是通过操纵子机制来实现的。E.coli 的 lac 操纵子含 Z、Y 及 A 三个结构基因,一个操纵序列 O、一个启动序列 P 和一个调节基因 ϕ 。基因编码一种阻遏蛋白,可与 O 序列结合,使 lac 操纵子处于阻遏状态,介导负性调节。在启动序列 P 上游还有一个分解代谢物基因激活蛋白(CAP)结合位点。在有 cAMP 存在时,CAP 结合在 lac 操纵子启动序列附近的 CAP 位点,可刺激 RNA 转录活性介导正性调节。原核特异基因除操纵子转录起始调节外,尚有其他特异调节机制,如 E.coli 的 trp 操纵子转录

衰减、基因重组、SOS 反应等。其特点为： 因子有特异性,操纵子模型呈普遍性,基因转录为多个顺反子,阻遏蛋白是控制启动子的重要因素。

三、真核生物基因表达调控

与原核生物不同,真核基因组具有结构庞大、单顺反子、含重复序列、基因不连续性等特点。但其表达调控的最基本环节仍是转录起始。真核基因转录受顺式作用元件(特异 DNA 序列)与反式作用因子(调节蛋白)相互作用调节。其表达调控特点为:

1. DNA 染色体结构变化 包括 DNA 拓扑结构、甲基化、核小体结构稳定性和对核酸酶的敏感性等变化。

2. 转录激活与调节 RNA 聚合酶 RNA pol I 、 RNA pol II 和 RNA pol III , 分别负责三种 RNA 转录。以 RNA 聚合酶 RNA pol II 为例,它不能单独识别、结合启动子,需依赖基本转录因子和转录调节因子存在。基因转录激活过程就是形成稳定的转录起始前复合物(PIC),如 TATA 盒 $\xrightarrow{\text{TF D}} \xrightarrow{\text{TF A}} \xrightarrow{\text{TF B}} \xrightarrow{\text{RNA-pol}} \xrightarrow{\text{TF F}} \xrightarrow{\text{TF E}} \text{PIC}$ 。由于基因调节元件不同,存在胞内因子种类、性质、浓度不同,所发生的 DNA-蛋白质、蛋白质-蛋白质相互作用类型不同,从而产生协同、竞争或拮抗,以调节基因的转录。

3. 正性调节占主导 有利于基因转录表达的特异性和精确性,而且又比较经济。

4. 转录与翻译过程分开进行 由于细胞核存在将两者分开。

5. 转录后加工修饰 较原核生物复杂。

第十八章 基因重组与 基因工程

基因重组即 DNA 重组,是将不同来源的 DNA 分子通过磷酸二酯键连接成新的 DNA 分子的过程。由于 DNA 重组技术是在分子水平对基因进行体外操作,因而也称分子克隆或基因克隆。克隆是指通过无性繁殖过程产生的与亲代完全相同的子代群体。分子克隆是在体外用酶将 DNA 分子按照既定的目的和方案进行人工重组,将重组分子(又称复制子)导入(转化或转染)到合适的受体细胞中,使其在细胞中扩增和繁殖,以获得 DNA 分子大量复制,并使受体细胞获得新的遗传特征的过程。实现基因克隆所采用的方法和相关的工作,统称 DNA 重组技术,又称基因工程。其与当代的蛋白质工程、酶工程和细胞工程构成了现代新兴的学科——生物技术工程。

一、重组 DNA 技术中 常用工具酶

基因工程中的许多工作都涉及到对 DNA 进行切割和重组,或对 DNA 进行修饰或合成。这些工作都是通过酶的作用来完成的,如限制性核酸内切酶、DNA 连接酶、DNA 聚合酶、逆转录酶、多聚核苷酸激酶、末端转移酶和碱性磷酸酶等。

(一) 限制性核酸内切酶

它是由细菌产生的一种能识别双链 DNA 中特定定位点,并水解该点磷酸二酯键的核酸内切酶(简称限制酶或内切酶)。现有 1 800 种以上,可分为 I、II、III 型,但常用的是 II 型。II 型能在 DNA 分子内部识别特异位点和切割双链 DNA。裂解后,有些裂解点 5' 端有突出末端,有的在 3' 端有突出末端,分别称为 5' 粘性末端和 3' 粘性末端。有的限制酶切割在双链 DNA 分子中对称性识别序列的正中,使产生的末端是齐头的,没有单链突出,称之为平端或钝端。还有一些特殊的 I 型酶,如同裂酶、同尾酶等。

(二) DNA 聚合酶

DNA 聚合酶 I 是从 *E. coli* 中发现的第一个 DNA 聚合酶。它能合成双链 cDNA 的第二条链;催化 DNA 缺口平移反应,制备高比活性 DNA 探针;DNA 序列分析和填补 3' 末端。

(三) DNA 连接酶

DNA 连接酶催化双链 DNA 的 3' 端羟基与另一双链 DNA 的 5' 端磷酸基连接,形成 3',5'-磷酸二酯键,使具有相同黏性末端或平端 DNA 连接。

(四) 逆转录酶

以 RNA 为模板合成 DNA 的 DNA 聚合酶称逆转录酶。它催化 cDNA 合成,构建 cDNA 文库;替代 DNA 聚合酶 I 进行填补、标记或 DNA 序列分析。

还有多聚核苷酸激酶催化多聚核苷酸 5 羟基末端磷酸化或标记探针;末端转移酶在 3 羟基末端进行同质多聚物加尾;碱性磷酸酶切除末端磷酸基。

二、基因克隆常用载体

载体是指能在连接酶催化下与外源 DNA(目的基因)片段连接,实现外源 DNA 的无性繁殖或表达有意义的蛋白质所采用的 DNA 分子。它有克隆载体和表达载体之分。前者需具有自身复制增殖能力的 DNA 分子(复制子),单一切口的限制酶识别位点,多个利于选择和筛选的遗传表型,容纳足够外源 DNA 片段,易于提取分离、导入受体细胞等条件。后者除具有以上特点外,还具有表达系统元件。常用的载体有质粒和噬菌体(第一代)、穿梭质粒(第二代)、动植物病毒和昆虫载体(第三代)。

三、重组 DNA 技术

为研究基因的结构与功能,从构建的基因组 DNA 文库或 cDNA 文库分离、扩增某一感兴趣的基因就是基因的克隆或分子克隆,又称重组 DNA 技术。一个完整的基因克隆过程应包括:目的基因和载体的获得(分)、限制酶的使用(切)、目的基因与载体的连接(接)、重组 DNA 分子导入(转)、重组体的筛选(筛)。

(一) 目的基因获取

通常来源有化学合成、酶促合成 cDNA、制备基因

组 DNA 及 PCR 技术扩增。

(二) 目的基因与载体连接

连接方式有粘性末端连接、平头末端连接、人工接头法和同源多聚尾连接。

(三) 重组 DNA 导入宿主细胞

依据不同基因载体和受体细胞,重组 DNA 分子导入的方法有转化、感染和转染三种。转化是指将质粒 DNA 或以它构建的重组 DNA 分子导入受体细菌的过程。感染是指将噬菌体 DNA、病毒 DNA 或以它们构建的重组噬菌体 DNA 或重组病毒 DNA,先在体外进行包装,使之成为有感染力的噬菌体或病毒而进入受体细菌或细胞的过程。转染主要是指噬菌体或病毒 DNA 或以它们为载体构建的重组噬菌体或病毒 DNA 直接进入感受态受体细胞的过程。

(四) 重组 DNA 的筛选和鉴定

经过转化、感染、转染的受体细胞,在培养基经过培养后,利用原位杂交、Southern 印迹或免疫法对抗药菌落进行筛选,获得含有目的基因的转化子细胞,再经扩增提取,从而得到大量同一的 DNA 分子,经 PCR 分析、限制酶切图谱鉴定。

(五) 重组 DNA 分子在宿主细胞中的表达

这个过程非常复杂,其包括基因转录, mRNA 的翻译以及转录后、翻译后的加工修饰过程。其间涉及到基因本身的调控元件和众多的蛋白质因子和一些二价

金属离子的参与。根据表达体系的不同有原核表达体系和真核表达体系。

1. 原核表达体系 *E. coli* 是当前采用最多的原核表达体系,其优点是培养方法简单、迅速、经济,又适合大规模生产。其不足处是: 需要在外源基因插入表达载体; 只能表达克隆的 cDNA,不能表达真核基因组 DNA; 表达蛋白常形成不溶性的包涵体,很难表达可溶性蛋白。

2. 真核表达体系 要表达真核生物的蛋白质,需要选择真核表达体系,常用的有酵母、昆虫、哺乳类动物细胞表达体系。尤其是哺乳类动物细胞不仅可表达克隆的 cDNA,而且还可表达真核基因组 DNA。其表达的蛋白质常被适当修饰并恰当地分布在细胞内一定区域。在运用真核表达体系时,一般要先在操作方便的大肠杆菌中筛选、复制和繁殖以获得足够量的目的基因克隆,然后再引入真核表达体系。将克隆的重组 DNA 分子导入真核细胞的方法有磷酸钙转染、脂质体转染、DEAE 葡聚糖转染、电穿孔、显微注射等。常按细胞的种类、特性及表达载体的性质而定。

四、重组技术在医疗方面的应用

重组 DNA 技术在疾病基因的发现、表达有药用价值的蛋白质和多肽、基因诊断和治疗、遗传病预防等方面都具有广泛的应用价值,促进了当代分子医学的诞生和发展。

第十九章 基因诊断与 基因治疗

人类大多数疾病与基因密切相关,主要是由于内源性基因的变异和外源性基因的入侵,使得原有基因的结构变异和表达异常所致。在基因水平进行诊断和治疗是现代医学发展的趋势。

一、基 因 诊 断

基因诊断是指利用现代分子生物学和分子遗传学的技术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。其优点是: 针对性强; 特异性高; 灵敏度高; 应用范围广。其使用的方法是基于核酸分子杂交技术和 PCR 技术。

(一) 核酸杂交技术

它是依据 DNA 双链碱基互补、变性和复性原理,用已知碱基序列的单链核酸片段作探针,检测样本中是否存在与其互补的同源核酸序列。其可分为液相杂交和固相杂交两类。前者在液相中进行杂交反应,不易分离杂交体和游离探针;后者是将待检测核酸样本先结合在固相支持物上,再与溶液中特异标记探针进行杂交。其过程是:制备待测核酸样品 转移样品到固相支持物 封闭非特异 DNA 位点 加入杂交液进

行杂交 洗去未杂交的标记探针 检测杂交信号。常用的核酸杂交方法有原位杂交、Southern 印迹杂交、Northern 印迹杂交、斑点杂交等。还有以分子杂交为基础的方法如限制性内切酶酶谱分析法、DNA 限制性片段长度多态性分析法、等位基因特异寡核苷酸探针杂交法以及与 PCR 技术联合应用等。

(二) PCR 技术

常用的 PCR 技术由 DNA 模板变性、模板与引物 (DNA) 结合和引物延伸三个步骤组成。其过程是：模板 DNA 置高温 (95℃ 左右) 变性成单链 加入与模板 3' 端互补的 DNA 引物 降温 (70℃) 退火, DNA 引物与模板结合 $\xrightarrow[\text{Taq}]{\text{耐热 DNA 聚合酶}}$ DNA 引物延伸成新的双链 DNA。其产物分析常用凝胶电泳分析法和点杂交分析法。近来还有生物芯片、基因测序等方法用于基因诊断。

基因诊断现已广泛应用于遗传病、肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等重大疾病, 除在早诊早治、疗效判断、鉴别诊断、预测预后中发挥作用外, 在判断个体疾病易感性、器官移植组织配型和法医学等方面均起重要作用。

二、基 因 治 疗

基因治疗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。目前基因治疗常用的方法有基因矫正、基因置换、

基因增补和基因失活等。基因治疗根据受体细胞种类的不同,可分为体细胞基因治疗和生殖细胞基因治疗。出于安全性和伦理学的考虑,目前基因治疗仅限于使用体细胞。按实施中导入基因的方式不同,基因治疗可分为间接体内疗法和直接体内疗法。前者的基本程序包括治疗基因选择、基因载体选择、靶细胞选择、基因转移、外源基因表达的筛选、将基因修筛过的细胞回输体内并观察治疗效果等。通常将基因导入哺乳动物受体细胞的方法有两类:一类是非病毒介导的基因转移;一类是病毒介导的基因转移。前者包括物理的和化学的方法。物理方法有显微注射、电穿孔、DNA 直接注射法和基因枪技术等。化学方法有磷酸钙沉淀法、DEAE 葡聚糖法、脂质体介导的基因转移等。但在基因治疗临床实施中,以病毒载体为主。目前基因治疗已从实验室过渡到临床,且已取得了较好的成绩。虽然基因治疗仍存在一些问题,但基因治疗的最后成功,将是生物医学工程史上一个新的里程碑。

第二十章 肝 胆 生 化

一、肝脏的结构与 功能关系

肝脏是体外物质进入体内的必经门户(除注射入血外),又有两条输入血管和两条输出管道,故不仅有充足的营养物质和氧气的供给,而且能及时将代谢末产物、药物、毒物等运出肝外。肝内有丰富的血窦,有充足时间进行物质交换。肝细胞内存在着大量线粒体、内质网、核糖体、溶酶体等亚细胞结构,有利于各种物质代谢和能量充足供应。还存在数百种酶,有的酶是肝细胞独有或活性最强的如尿素合成酶、酮体生成酶、葡糖-6-磷酸酶。因此肝脏具有极为活跃的代谢系统,常被誉为“ 物质代谢中枢 ”、体内最大的“ 化工厂 ”。

二、肝脏在物质代谢 中的作用

肝脏通过肝糖原的合成、分解和糖异生作用,调节着血糖的水平。在脂类代谢中,肝脏对脂类的消化、吸收、运输、合成和分解均起重要作用。磷脂和胆固醇主要在肝内合成;胆固醇又可转化为胆汁酸,助脂类消化和吸收,并调节体内胆固醇的含量。肝脏能合成

VLDL、HDL、PPCAT, 参与脂肪与胆固醇的运输, 又是生成酮体的主要场所。在蛋白质代谢中, 除 γ -球蛋白外, 几乎所有血浆蛋白质均来自肝脏, 特别是清蛋白、纤维蛋白原和凝血酶原只在肝内合成。除支链氨基酸外, 所有氨基酸分解, 尿素合成以及维生素吸收、贮存、转化, 激素的灭活等均在肝脏内进行。

三、胆汁酸代谢

胆汁是肝细胞分泌的液体, 除含胆汁酸和一些酶有助于脂类的消化吸收外, 其他多属排泄的代谢废物。胆汁酸在肝细胞内由胆固醇转化而来, 是体内胆固醇的主要去向。胆固醇 7 α -羟化酶是胆汁酸生成的关键酶, 它与胆固醇合成的关键酶 HMG CoA 还原酶同受胆汁酸和胆固醇的调节。肝细胞合成的胆汁酸为初级游离型胆汁酸, 包括胆酸和鹅胆酸, 进一步与甘氨酸或牛磺酸结合生成初级结合型胆汁酸。后者随胆汁进入肠道, 在肠道细菌作用下, 生成次级胆汁酸(脱氧胆酸和石胆酸), 也有游离型与结合型之分。肠道中的胆汁酸(不论是何型)大部分可再吸收入肝, 泌入胆汁进入小肠, 反复循环使用, 以补体内合成不足。此过程称为胆汁酸的肠肝循环。

四、胆色素代谢

胆色素是铁卟啉化合物在体内的分解代谢产物, 包括胆绿素、胆红素、胆素原和胆素, 统称为胆色素。体内胆红素主要来自网状内皮系统对红细胞的破坏,

在血红素加氧酶的催化下由血红素生成。它透出细胞进入血液后,主要与清蛋白结合(称游离胆红素)而被运输至肝。肝细胞膜有与胆红素高度亲和力的特异受体,可将胆红素摄入胞内。在胞内胆红素主要与 Y 蛋白和 Z 蛋白结合而被运至内质网,在此与葡萄糖醛酸结合成葡萄糖醛酸胆红素而释出 Y 蛋白和 Z 蛋白,称为结合胆红素。它经胆道排入肠腔,在肠道细菌作用下,还原成胆素原族化合物,大部分胆素原随粪便排出被空气氧化为粪胆素;小部分可被肠黏膜再吸收入肝,经胆汁排出(胆色素的肠肝循环),但其中小部分则逸入大循环自尿中排出,被氧化成尿胆素。

胆红素生成过多或排出障碍,在血中堆积超过 $17 \mu\text{mol/L}$,在临床上可出现黄疸。根据其发病机理不同,可分为溶血性黄疸、阻塞性黄疸和肝细胞性黄疸。

1. 溶血性黄疸 又称肝前性黄疸,主要原因是红细胞破坏过多,导致血胆红素生成过多所致。血胆红素增多,促进肝脏对胆红素转化作用增强,胆素原产量增加,尿液和粪的颜色加深,范登堡试验间接反应阳性。

2. 梗阻性黄疸 又称肝后性黄疸,主要原因是胆管排泄受阻。肝胆红素无法入肠,倒流入血,血中结合胆红素升高,并在尿中出现。由于胆素原无法生成,尿、粪颜色变浅,范登堡试验直接反应阳性。

3. 肝细胞性黄疸 由于肝细胞功能下降转化不力,血胆红素相对增高,又因肝细胞肿胀,毛细胆管相对狭窄,结合胆红素倒流入血,故范登堡试验呈双相反应。由于结合胆红素入肠减少,胆素原生成也就减少,其尿液和粪色则可变浅。

五、肝脏的生物转化作用

不论是外源性或内源性,一切非营养物在肝脏经转化,使物质的极性增加、溶解度增高、毒性降低,易于排出,称为生物转化作用。生物转化作用包括氧化反应、还原反应、水解反应和结合反应。前三种不需要结合剂参与,又称第一相反应;后者需结合剂参与,又称第二相反应,常见的结合剂有 UDP - 葡(萄)糖醛酸、PAPS、乙酰 CoA、S - 腺苷甲硫氨酸、甘氨酸、谷胱甘肽等。生物转化的特点是:反应的连续性和反应的多样性以及解毒和致毒的两重性。生物转化往往受年龄、性别、药物或毒物的性质以及肝脏功能情况的影响。

肝细胞内有多种酶,参与生物转化过程,见表 1 - 5。

表 1 - 5 肝细胞内的各种酶类及其特性

酶 类	定 位	结合基团	结合基团 供 体	被 结 合 物 质
葡糖醛酸基转移酶	微粒体	葡糖醛酸	UDP - GA	酚、醇、胺、含羧基或巯基化合物
硫酸转移酶	胞 液	硫酸	PAPS	酚、醇、芳香胺类
乙酰基转移酶	胞 液	乙酰基	乙酰 CoA	芳香胺、胺、氨基酸
酰基转移酶	线粒体	甘氨酸	甘氨酸	酰基 CoA (如苯甲酰 CoA)
甲基转移酶	胞 液	S - 腺苷蛋氨酸	SAM	生物胺、吡啶、喹啉
谷胱甘肽转移酶	胞 液	谷胱甘肽	GSH	环氧化物、卤化物、胰岛素等
环氧水化酶	微粒体	水	H ₂ O	不稳定的环氧化物

六、肝脏的排泄功能

肝脏的排泄功能主要通过胆道随胆汁排出来完成。进入体内的有机色素,多数是通过肝脏转化并排出体外,因此可以从这些色素进入人体后的排出时间来测知肝脏的排泄功能好坏。临床上所进行的 BSP (四溴酚磺肽钠) 试验,就是根据这一原理设计的。

七、肝脏功能试验的意义和评价

临床上为了了解肝脏功能状态,常根据肝脏的某种代谢功能设计肝脏功能检查方法。从不同角度反映肝功能情况,为临床诊断和治疗提供依据。但由于各种肝功能试验仅能反映肝脏功能的某一侧面,加之特异性较差,灵敏度不高以及肝脏代偿功能极强,因此对试验结果必须结合临床症状、实验室条件等,进行综合分析,切莫陷入片面性和盲目性。

第二十一章 水盐代谢与酸碱平衡

一、水盐在体内的生理功能

水是人体内最多而且是生物体必需的物质,也是体液的主要成分。水在人体内还有特殊的理化性质和极其重要的生理功能,如构成组织细胞的成分(大部分为结合水),调节和维持体温的恒定,参与体内物质的代谢和运输,以及润滑保护作用等。无机盐对于生命活动也是必不可少的物质。本章所讲述的无机盐,主要是钾、钠、氯、钙和磷等这些电解质,其在体内的化学组成中虽然含量不高,总量约占体重的 4% ~ 5%,但作为组织细胞的组成成分,维护体液的酸碱平衡和渗透压平衡,参与神经肌肉和心肌的应激性,参与酶的辅基或激活剂或抑制剂的成分,参与物质代谢反应或代谢调控等都具有重要的作用。

二、体液的分布与组成

(一) 人体水的含量与分布

正常成人体液总量约占体重的 60%。水在体内常溶解有各种无机盐和有机物。体液在体内被分隔成几个区域:细胞内液、细胞间液和血液。它们分别占体

重的 40%、15% 和 5%，后两者又合称细胞外液。体液的含量随性别、年龄、胖瘦以及疾病不同而异。

(二) 体液电解质的含量和分布特点

体液中的无机盐又常以电解质形式存在于体液的不同部位,所以电解质在生物体的含量和分布各有一定的特点: 各部分体液以 mEq/L 计,各部分阴、阳离子总量均相等,均呈电中性; 细胞内液与细胞外液的电解质分布差别悬殊,例如细胞外液中阳离子以 Na^+ 为主,阴离子以 Cl^- 和 HCO_3^- 为主;细胞内液阳离子以 K^+ 为主,阴离子则以 HPO_4^{2-} 和蛋白质为主;

细胞外液中,血浆与细胞间液除蛋白质含量相差较大外,其他电解质含量基本相同。这种差异形成的有效胶体渗透压,对于血浆和细胞间液之间水的交换有重要意义; 各部分体液尽管离子浓度不同,胞内高于胞外,但渗透压相等,平均为 300 mOsm/L 。

三、体液平衡及其调节

(一) 水代谢

1. 水的来源与去路 正常成人体内水的每日进出量相等,约为 $2\,500 \text{ ml}$,处于动态平衡状态。主要依赖于水的来源与去路保持平衡。其来源有饮水(约 $1\,200 \text{ ml}$)、食物中水(约 $1\,000 \text{ ml}$),还有糖、脂肪和蛋白质分解过程中产生的水,约每日产生 300 ml ,称为内生水。其去路即通过排泄器官如肺、肾、皮肤、大肠等排出。排出量分别约 400 ml 、 $1\,500 \text{ ml}$ 、 500 ml 和

100 ml。由于体内每天约有 35 g 代谢废物需溶解排出,故尿液每日必须至少保持 500 ml 的量,才能避免体内代谢废物的潴留。因此,2 500 ml 是人体每日的需水量,1 500 ml 则是最低生理需水量。

2. 体液交换 人体的消化液、血液、细胞间液和细胞内液等体液间不断进行着水的交流(交换)过程,期间伴随着营养物质的吸收、代谢物的交换以及代谢末产物的排出。在消化道通过消化液的分泌和吸收,血液与细胞间液之间则依赖有效胶体渗透压,细胞间液与细胞内液之间则依赖各种离子浓度、胞膜的通透选择性和泵的作用进行体液交换。若体液交换中,由于某一环节发生异常,使水和电解质发生数量改变,就可产生水肿、脱水或电解质紊乱等病症。

(二) 钾、钠与氯代谢

1. 钾在体内的含量、分布与代谢 钾在正常成人体内的含量约为 3 mol,98% 存在于胞内,血浆 K^+ 的正常浓度为 4.1 ~ 5.6 mmol/L。正常成人每日需要量约 50 ~ 100 mmol,一般从食物中获得。其排泄途径有三,即经肾、皮肤和肠道,其中肾排出量约占 80% ~ 90%,而且不吃也排。其分布常受到糖原合成、蛋白质合成的影响,合成时钾从胞外进入胞内,分解时钾从胞内进入胞外;严重创伤、组织破坏、感染和缺氧时,体内蛋白质分解加强,胞内释出更多的钾;酸中毒可引起高血钾,碱中毒可引起低血钾。

2. 钠和氯在体内的含量、分布与代谢 人体摄入的钠和氯主要来自食物中的氯化钠,每日需要量约 5 ~ 10 g。成人体内钠的总量约 60 g,其中 50% 存在于细

胞外液。血浆正常浓度为 $135 \sim 145 \text{ mmol/L}$ 。其排出途径主要经肾,排出量与摄入量保持平衡。氯的总量约 100 g ,主要分布在细胞外液,血浆 Cl^- 的正常浓度为 $98 \sim 106 \text{ mmol/L}$ 。钠的排出常伴有氯的排出。钠摄入减少时,其排出的钠和氯也减少,甚至完全消失,故临床上常作为缺盐性脱水的诊断依据。

3. 体液平衡的调节 神经系统、神经体液和肾脏在维持水与电解质的动态平衡中起着主要的作用。神经系统的调节是通过血浆和细胞间液渗透压对下丘脑视前区渗透压感受器的刺激引起渴觉来实现的。但渴觉也可由于大脑皮质功能紊乱,或由于肿瘤、创伤、炎症等刺激渗透压感受器引起。激素主要有加压素、醛固酮和心钠素等的调节。血浆渗透压、血容量和血压等可分别刺激渗透压感受器、血容量感受器和主动脉血压感受器,使加压素分泌增加或减少,从而影响肾小管对水的重吸收作用加强或减弱。醛固酮主要促进肾小管膜的排氢、排钾、保钠作用。血容量减少、血压下降,使肾素-血管紧张素系统兴奋而使醛固酮分泌增加,保钠排钾增强,致使血钠升高,血容量和血压升高。反之,则减少。心钠素抑制肾小管对水和钠的重吸收,故有利水、利钠作用。同时还有抑制肾素、醛固酮和加压素的分泌。

四、钙、磷代谢

钙、磷的吸收在小肠上段进行,其与肠液的酸碱度、溶解度和维生素 D 的作用有关。成人体内的钙、磷,主要以无机盐的形式存在,绝大部分存在于骨骼和

牙齿中,只有小部分存在于体液内。血液中的钙几乎全部存在于血浆中,故称血浆钙。血浆钙正常浓度保持在 $2.25 \sim 2.75 \text{ mmol/L}$ 之间,其以离子钙与结合钙的形式处于动态平衡。其中离子钙(Ca^{2+})直接参与各种生理功能,如第二信使调节,维持神经肌肉应激性,参与某些酶的激活作用等。血浆中含磷化合物包括无机磷和有机磷酸酯类化合物。血磷正常浓度为 $0.97 \sim 1.61 \text{ mmol/L}$ 。钙磷浓度积($2.5 \sim 3.5$)直接调节着骨盐代谢。活性维生素 D(1,25-二羟维生素 D)、甲状旁腺素和降钙素是体内调节钙磷代谢的三个重要激素。随着它们的合成和分泌的变化,影响肠内钙、磷的吸收,骨组织与体液间的钙磷平衡以及肾脏的排泄。在临床较多见的钙磷代谢紊乱是低血钙,如佝偻病、软骨病以及搐搦等。

五、水、钠和钾代谢紊乱

水和钠代谢紊乱可分为水肿和脱水两种情况。前者有营养不良性水肿、心衰水肿、肝性水肿和肾性水肿之别;后者又有高渗性脱水、等渗性脱水和低渗性脱水之分。钾代谢紊乱则表现为高血钾和低血钾等临床症状。故在临床上要根据症状、体征和病史综合分析,针对不同原因给以正确治疗。

六、酸碱平衡

体内的糖、脂肪、蛋白质代谢产生的大量酸性物质和碱性物质,其中以酸性物质为主。成人每日生成

15 ~ 20 mol 的挥发性酸(CO_2)和 70 ~ 100 mmol 的非挥发性酸(固定酸),如乳酸、丙酮酸、酮体、磷酸等,每日以固定酸的形式排出的 H^+ ,约为 40 ~ 100 mmol。

正常时,各部分体液的 pH 相当恒定,在 pH 7.35 ~ 7.45 间波动。这主要依靠血液内缓冲体系、肺脏和肾脏的调节。血液内的缓冲体系由多种缓冲对组成,如血浆中的 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{Na}^+ - \text{Pro}^-/\text{H}^+ - \text{Pro}^-$;红细胞内的 $\text{KHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{K}^+ - \text{Hb}^-/\text{HHb}$ 、 $\text{KHbO}_2/\text{HHbO}_2$,其中以 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 为最重要。其比值为 20 : 1 时,血浆 pH 值为 7.4。体内酸性物质增加时, NaHCO_3 与其中和;碱性物质增加时, H_2CO_3 与其中和。保持体内酸碱平衡。肺脏是通过呼吸运动控制 CO_2 的排出量,以影响血浆中 H_2CO_3 的浓度,从而调节酸碱平衡。肾脏则以排出固定酸,保留并维持血中 NaHCO_3 (碱贮量),从而调节血液的 pH。其调节酸碱平衡的方式主要有 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换、 $\text{NH}_4^+ - \text{Na}^+$ 交换和 $\text{K}^+ - \text{Na}^+$ 交换。 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换与 $\text{K}^+ - \text{Na}^+$ 交换还呈竞争性作用,故酸中毒常伴有高血钾,碱中毒伴有低血钾;反之亦然,如低血钾伴碱中毒、高血钾伴酸中毒。

如酸碱平衡失调,按其起因不同可分为代谢性和呼吸性两大类。由于血浆中 NaHCO_3 浓度首先减少或首先增加而引起的失调,分别称为代谢性酸中毒或代谢性碱中毒;如由于肺部呼吸功能异常导致 H_2CO_3 浓度首先增加或首先减少而引起的失调,分别称为呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒。随着缓冲对的一个物质改变而另一物质也相应的改变,以保持其比例,称为代

偿调节机制。如经代偿调节最终血液 pH 仍在正常范围内,则称为代偿期;如不能代偿调节到正常范围内,则称非代偿期。

记 忆 篇

第一章 绪 论

一、生物化学的涵义、任务和主要内容

1. 涵义：生物化学是研究生物体的物质组成、物质代谢（含能量代谢）以及与外界环境相互关系的学科。

2. 任务：应用化学、生物学理论和方法，从分子水平研究生物体的化学组成以及在生命活动中所进行的化学变化和调控规律等生命现象和本质，从而去改造自然、促进生产、提高人民健康水平。

3. 主要内容：

- (1) 大分子物质的结构、性质与功能。
- (2) 物质在体内的代谢与调控。
- (3) 遗传信息的传递与调控。
- (4) 某些组织的特殊代谢。

二、生物化学在中医学中的地位和作用

1. 中医、西医都是从医治患者疾病出发，只有正确掌握了正常人体内物质代谢变化规律，才能正确认识疾病的发生、发展，并对其进行诊治与预防。

2. 中医是经验医学，经实践发展起来的，由于当

时的认识局限性和片面性,需现代科学给以补充证实、修改和发扬。

3. 中草药本身也是生物体,其体内有效成分的形成与贮存、剂型的处理和作用机理的研究都需要生物化学知识。

三、生物化学在我国的发展

古代:酿酒、制酱、做豆腐,以及维生素缺乏病诊治,脏器疗法等生物化学的知识应用,在我国早有记载。

近代贡献主要有:

(1) 吴宪的蛋白质变性学说。

(2) 1965 年,我国首先合成了结晶牛胰岛素。

(3) 1972 年,用 X 衍射法测定了猪胰岛素分子的空间结构,分辨率达 0.18 nm。

(4) 1979 年又成功地合成了 41 个核苷酸组成的酵母丙氨酸 tRNA。

(5) 建国后,在高等学校建立了生物化学专业,开设了生物化学课程,培养了大批生物化学专门人才。

(6) 进行了大量中西医结合的科研工作。

四、生物化学学习方法

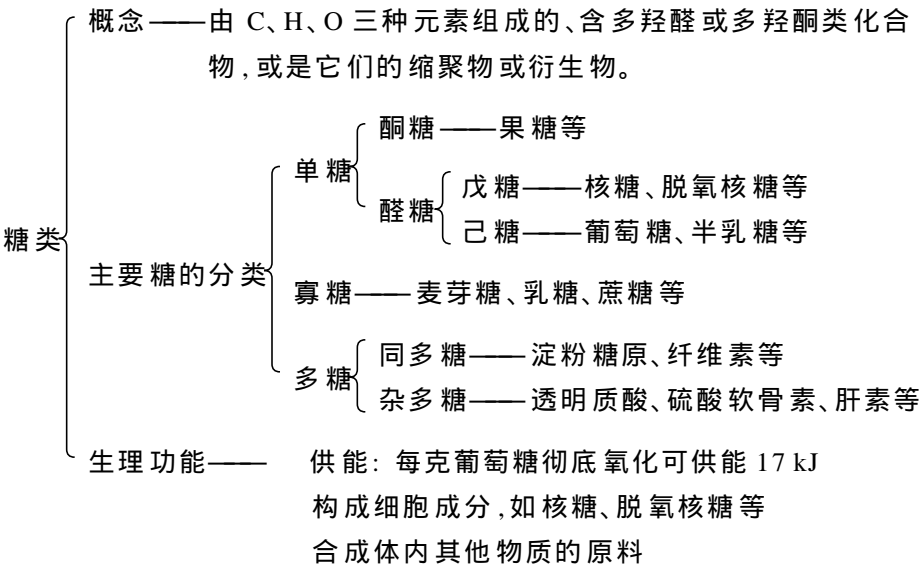
1. 运用辩证唯物主义来认识体内的物质代谢及其调控。

2. 要及时进行归纳、分析、对比,明确概念、特点和生理意义。

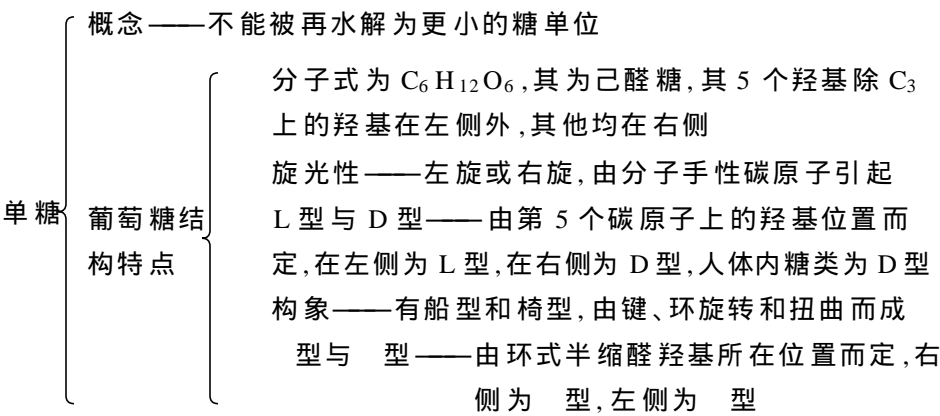
3. 要经常复习有关的课程加深理解、记忆。

第二章 糖 类 化 学

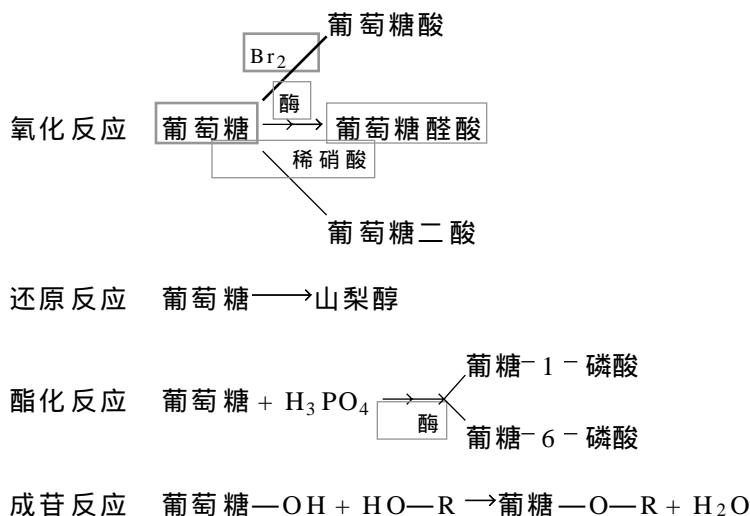
一、糖类的概念、分类和生理功能



二、单糖的结构和性质 (以葡萄糖为例)



主要化学性质



三、寡糖

寡糖

概念——通常由 2 ~ 10 个单糖分子脱水缩合而成的糖类

二糖结构

- 麦芽糖——葡萄糖-1,4 糖苷键——葡萄糖-OH
- 乳糖——半乳糖-1,4 糖苷键——葡萄糖-OH
- 蔗糖——葡萄糖-1,2 - 果糖

二糖主要化学性质——麦芽糖和乳糖都存在半缩醛羟基,有还原性,而蔗糖中葡萄糖与果糖缩合时,都使用了半缩醛羟基,故失去了还原性

胞膜上的寡糖链——主要含有半乳糖、甘露糖、乙酰氨基葡萄糖和乙酰氨基半乳糖等,分支末端一般是岩藻糖或唾液酸

四、多糖

(一) 同多糖

由一种单糖组成的多糖,通常由葡萄糖组成的多糖(见表 2-1)。

表 2-1 同多糖的种类、结构特点及主要性质和用途

种 类	结 构 特 点	主要性质和用途
直链淀粉	由 α -1,4 糖苷键连接	溶于水,遇 I_2 呈紫蓝色
支链淀粉	除由 α -1,4 糖苷键连接外,每间隔 20 ~ 30 个 G 有个支链,以 α -1,6糖苷键连接	不溶于水,遇 I_2 呈蓝色,存在于植物体,为人体的主要养料
糖 原	与支链淀粉相似,但其分支更多、支链更短、分子量更大	易溶于水,遇 I_2 呈红褐色,是存在于动物体内糖的贮存形式
纤 维 素	β -D-葡萄糖以 β -1,4 糖苷键连接	不溶于水,不被人体利用,但能促进肠蠕动
香菇多糖 茯苓多糖 昆布多糖	β -D-葡萄糖以 β -1,3 糖苷键连接	对动物肉瘤 ₁₈₀ 有明显抑制作用
右旋糖酐	以 α -1,6 糖苷键为主,兼有 α -1,3 糖苷键和 α -1,4 糖苷键	中分子右旋糖酐为血容量扩充剂;低分子右旋糖酐可降低血液黏滞度,防止血栓形成

(二) 杂多糖

杂多糖是由多种单糖或单糖衍生物组成的多糖。如透明质酸、硫酸软骨素、肝素和血型物质等。

第三章 脂 类 化 学

一、脂类的分类和生理功能

表 2-2 脂类的分类和生理功能

分 类	生 理 功 能
脂肪酸	{ 供能、贮能、提供必需脂肪酸、保温、防震等
甘油酯类 { 脂酰甘油 磷酸甘油酯	
神经鞘甘油酯 类固醇	
	{ 构成生物膜, 协助脂类和脂溶性维生素吸收、运输。胆固醇还可转化为雄激素、肾上腺皮质、维生素 D ₃ 和胆汁酸等

二、脂肪酸与前列腺素

1. 体内脂肪酸的结构特点

通式为 RCOOH

大多是长链含偶数碳原子

含有 0~4 个不饱和双键的一元酸

天然存在的不饱和脂酸为顺式

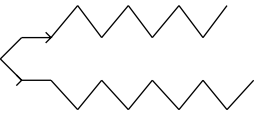
亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸为必需脂肪酸
2. 花生四烯酸

白三烯

前列腺素→血栓素
3. 前列腺素结构特点

都含有前列烷酸基本结构

按五碳环上取代基及双键位置不同, 分 A、B、C、D、E、F 等

按侧链上双键数, 再分成 1、2、3 类
- 

4. 前列腺素、血栓素、白三烯都具有广泛的生理功能,但作用各异

三、甘油酯类

(一) 脂酰甘油

1. 结构特点

通式为

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_1 \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_2 \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_3 \end{array}$$

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3$ 称单纯甘油酯; $\text{R}_1 \neq \text{R}_2 \neq \text{R}_3$ 称混合甘油酯

不饱和键多,熔点低,为液体;饱和键多,熔点高,为固体
2. 主要化学性质

水解和皂化——水解 1 g 三酰甘油所需氢氧化钾的毫克数,称皂化值

氢化和碘化——每 100 g 三酰甘油所能吸收碘的克数,称碘价

腐败——经水解、氧化产生有臭味的脂肪酸

(二) 磷酸甘油酯

1. 结构特点

通式为

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_1 \\ \text{CH}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}_2 \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{含氮碱} \end{array}$$

含氮碱种类不同,有磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸等之分

R_2 常为必需脂肪酸,其水解后为溶血磷脂,具有强烈溶血作用
2. 主要生理功能

有利于脂肪的乳化和运输

构成生物膜的基本骨架(双脂层)

磷脂酰乙醇胺还参与血液凝固作用

四、神经鞘脂类

1. 结构特点

以神经鞘氨醇代替甘油,其双键为反式构型

$$\text{CH}_3 \rightarrow (\text{CH}_2)_{12} \rightarrow \text{CH} \Rightarrow \text{CH} \xrightarrow{3} \text{CH} \xrightarrow{2} \text{CH} \xrightarrow{1} \text{CH}_2 \rightarrow \text{OH}$$

$\text{OH} \quad \text{NH}_2$

基本结构为神经酰胺,脂肪酸以酰胺键与鞘氨醇的氨基相连

其脂肪酸主要含 16~24 个碳原子饱和脂肪酸或含 1 个双键的不饱和脂肪酸

神经酰胺 C₁ 上的一 OH 被不同基团取代,而分为神经鞘磷脂、脑苷脂和神经节苷脂
2. 生理功能

——它们主要分布在神经系统,参与神经系统的活动

五、类固醇

类固醇的基本结构

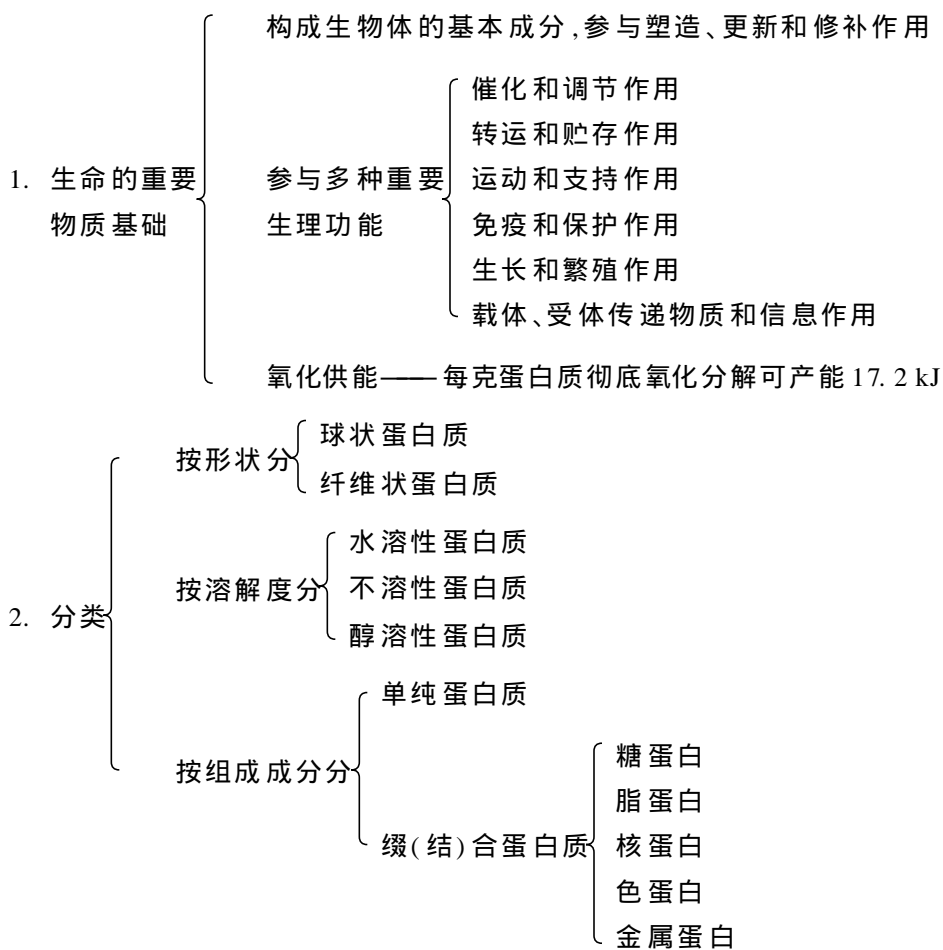
表 2-3 胆固醇及其衍生物的基本结构特点和生理功能

名 称	基 本 结 构 特 点	生 理 功 能
胆固醇	C ₃ 上有一 OH 基, C _{5~6} 间有双键, C ₁₇ 的 R 为含 8 个碳原子的侧链	构成生物膜、转化为类固醇活性物质的原料

名 称	基 本 结 构 特 点	生 理 功 能
胆 汁 酸	环上无双键, C_{17} 上 R 基为含 5 个碳原子的侧链, 末端为羧基	乳化作用
肾上腺皮质激素	C_3 为酮基, 其与 $C_4 \sim 5$ 双键成共轭体系; C_{11} 为羟基; C_{17} 上的 R 基含 2 个碳原子的侧链(羟酮结构)	糖皮质激素使血糖升高, 盐皮质激素保钠排钾
孕 激 素	与皮质激素相似, 但 C_{17} 上的 R 基所含 2 个碳原子为 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 结构	助孕作用
雌 激 素	A 环为苯环, C_{10} 上无甲基, C_3 上为酚羟基, C_{17} 为酮基或羟基	雌性第二性征
雄 激 素	C_3 上是酮基或羟基, C_{17} 上是羟基或酮基	雄性第二性征

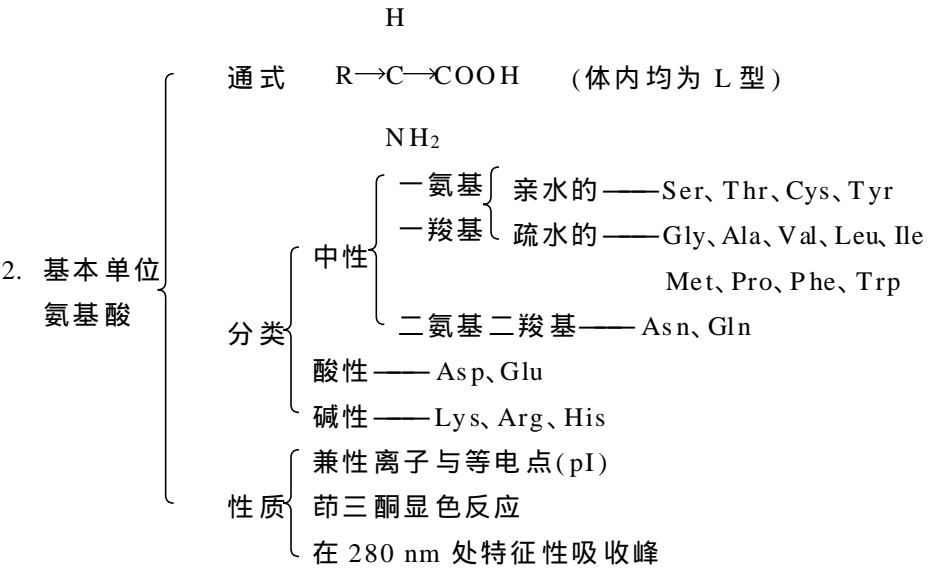
第四章 蛋白质化学

一、概 述



二、蛋白质的分子组成

1. 元素组成: C、H、O、N, 其中 N 约占 16%。



3. 氨基酸连接——肽键, 前一个 AA 的羧基与后一个 AA 的氨基脱水而成。书写时, 左侧为 N 端或“ H ”端, 右侧为 C 端或“ OH ”端。

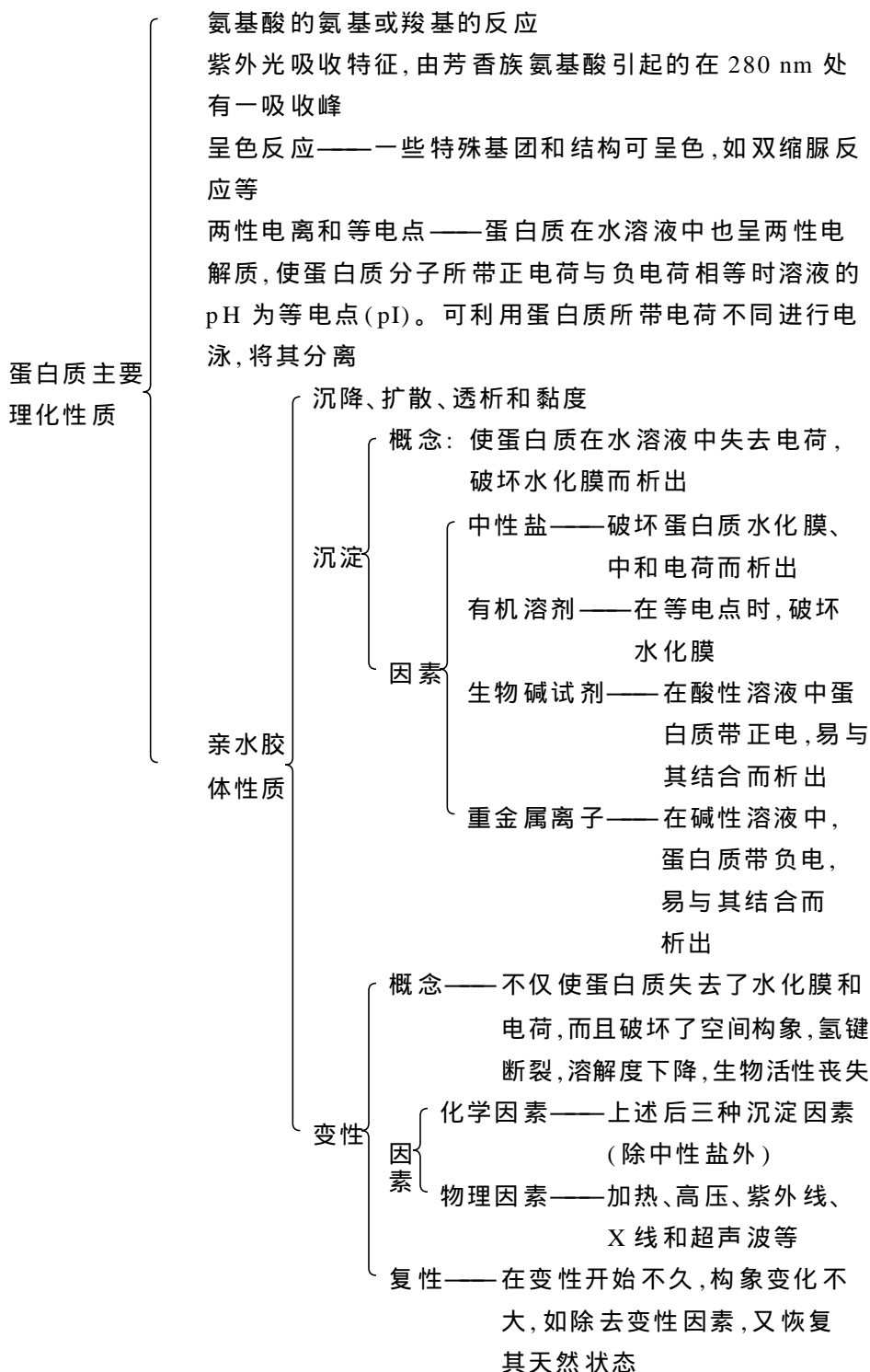
4. 体内重要的活性肽有神经激素、神经肽、胃肠道激素、血管紧张肽和激肽。

三、蛋白质的分子结构

表 2-4 蛋白质的四级结构及其特点

分子结构名称	结 构 特 点	形 式	所含化学键
一级结构	氨基酸残基在肽链中排列顺序	肽 链	肽 键
空间结构	二级结构	螺旋、 折 叠 等	肽键、氢键
	三级结构	多种二级结构混合存在，成为活性单位	肽键、氢键、酯键、盐键、疏水键、二硫键等
	四级结构	以亚基形式聚合	除以上各化学键外亚基间存在非共价键

四、蛋白质的理化性质



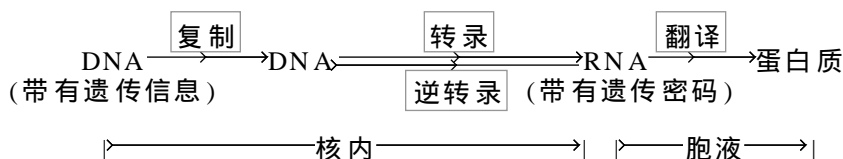
五、蛋白质的结构与功能关系

表 2 - 5 蛋白质的结构与功能的关系

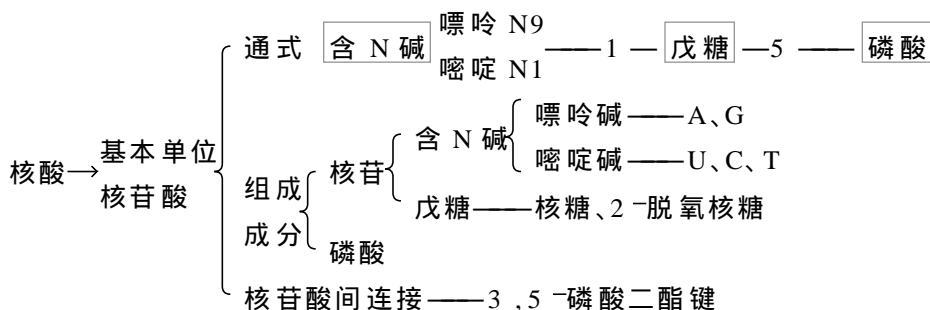
结 构 名 称	与 功 能 关 系
一 级 结 构	短肽链中,氨基酸残基改变,其功能随之改变。 长肽链中,其“ 关键 ”部分氨基酸残基改变,其功能改变,非“ 关键 ”部分改变,则不影响其功能
空 间 结 构	构象改变,功能随之改变

第五章 核 酸 化 学

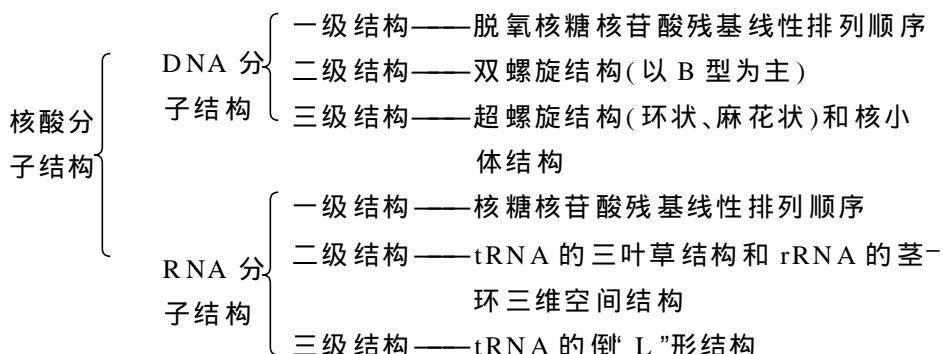
一、核酸的生理功能 (遗传中心法则)



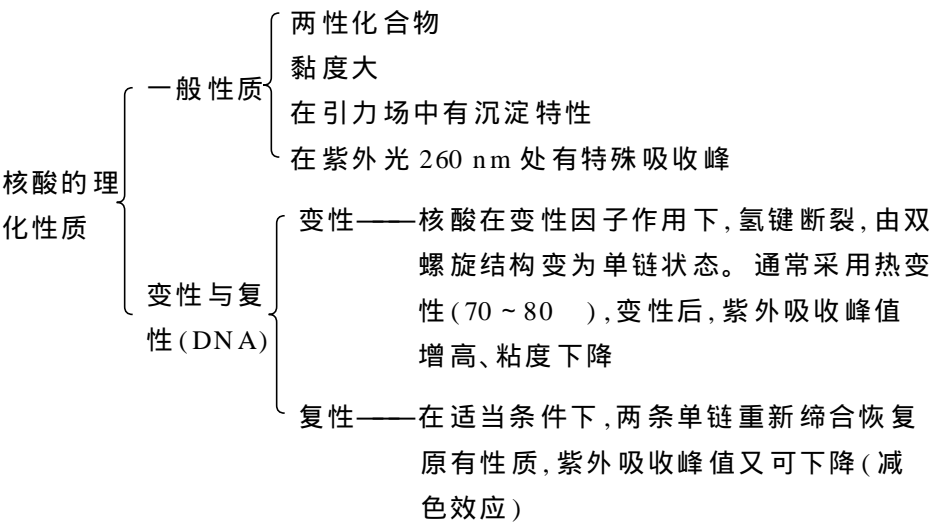
二、核酸的分子组成



三、核酸的分子结构



四、核酸理化性质



五、体内某些重要游离核苷酸结构与生理功能

表 2 - 6 体内部分重要游离核苷酸结构及其生理功能

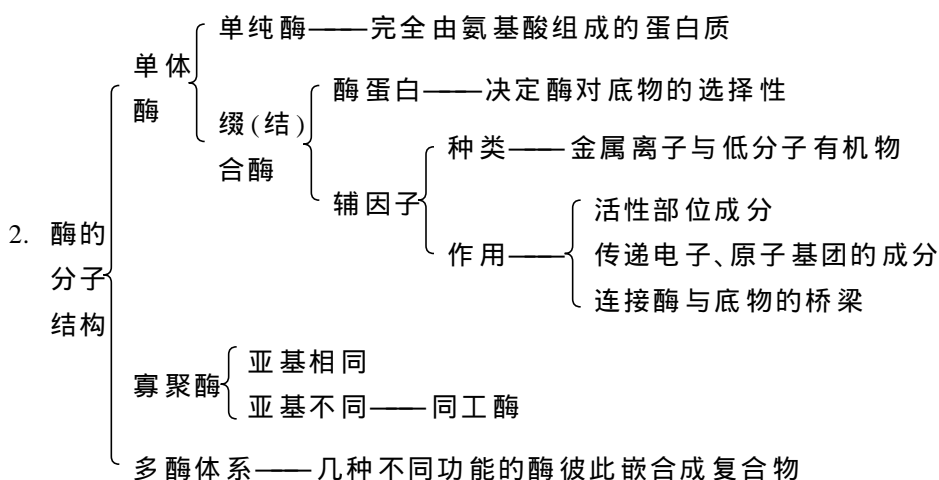
游 离 核 苷 酸	生 理 功 能
ATP(A—R— P ~ P ~ P)	参与 NAD ⁺ (NADP ⁺)、FAD、HS - CoA 组成 参与各种物质代谢的能量供给
GTP(G—R— P ~ P ~ P)	参与蛋白质的生物合成、信息传递
UTP(U—R— P ~ P ~ P)	参与糖原的合成
CTP(C—R— P ~ P ~ P)	参与磷脂的合成
cAMP 与 cGMP	参与代谢的调控作用

第六章 酶

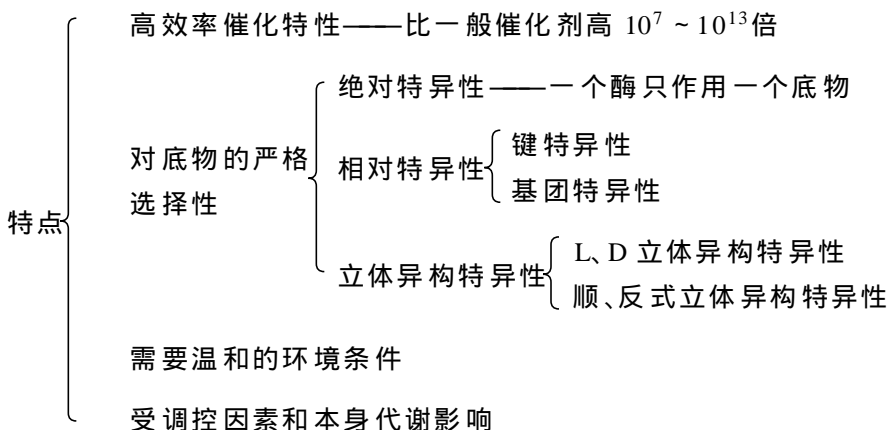
一、酶的概述

(一) 酶的概念和分子结构

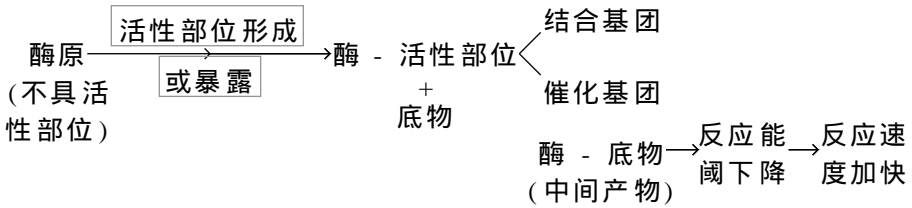
1. 概念——细胞内制造的、具有催化作用的蛋白质



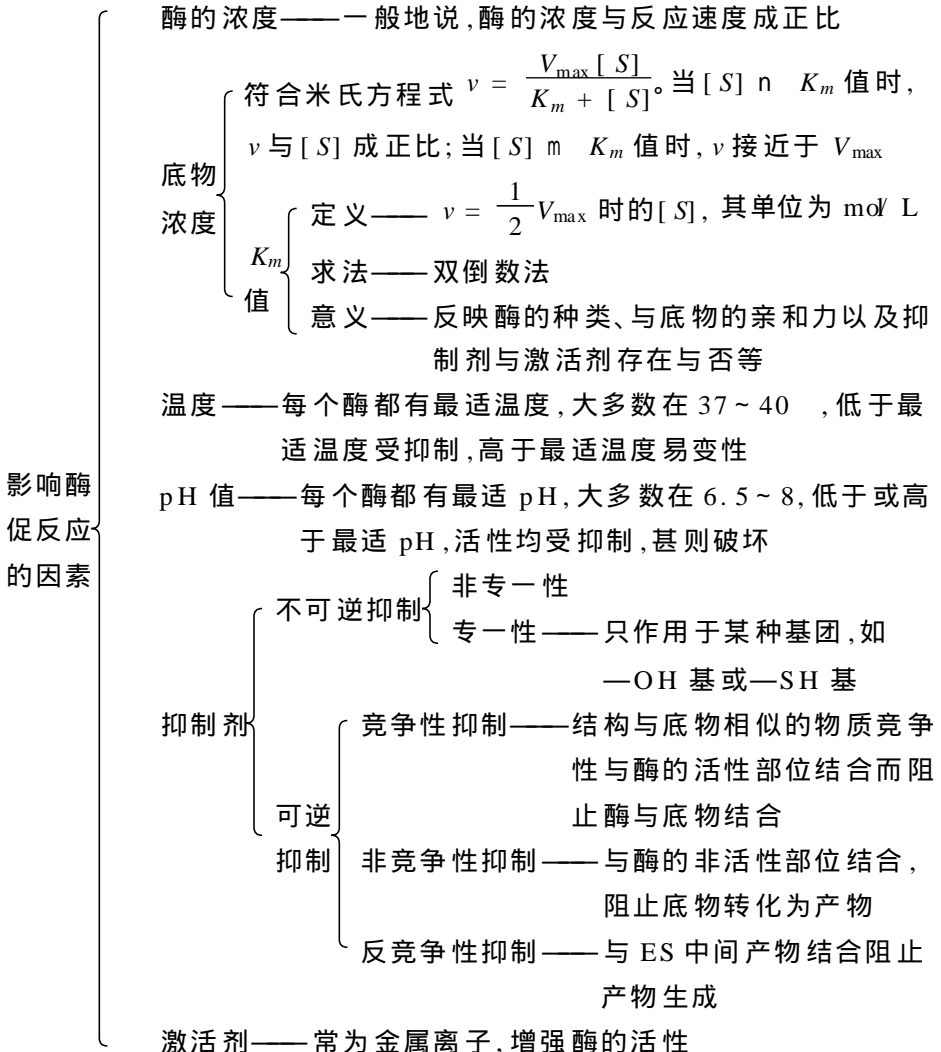
(二) 酶促反应特点



二、酶的催化机理



三、酶促反应动力学(影响酶促反应的因素)



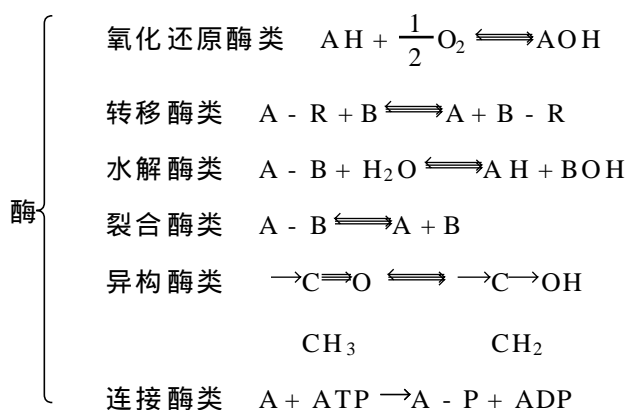
四、酶的命名、分类和活性测定

(一) 命名

常采用习惯命名法：

酶的来源名称 + 底物名称 + 反应类型名称 + 酶 = 酶的名称

(二) 分类



(三) 活力测定

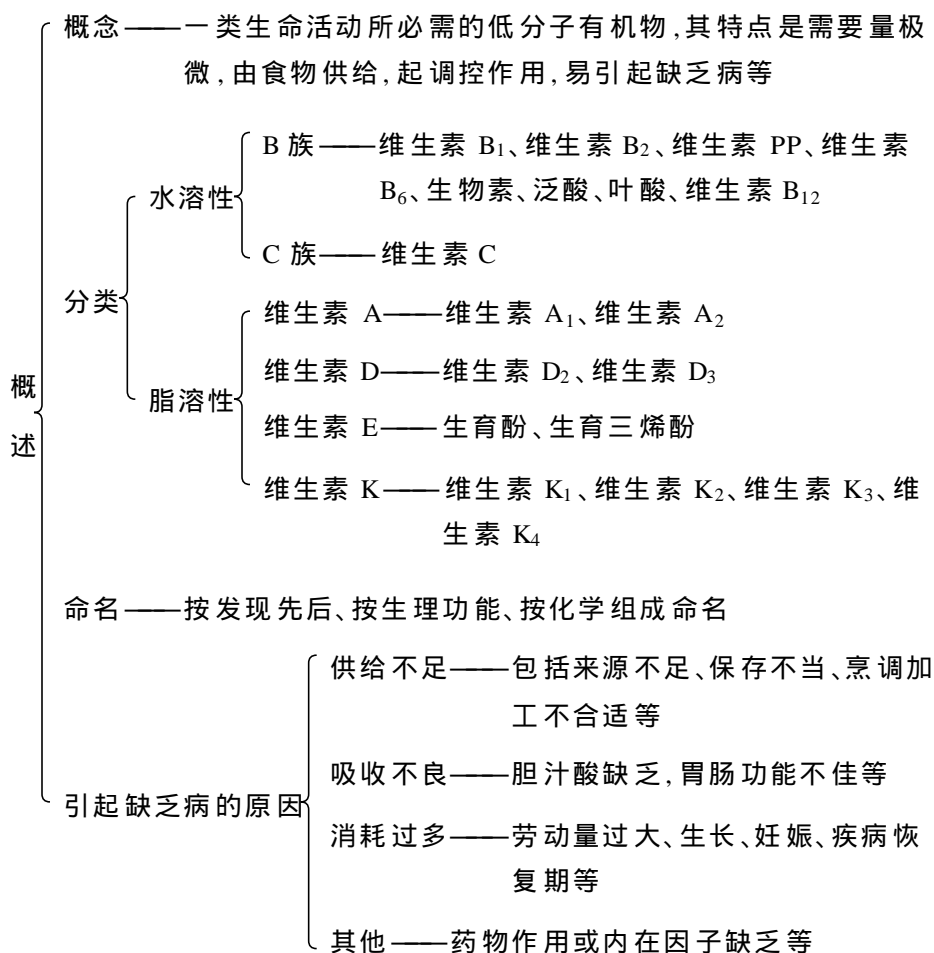
活力测定 { 原理——单位时间内底物减少量或产物增加量表示
 活力单位——通常以温度 25、最适 pH、最适底物浓度，每分钟转化 1 μmol 底物所需的酶量为一个酶活性单位。kat 为每秒钟催化 1 mol 底物的酶量。

五、酶与医学的关系

酶的缺陷、活性降低或增高，常导致代谢紊乱而致病，出现不同症状，如白化病等。故临床上常测酶的活力来协助诊断。

第七章 维 生 素

一、维生素概述



二、水溶性维生素

水溶性维生素的种类及其主要作用与缺乏症见表 2-7。

表 2-7

水溶性维生素的种类及其主要作用与缺乏症

名 称	别 名	何酶的辅酶(基)	活 性 形 式	主 要 作 用	缺 乏 症
维生素 B ₁	硫胺素 抗脚气病维生素	一酮酸脱氢酶的辅酶	TPP	转递醛基	脚气病
维生素 B ₂	核黄素	黄酶的辅基	FMN, FAD	递氢	口角炎、口腔溃疡等
维生素 PP	烟草酰胺 烟酸	不需氧脱氢酶的辅酶	NAD ⁺ 、NADP ⁺	递氢	癞皮病
维生素 B ₆	吡哆醛 吡哆醇 吡哆胺	转氨酶辅酶 氨基酸脱羧酶的辅酶	维生素 B ₆ -磷酸	转氨基酸脱羧基	
生物素	维生素 B ₇ 维生素 H	羧化酶辅酶	生物素—CO ₂	转移 CO ₂	无或罕见
泛 酸	遍多酸	酰基转移酶的辅酶	HS - CoA	转移酰基	无
叶 酸 维生素 B ₁₂	氰钴氨素	一碳单位转移酶的辅酶 同上	FH ₄ 维生素 B ₁₂ —CH ₃	转移一碳单位 同上	恶性贫血 同上
维生素 C	抗坏血病维生素	羟化酶辅酶		加氧、递氢	坏血病
硫辛酸		一酮酸氧化脱羧酶辅酶		递氢	

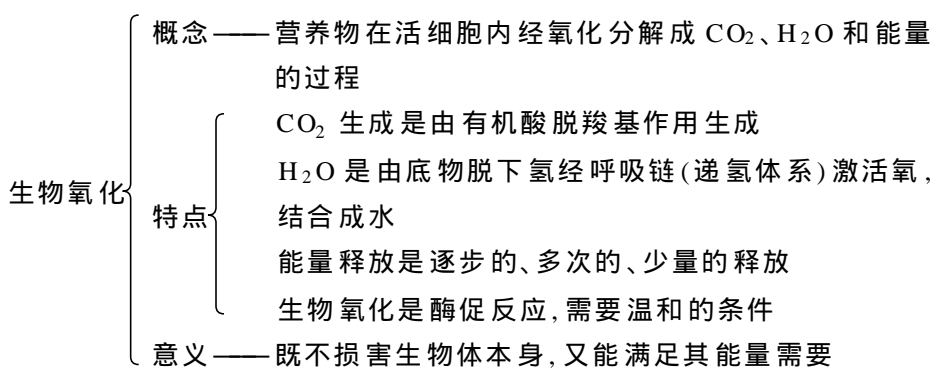
三、脂溶性维生素

表 2-8 脂溶性维生素的种类及其生理功能与缺乏症

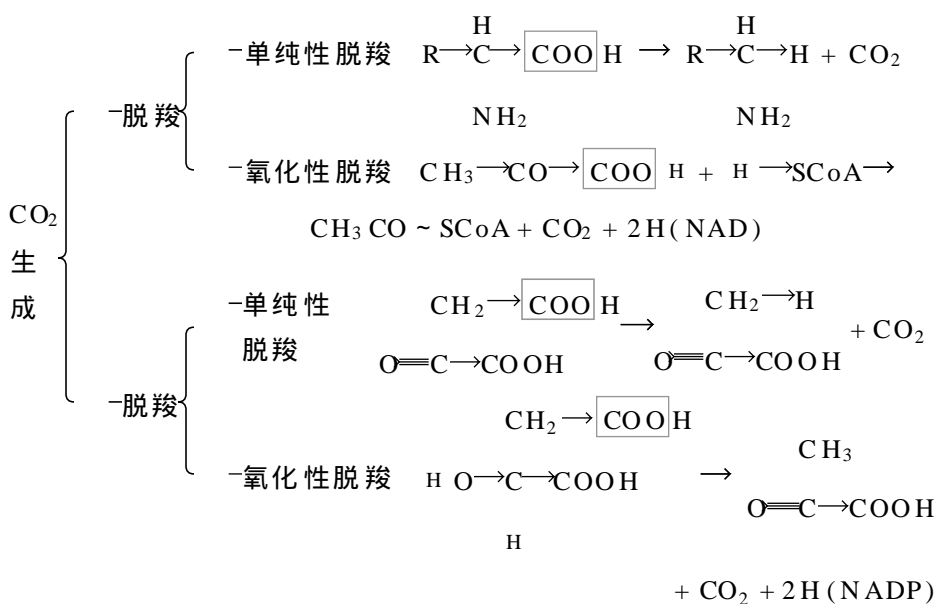
名称	别 名	来 源	活性形式	生理功能	缺乏症
维生素 A	抗夜盲维生素 抗干眼病维生素	维生素 A ₁ (咸水鱼肝) 维生素 A ₂ (淡水鱼肝) 胡萝卜素 (胡萝卜)	11 - 顺视黄醛	参与晚上感光、上皮发育和性激素生成等	夜盲、干眼症
维生素 D	胆钙化醇 抗佝偻病维生素	维生素 D ₂ (麦角固醇转化) 维生素 D ₃ (7 - 脱氢胆固醇)	1, 25 - 二羟维生素 D	促进血钙、血磷升高, 有利于成骨作用	佝偻病、软骨病
维生素 E	生育酚	植物油	生育酚	抗不育、抗氧化、抗衰老	
维生素 K	凝血维生素	维生素 K ₁ 、维生素 K ₂ (天然) 维生素 K ₃ 、维生素 K ₄ (人工合成)	2 甲基 - 1, 4 萘醌	参与凝血过程	凝血时延长, 有出血倾向

第八章 生物氧化

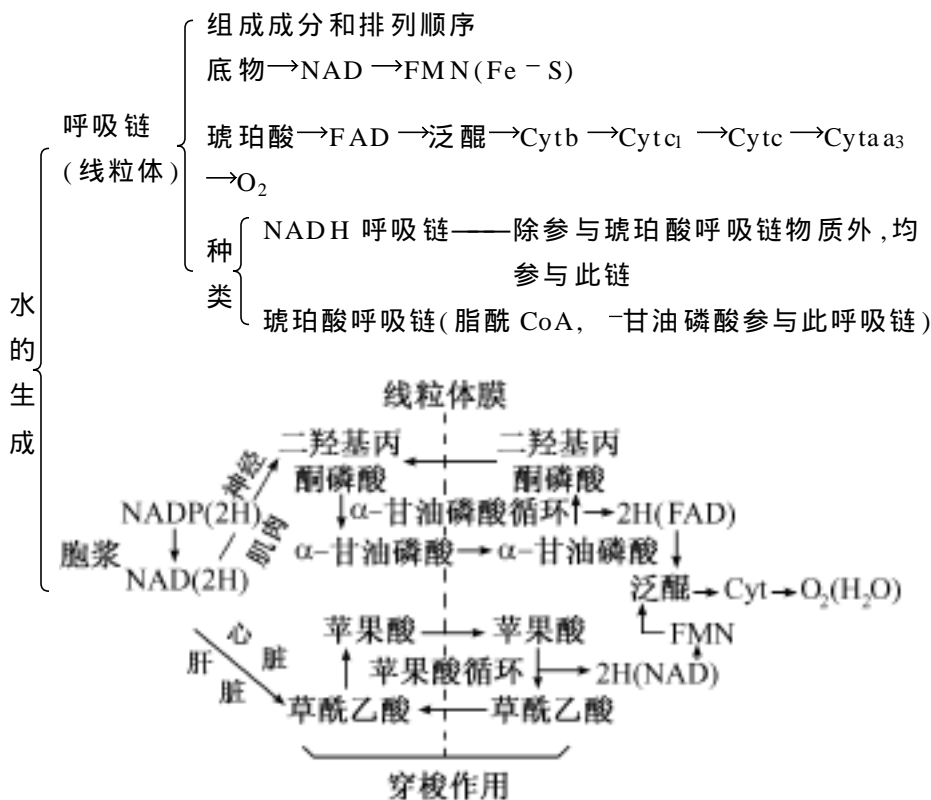
一、生物氧化的概念、特点和意义



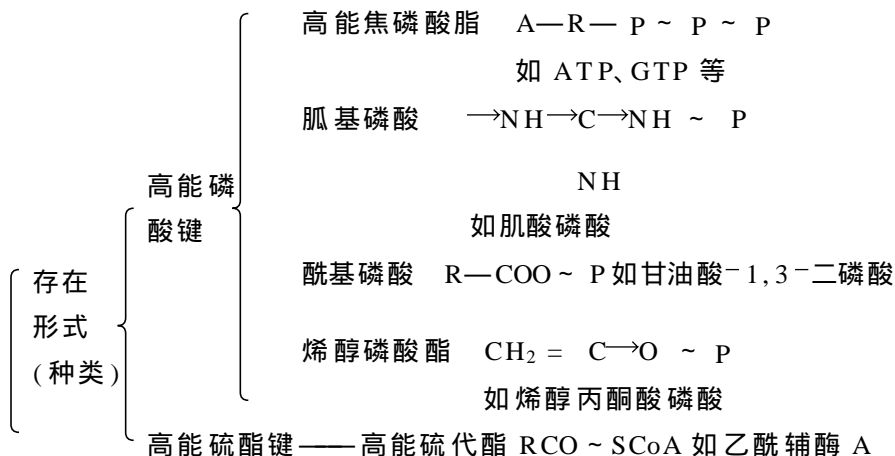
二、 CO_2 的生成方式

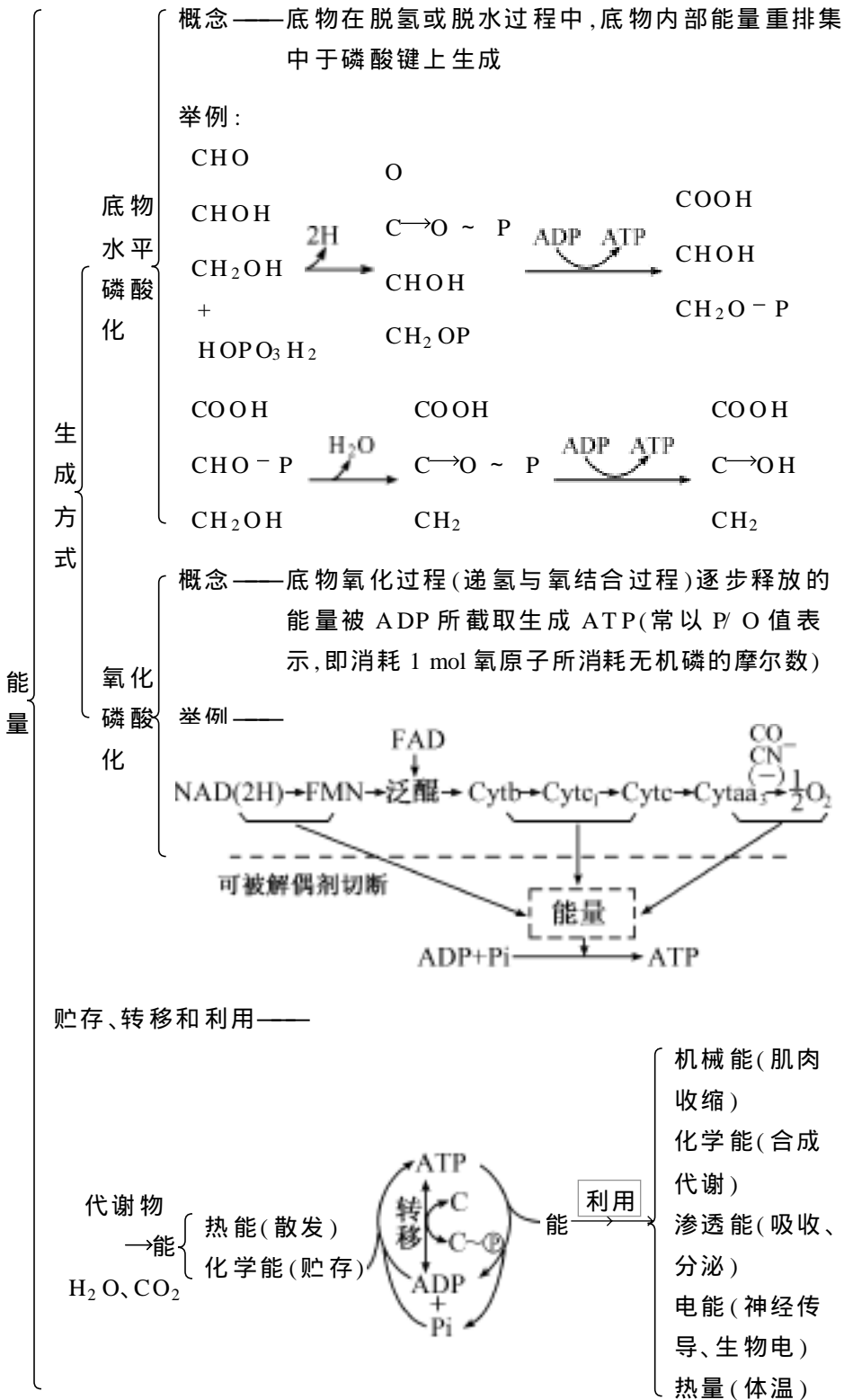


三、呼吸链—水生成的主要方式



四、生物氧化与能量代谢

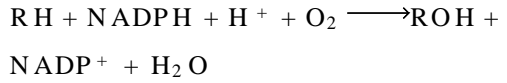




五、其他氧化体系

其他氧化体系

微粒体氧化体系——由 CytP₄₅₀ 和 CytP₄₅₀ 还原酶组成,有时还有 Cytb₅ 参与。其反应过程(又称混合功能氧化酶、羟化酶)

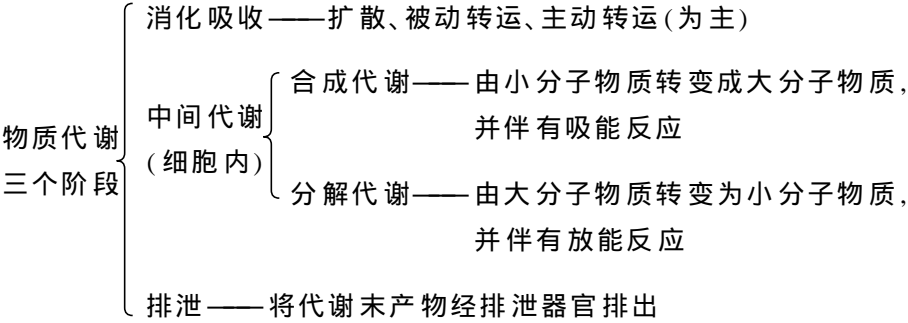


过氧化物酶体系——存在过氧化氢酶和过氧化物酶。作用对象都是过氧化氢,前者不需被氧化物存在,后者则需被氧化物存在

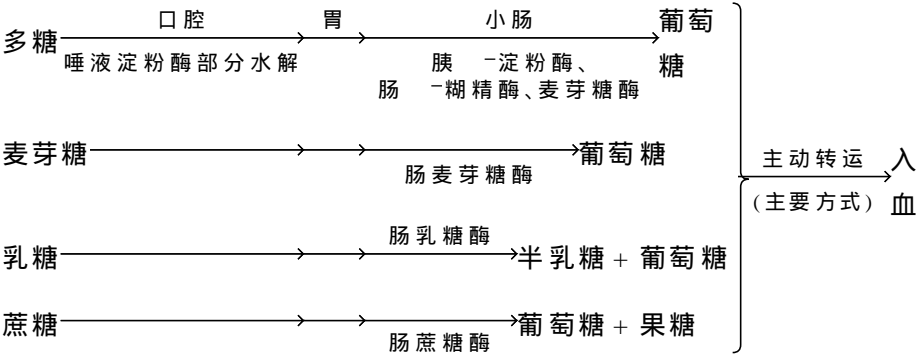
胞液中超氧化物歧化酶——清除自由基

第九章 糖 代 谢

一、物质代谢三个阶段

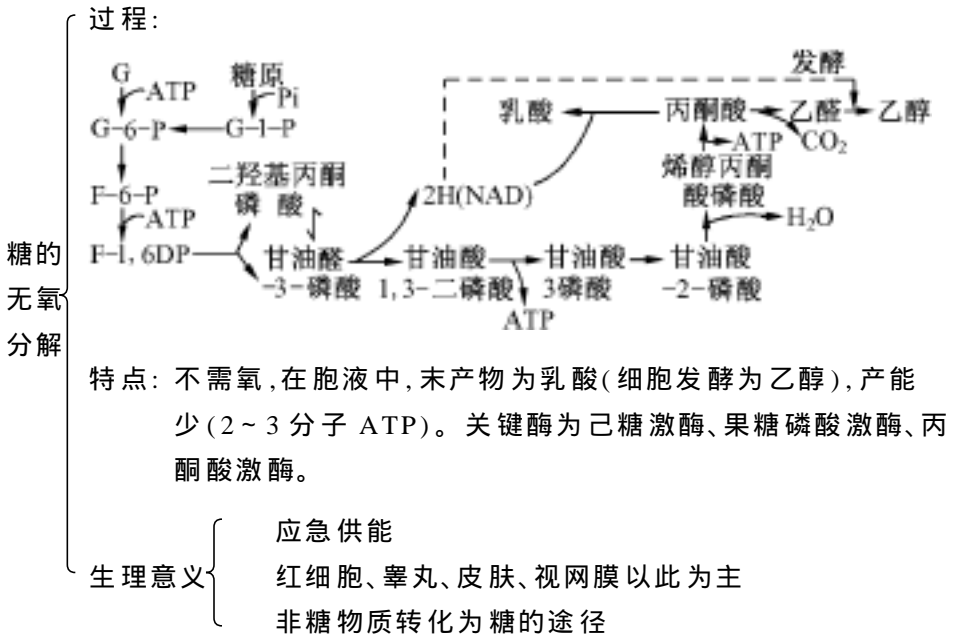


二、糖的消化吸收



三、糖的氧化分解

(一) 糖的无氧分解(糖酵解)



(二) 糖的有氧分解



糖的
有氧
分解

- 特点：
- 需氧，所有脱下的 2H 均通过呼吸链与氧结合生成水在胞液和线粒体两处进行
 - 末产物为 CO_2 和 H_2O
 - 能量生成多，1 分子葡萄糖可产生 36~38 分子 ATP
 - 主要在线粒体内生成(直接生成 30 分子 ATP)
 - 三羧酸循环的特点：
 - a. 三羧酸循环每一次循环消耗 1 个乙酰基，4 次脱氢(3 次受氢体为 NAD^+ ，1 次为 FAD)、2 次脱羧，1 次底物水平磷酸化，循环一周共生成 12 分子 ATP
 - b. 柠檬酸合成酶，异柠檬酸脱氢酶， α -酮戊二酸脱氢酶为不可逆的反应，是关键酶
 - c. 乙酰 CoA 是不能转变成丙酮酸的，故不能再转变成糖
 - d. 它也是糖、脂类、氨基酸相互联系、代谢的共同途径
- 生理意义：体内供能的主要方式

(三) 戊糖磷酸途径(己糖磷酸旁路)

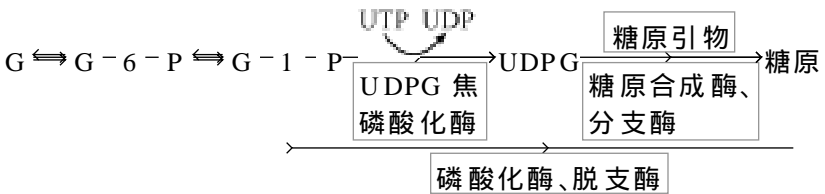
戊糖
磷酸
途径

- 过程——
- $$\text{G} \rightarrow \text{G}-6-\text{P} \xrightarrow{2\text{H}(\text{NADP})} \text{葡糖酸}-6-\text{P} \xrightarrow{\text{CO}_2, 2\text{H}(\text{NADP})} \text{核酮糖}-5-\text{P} \xrightarrow{\times 3} 2 \times \text{G}-6-\text{P} + \text{甘油醛}-3-\text{P}$$
- 特点——在胞液内，不经线粒体三羧酸循环进行氧化分解
- 生理意义——产生大量 $\text{NADPH} + \text{H}^+$ 可作为供氢体参与脂肪酸、胆固醇等重要化合物的合成；保护—SH 处于还原状态；参与药物的生物转化等
- 核糖-5-磷酸作为核酸合成的原料

四、糖原的合成、分解和异生作用

糖原的
合成与
分解

过程：



糖原的合成与分解

特点: 糖原 \longleftrightarrow 葡萄糖在胞液中进行
 糖原合成的关键酶是糖原合成酶,糖原分解的关键酶是磷酸化酶
 糖原合成时,需 ATP、UTP 参与供能
 $G-6-P \rightarrow G$ 必须在肝细胞进行(葡萄糖磷酸酶只存在于肝中)

生理意义: 维持血糖恒定

糖(糖原)异生作用

概念——由非糖物质转变为糖(或糖原)

关键酶

丙酮酸羧化支路——丙酮酸羧化酶、烯醇丙酮酸磷酸羧激酶

丙酮酸 $\xrightarrow{\text{丙酮酸羧化酶}}$ 草酰乙酸 $\xrightarrow{\text{烯醇丙酮酸磷酸羧激酶}}$ 烯醇丙酮酸磷酸 $\xrightarrow{\text{丙酮酸激酶}}$ 丙酮酸

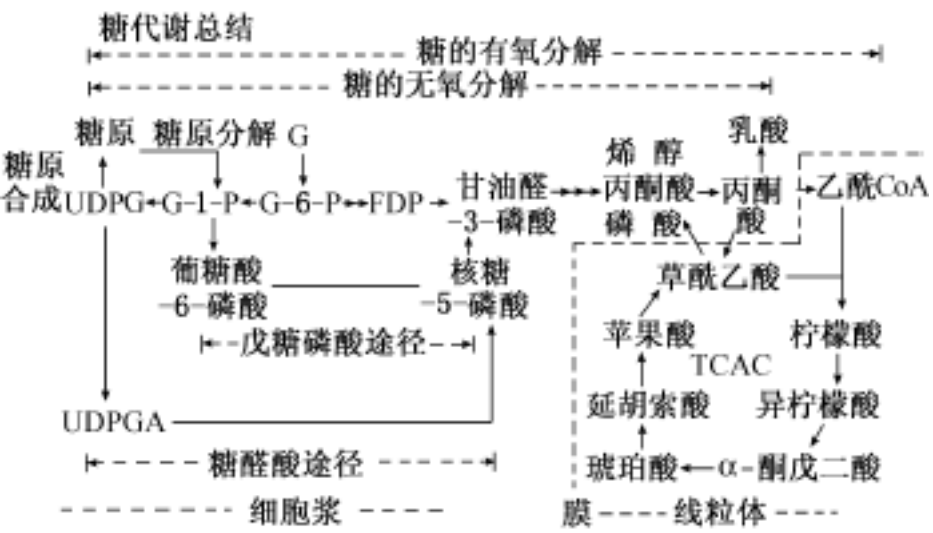
果糖二磷酸酶

$F-1,6-DP \xrightleftharpoons[\text{F-6-P 激酶}]{\text{FDP 酶}} F-6-P$

葡萄糖-6-磷酸酶

$G-6-P \xrightleftharpoons[\text{己糖激酶}]{\text{G-6-P 酶(肝)}} G$

生理意义——维持血糖恒定,利用乳酸(Cori 循环),促进 AA 代谢

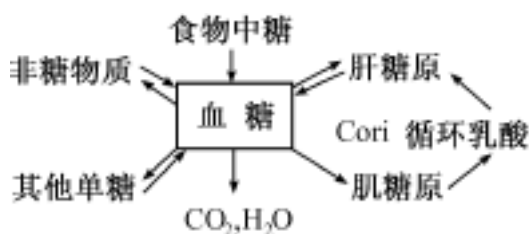


五、血 糖

(一) 正常值

4.44 ~ 6.67 mmol/L (80 ~ 120 mg/dl)

(二) 来源与去路



(三) 激素的调节

1. 降糖激素胰岛素 促进血糖进入胞内；
促进糖原合成和抑制分解； 促进转化脂肪； 促
进糖氧化分解； 抑制糖异生

2. 升糖激素

肾上腺素 促进肝糖原和肌糖原分解； 促进
糖异生

胰高血糖素 促进肝糖原分解； 促进糖异生

糖皮质激素 动员脂肪分解, 促进糖异生

生长素 拮抗胰岛素作用

(四) 血糖紊乱

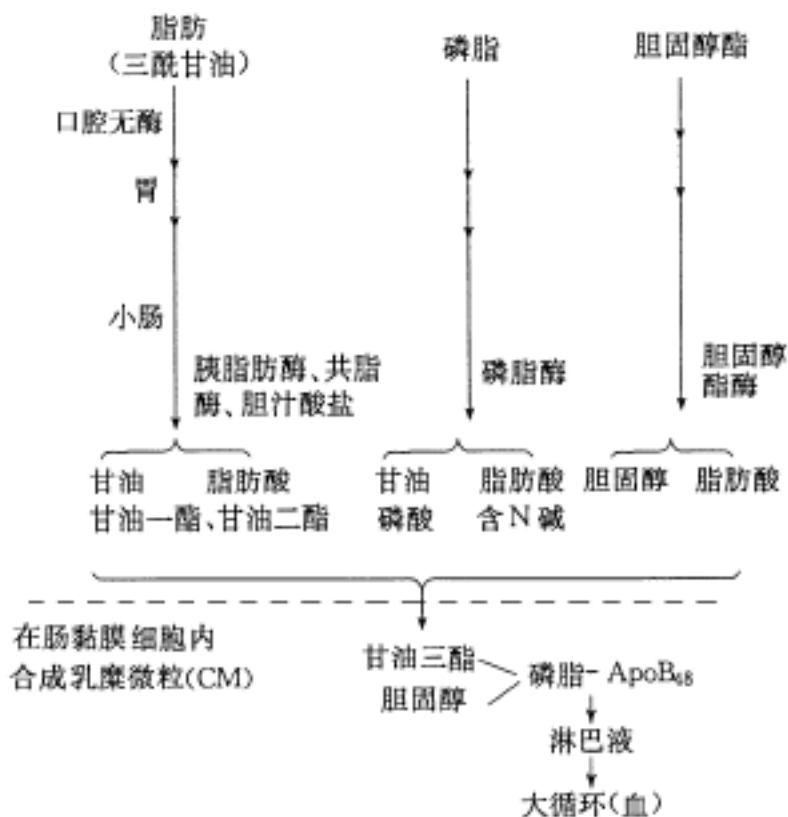
{ 低血糖 < 3.33 mmol/L, 常引起脑细胞功能障碍

{ 高血糖 > 7.22 mmol/L { 生理性——精神性糖尿、妊娠性糖尿、营养性
糖尿
病理性——胰岛素分泌减少或膜上受体减少
或亲和力降低

第十章 脂 类 代 谢

一、脂类的消化、吸收和分布

(一) 消化和吸收



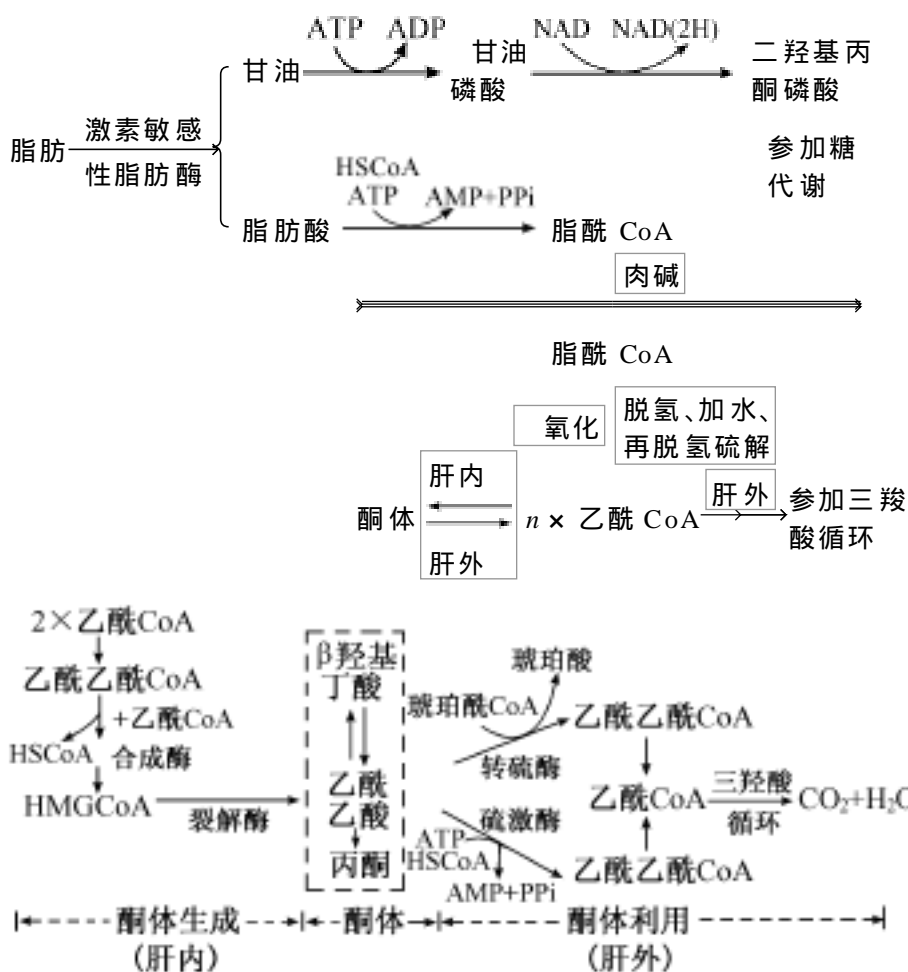
抑制胆固醇吸收的因素有植物固醇、纤维素、果胶、琼脂等。
促进胆固醇吸收的因素有脂肪酸、胆汁酸等。

(二) 分布

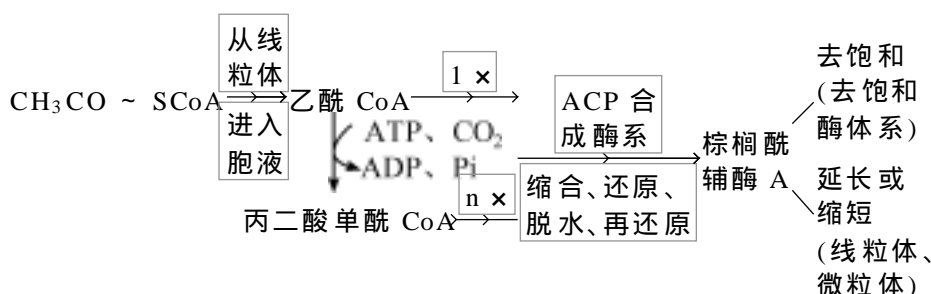
{ 脂肪——皮下组织、腹腔大网膜、肠系膜等
磷脂——
胆固醇及其酯 } 生物膜

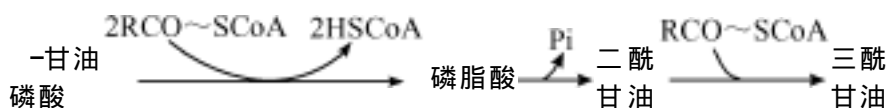
二、三酰甘油的中间代谢

(一) 分解代谢



(二) 合成代谢

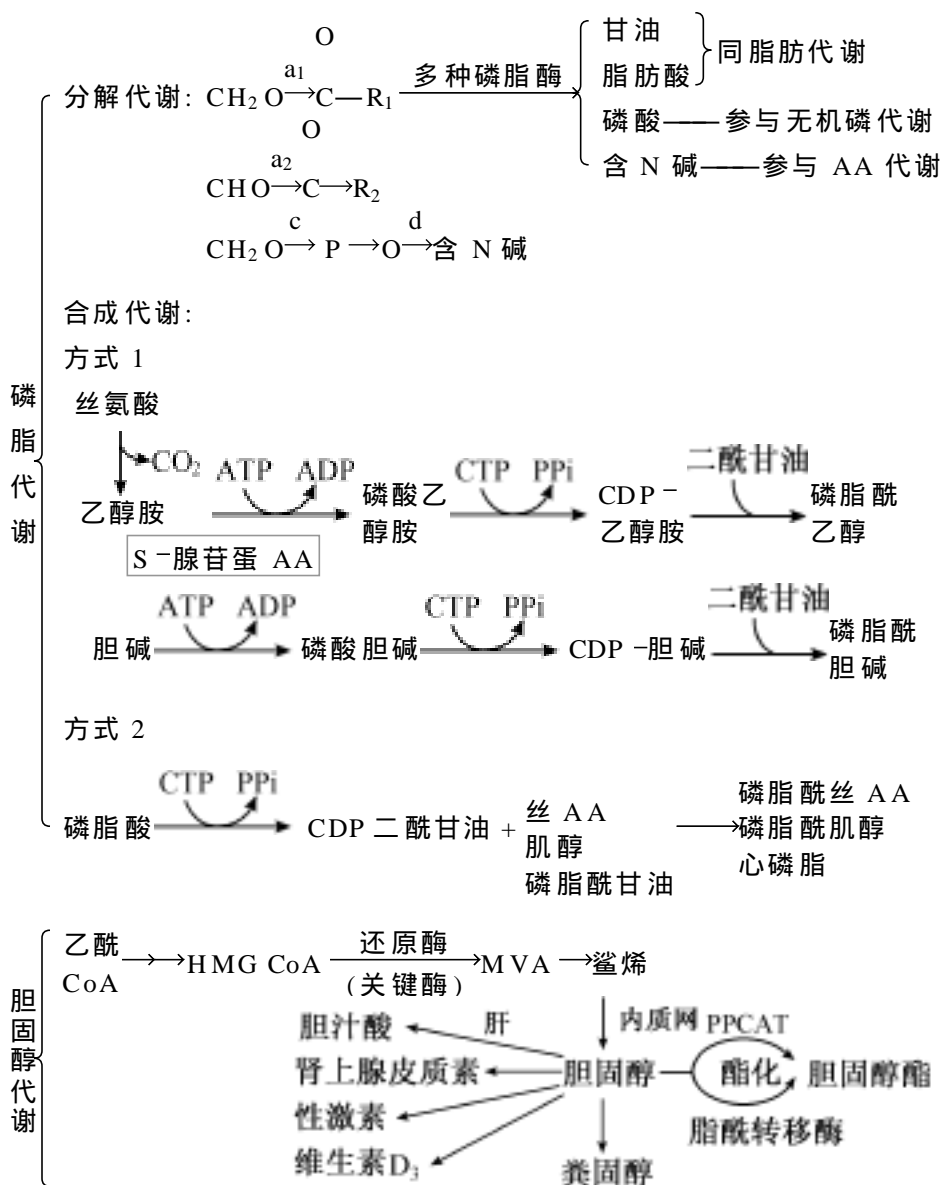




(三) 激素调节

激素调节 { 增强脂肪酶活性的——肾上腺素、胰高血糖素
抑制脂肪酶活性的——胰岛素

三、类脂的代谢

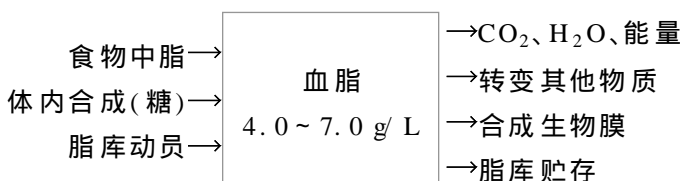


四、血 脂

(一) 种类和含量

血脂的种类 和含量	三酰甘油	0.11 ~ 1.81 mmol/L (10 ~ 160 mg/dl)
	甘油磷脂	1.94 ~ 3.23 mmol/L (150 ~ 250 mg/dl)
	胆固醇及其酯	3.88 ~ 6.47 mmol/L (150 ~ 250 mg/dl)
	游离脂肪酸	0.20 ~ 0.78 mmol/L (5 ~ 20 mg/dl)

(二) 来源与去路



(三) 脂蛋白

1. 概念：由三酰甘油、甘油磷脂、胆固醇及其酯与载脂蛋白(Apo)结合的复合物，它是脂类在血中的存在和运输形式。

2. 脂蛋白的种类、主要成分、生成部位、主要生理功能及代谢过程等见表 2-9。

表 2-9 脂蛋白的种类、主要成分、主要生理功能及代谢过程

种类	主要成分	生成部位	主要生理功能	相当的电泳法名称	所含主要脂蛋白	代谢过程
CM (乳糜微粒)	三酰甘油	小肠黏膜细胞	从小肠运输外源性 TAG 到全身	乳糜微粒	ApoB ₄₈	CM 与 VLDL 在血浆中被脂蛋白脂酶(LPL, 受 ApoC 激活)催化, 释出脂肪酸
VLDL	三酰甘油	肝细胞	从肝脏运输内源性 TAG 至全身	前脂蛋白	ApoB ₁₀₀	

种类	主要成分	生成部位	主要生理功能	相当的电泳法名称	所含主要脂蛋白	代谢过程
LDL	胆固醇	血浆	从肝脏运输胆固醇至全身	-脂蛋白	ApoB ₁₀₀	胆固醇在血浆 PPCAT 催化下酯化或不同器官转化成胆汁酸、性激素等类固醇化合物
HDL	胆固醇	肝细胞	从全身运输胆固醇至肝脏	-脂蛋白	ApoB ₁₀₀ , ApoC , ApoA	

(四) 三种脂肪酶的比较

表 2-10

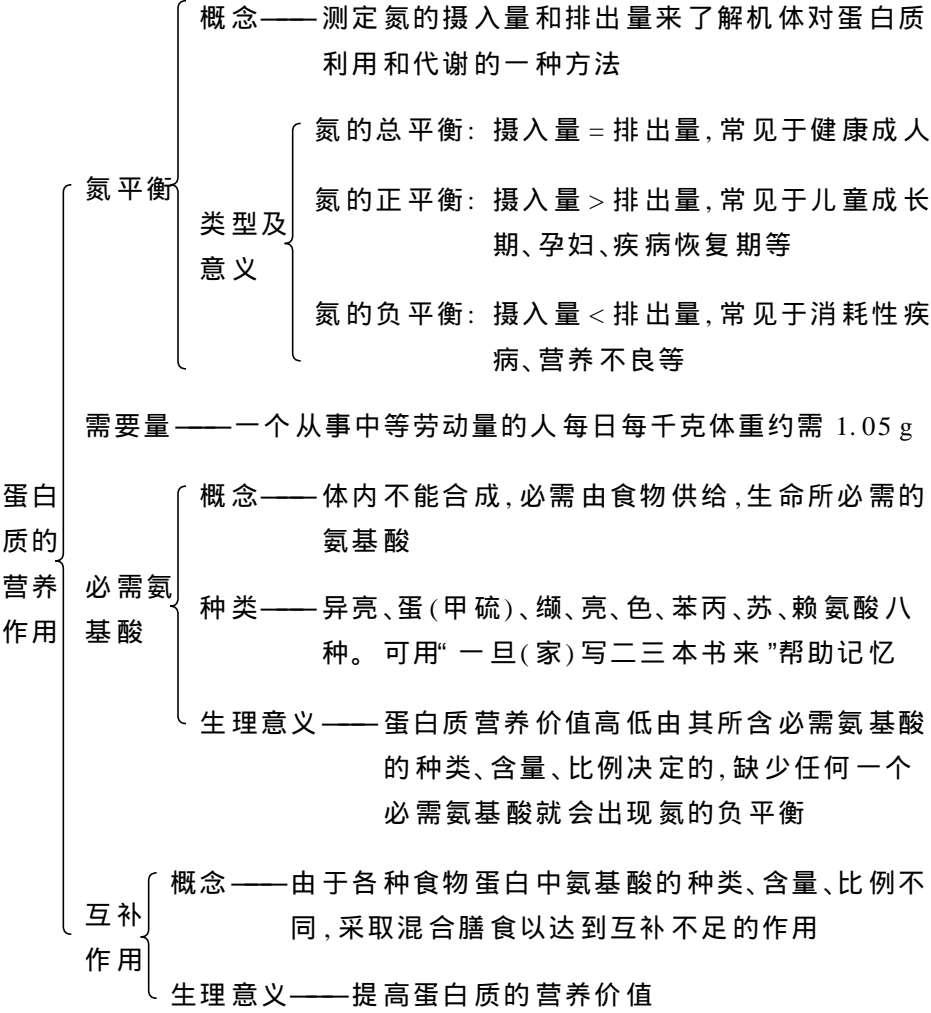
	激素敏感性脂肪酶	脂蛋白脂酶	胰脂肪酶
分 布	主要在脂肪组织	毛细血管内皮细胞表面	胰腺分泌
底 物	脂肪组织中脂肪	血浆脂蛋白中脂肪	食物中脂肪
功 能	脂肪动员	脂蛋白分解	消化食物脂肪
影响因素	受激素控制肾上腺素、胰高血糖素激活;胰岛素抑制	ApoC 激活其活性	共脂酶、胆汁酸盐激活其活性
产物 FFA 去向	由清蛋白运至各细胞	邻近细胞利用也可运至各细胞	被小肠黏膜细胞吸收

(五) 代谢紊乱

代谢紊乱 { 高脂血症(高脂蛋白血症)——我国多见为 型和 型
 动脉粥样硬化——血胆固醇过高, 浸润血管壁所致
 肥胖症——三酰甘油贮存过多

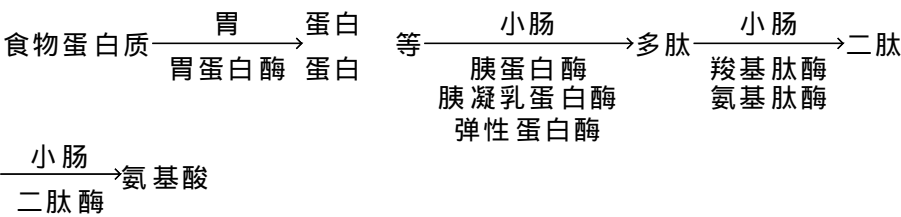
第十一章 蛋白质代谢

一、蛋白质的营养作用



二、蛋白质的消化、吸收和腐败作用

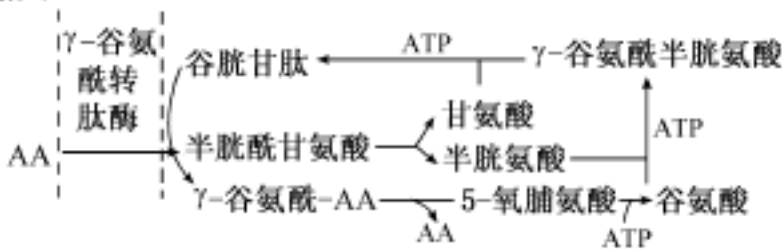
(一) 消化



(二) 吸收

载体转运——中性氨基酸载体、碱性氨基酸载体、酸性氨基酸载体、亚氨酸与甘氨酸载体

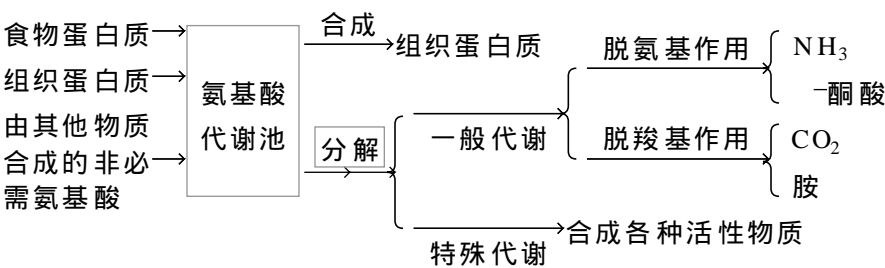
γ-谷氨酰循环



(三) 腐败

腐败 { 概念——未被消化的蛋白质和未被吸收的氨基酸在大肠下部经细菌作用产生的一系列有害物质
产物种类——胺类、酚类、吲哚、硫化氢、氨和甲烷等

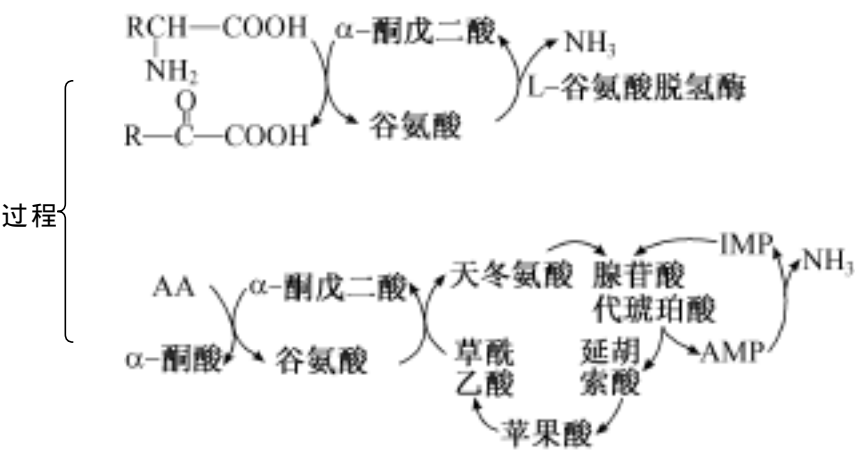
三、氨基酸代谢



(一) 氨基酸的一般代谢

脱氨基作用 { 氧化性脱氨基作用
转氨基作用

概念——转氨基作用与氧化性脱氨基(L-谷氨酸脱氢酶), 或与嘌呤核苷酸循环联合脱氨反应



联合脱氨基作用

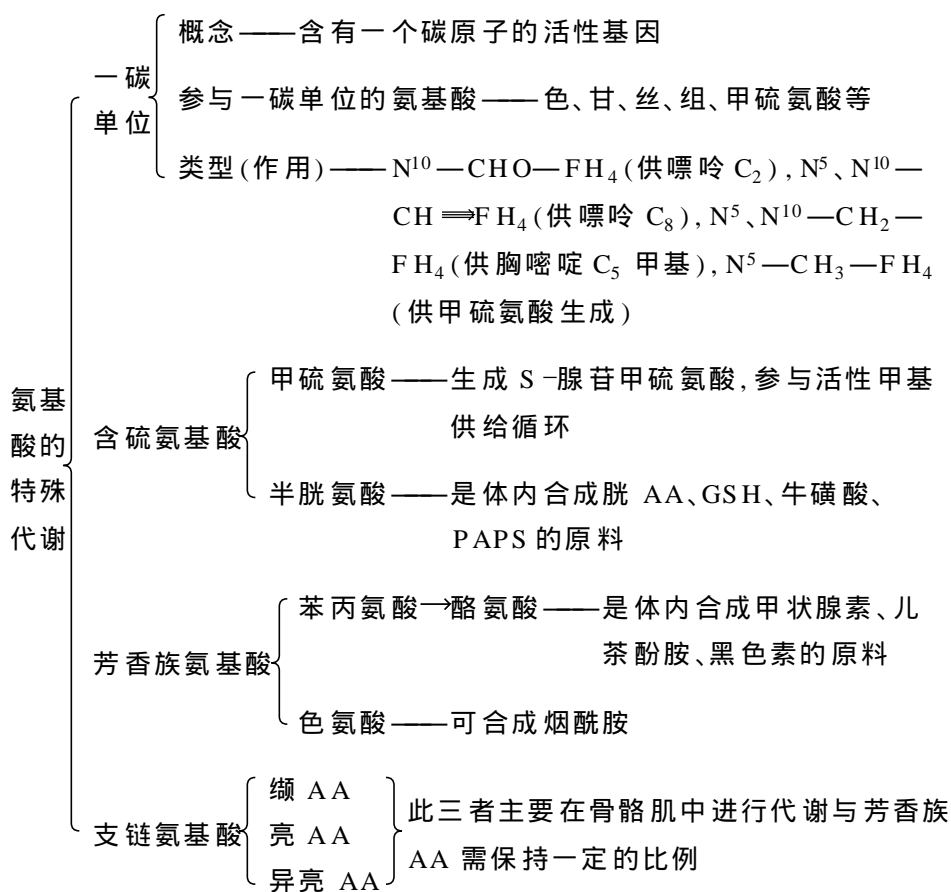
NH_3 去向 { 合成嘌呤碱、嘧啶碱
合成谷氨酰胺、丙氨酸(运输形式)
合成尿素(鸟氨酸循环)



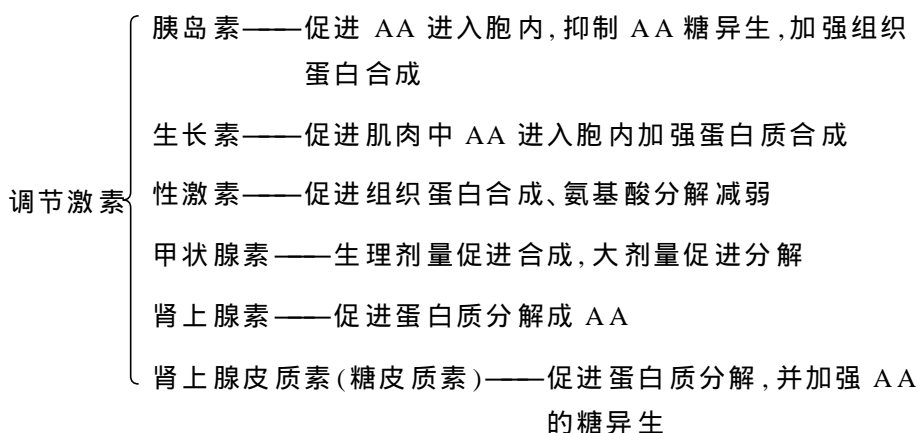
-酮酸 { 重新生成 AA
生成糖或生成酮体(亮氨酸、赖氨酸)
脱羧生成酸, 参与脂肪酸分解成 CO_2 和 H_2O

脱羧基作用 { CO_2
 NH_3
胺 \rightarrow 醛 $\xrightarrow{\text{氧化}}$ 酸 \rightarrow 参与脂肪酸代谢

(二) 氨基酸的特殊代谢

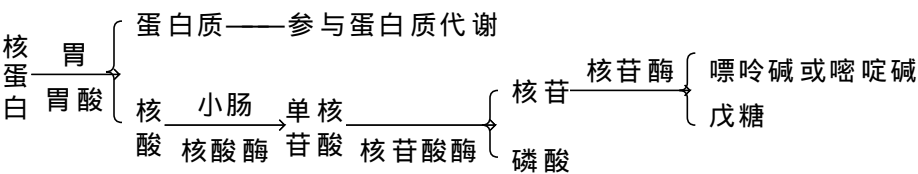


(三) 调节激素

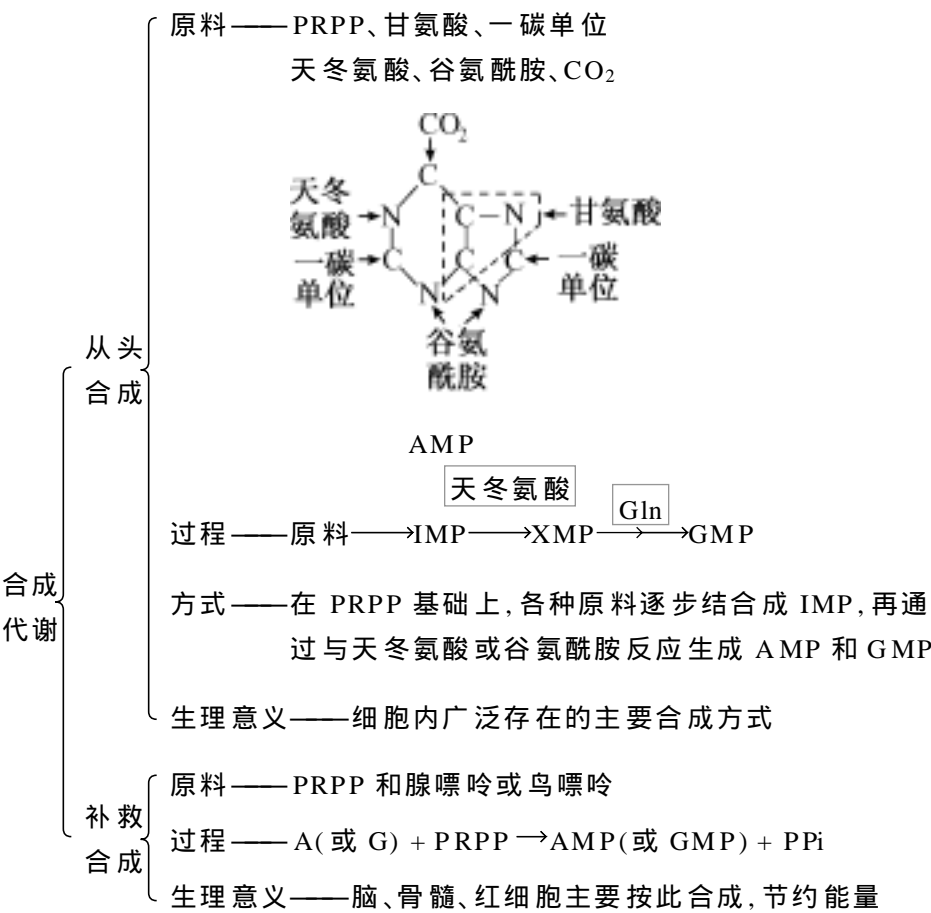


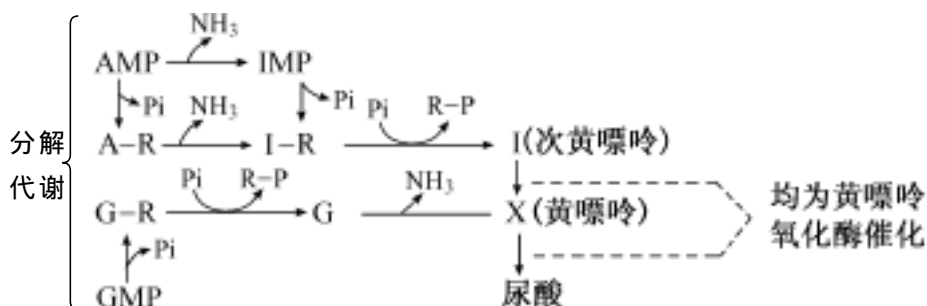
第十二章 核苷酸代谢

一、核酸的消化吸收

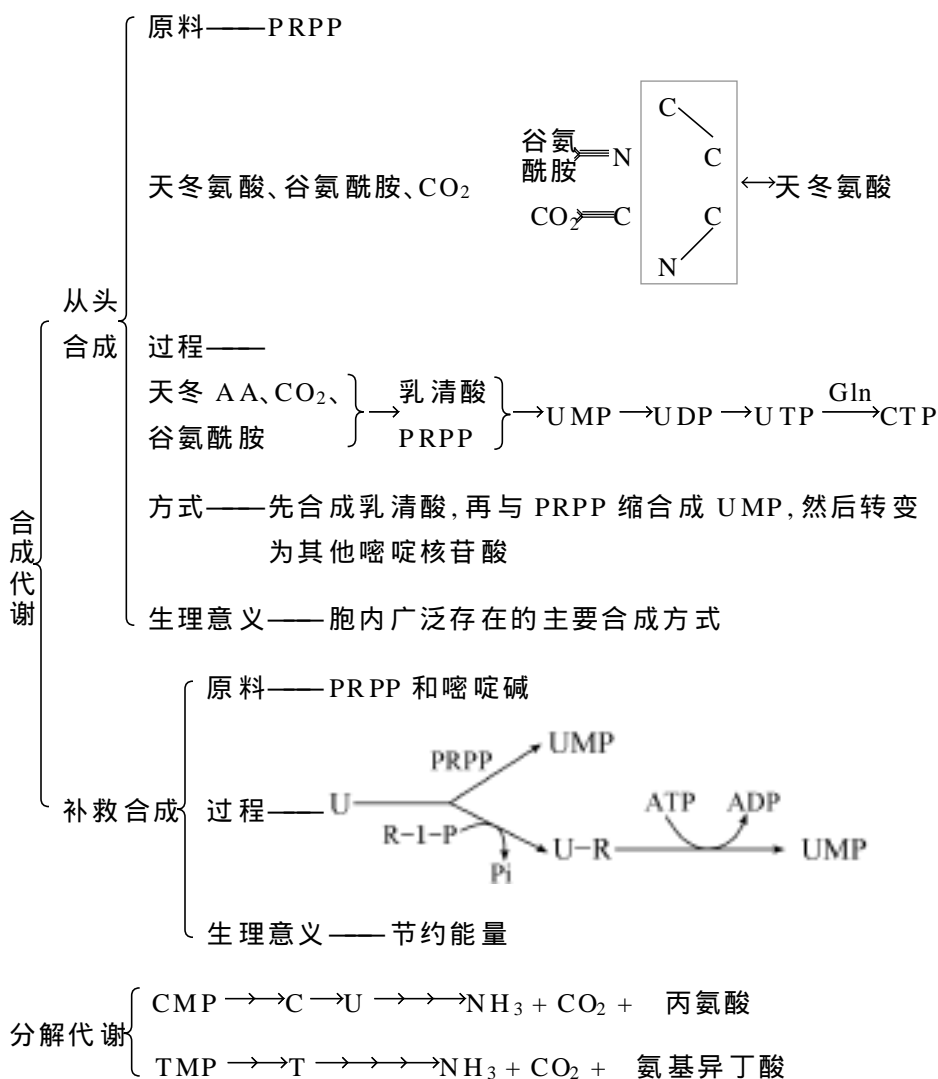


二、嘌呤核苷酸的代谢

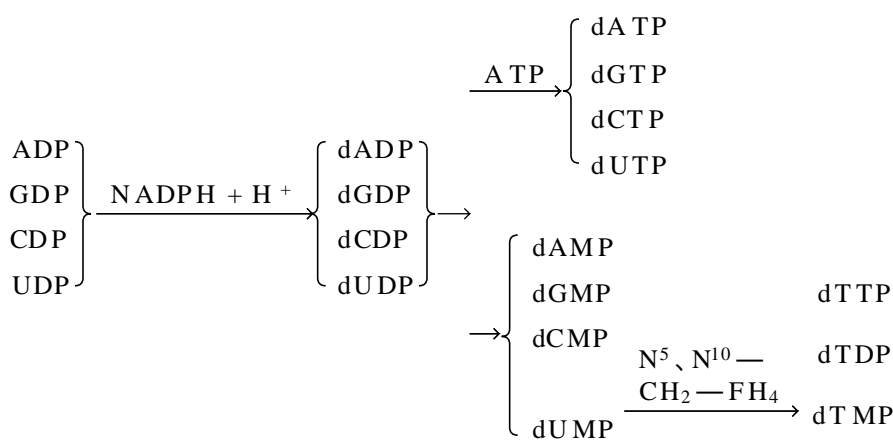




三、嘧啶核苷酸的代谢



四、脱氧核糖核苷酸的生成

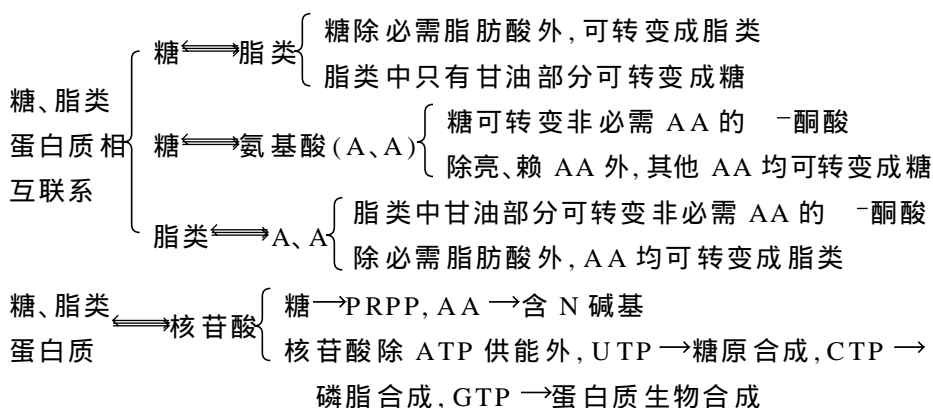


五、抗代谢物对嘌呤、嘧啶核苷酸的抑制作用

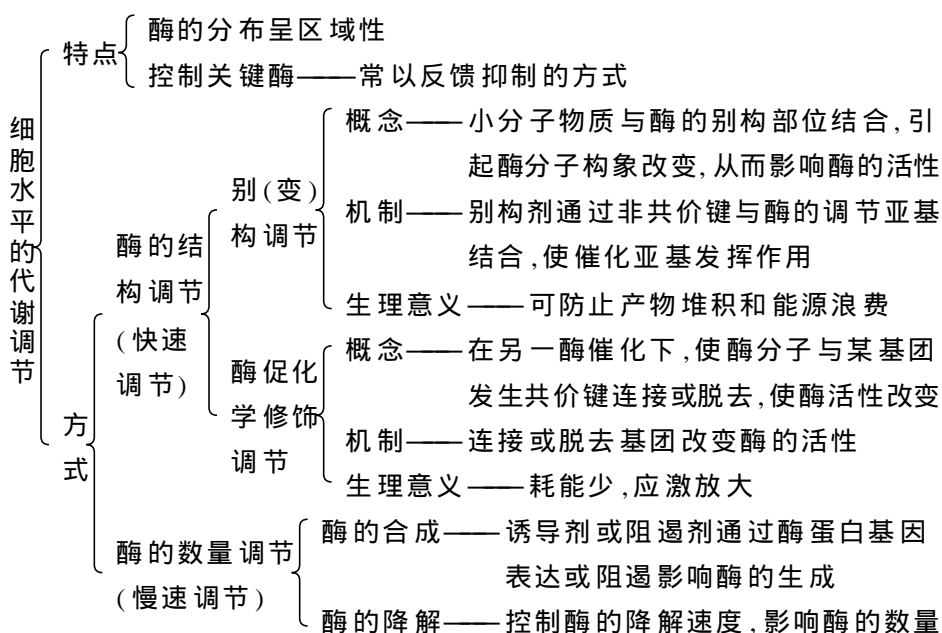
1. 概念：由人工合成、与生物体内的一些必需代谢物结构相似,具有竞争性抑制其正常代谢过程的物质,称为抗代谢物。
2. 种类：氨基喋呤(叶酸)、6-巯基嘌呤(次黄嘌呤)、5-氟尿嘧啶(尿嘧啶),氮杂丝氨酸(谷氨酰胺)等。

第十三章 代谢调节

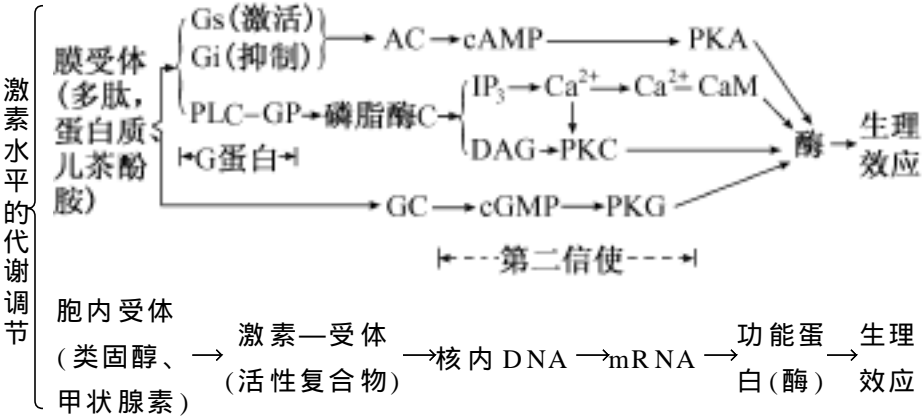
一、物质代谢的相互联系



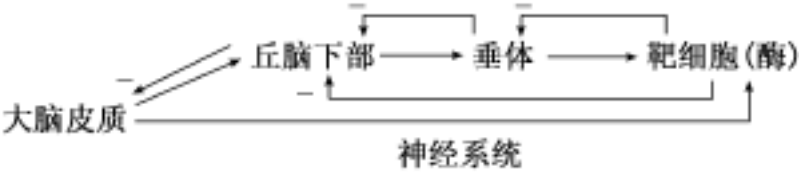
二、细胞水平的代谢调节



三、激素水平的代谢调节



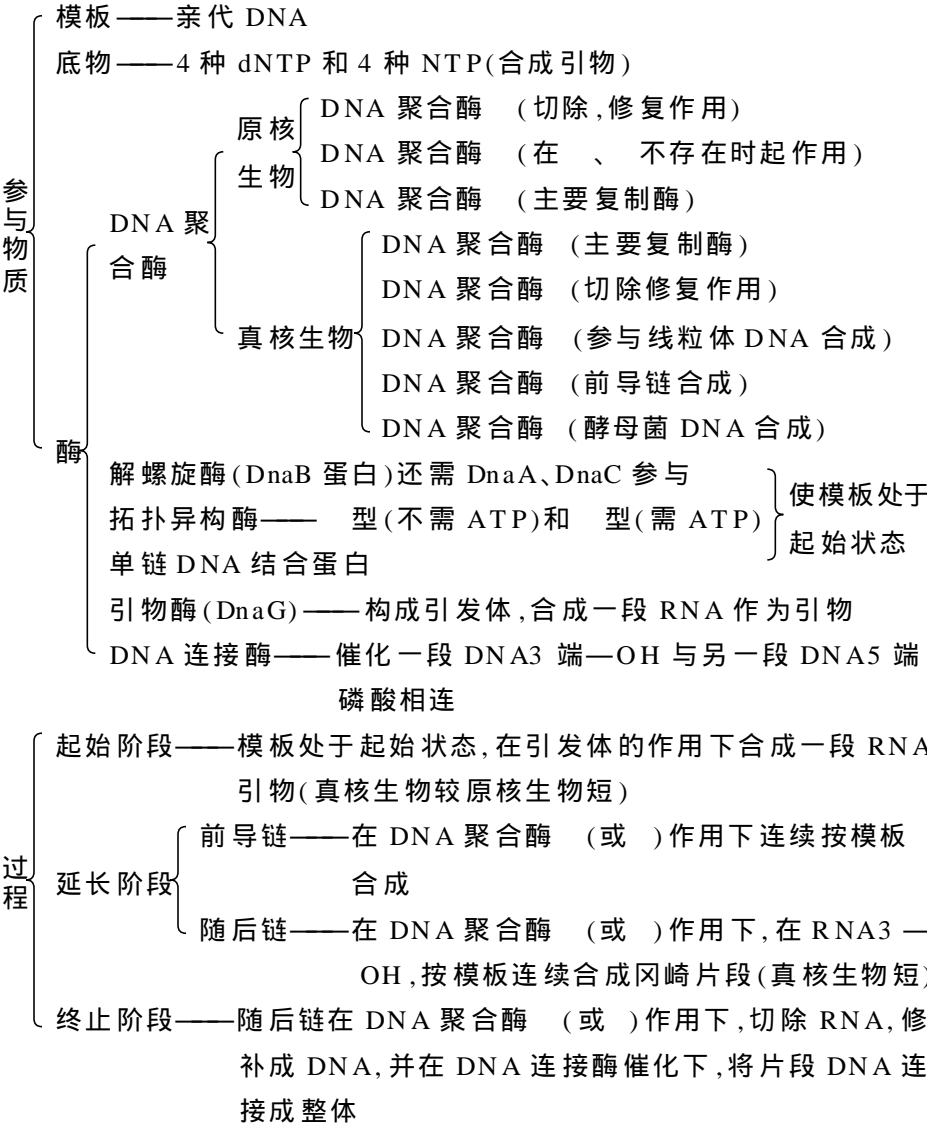
四、整体调节



第十四章 DNA 的生物合成

一、半保留复制

概念——复制时,亲代 DNA 双链解开,各自作为模板合成子代 DNA,其子代 DNA 的一股单链来自亲代,另一股是按亲代 DNA 碱基互补原则合成的,两个子代 DNA 与亲代 DNA 完全相同



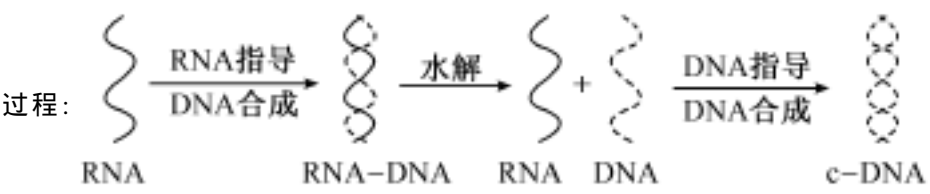
二、原核生物与真核生物 DNA 复制的不同点

表 2-11 原核生物与真核生物 DNA 复制的不同点

不 同 点	原 核 生 物	真 核 生 物
起始位点	一个	多个(多至千个)
前导链合成	DNA 聚合酶	DNA 聚合酶
随后链合成	DNA 聚合酶	DNA 聚合酶
引物长短	50 ~ 100 个核苷酸	10 个核苷酸
冈崎片段长短	1 000 ~ 2 000 个核苷酸	100 ~ 200 个核苷酸
RNA 引物水解	DNA 聚合酶	核酸酶 H
修补缺口	DNA 聚合酶	DNA 聚合酶
复制速度	快	慢

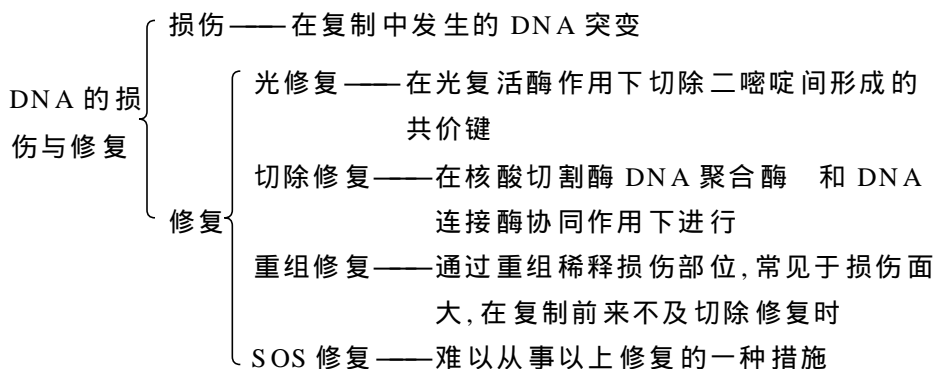
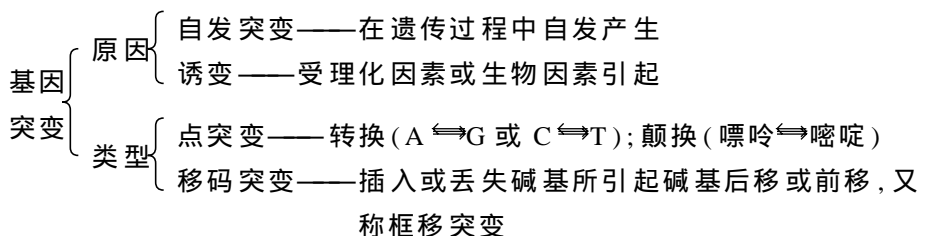
三、逆 转 录

概念：以 RNA 作模板合成 DNA 的过程,催化此过程的酶称逆转录酶



生理意义 {
加深了对遗传中心法则的认识
拓宽了对 RNA 病毒致癌、致病的认识
提供了构建 cDNA 文库的工具酶

四、基因突变和 DNA 的损伤和修复



第十五章 RNA 的生物合成

一、概 念

以 DNA 作模板合成 RNA 的过程。

二、参与转录物质

参与 转录 物质	{	模板——结构基因 DNA 区段的模板链(或称有义链)
		底物——ATP、GTP、CTP、UTP
		酶 { 原核生物: RNA 聚合酶(σ)—— 辨认起始位点, σ 为 核心酶
		真核生物: 有 RNA 聚合酶 I 、 II 、 III 分别参与 rRNA、mRNA 和 tRNA 合成
		其他——各种因子

三、转 录 过 程

转 录 过 程	{	起始阶段 { 原核——RNA 聚合酶辨认起始位点上游-35 区并结合 滑动至-10 区,暴露出模板链,形成复合物
		真核——RNA 聚合酶在多种转录因子作用下辨认并结 合起始上游 TATA 盒等,形成起始复合物
		延长阶段—— 亚基脱落核心酶催化 NTP 聚合(真核生物与原核生 物相似)
	{	终止 { 原核——遇到终止信号,可依赖 终止因子与其结合,或依赖 “发夹”结构终止
		真核——与加工修饰同时进行, mRNA 加“帽子”结构和 polyA 尾巴, tRNA 甲基化和稀有碱基化, 45s rRNA 则组成 大、小亚基 rRNA

四、RNA 与 DNA 生物合成比较(特点)

表 2-12 RNA 与 DNA 生物合成比较

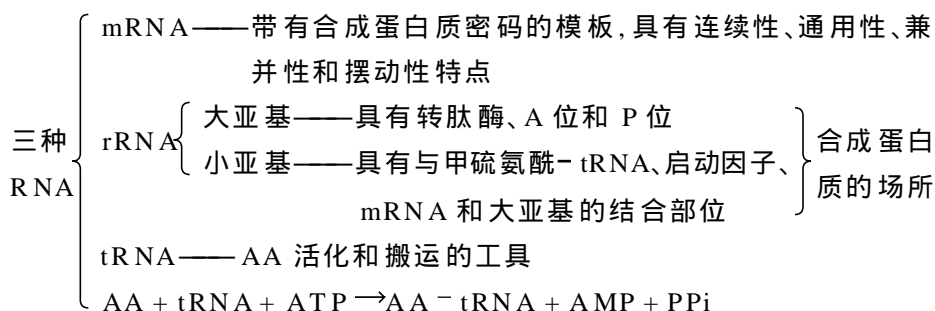
特 点	RNA	DNA
模 板	一股有意链作模板	二股 DNA 均可作模板
原 料	ATP、GTP、CTP、UTP	dATP、dGTP、dCTP、dTTP
酶	RNA 聚合酶	多种酶(除 DNA 聚合酶外)
合成方式	连续合成	一股连续, 另一股断续合成
碱基配对	G C、C G A = U、T = A	G C、C G A = T、T = A
需否要引物	不需要	需要

第十六章 蛋白质的生物合成

一、概 念

在胞内以 mRNA 为模板合成蛋白质(基因表达产物)的过程。

二、参 与 物 质



底物——20 种氨基酸

酶——转肽酶(存在于大亚基上)

供能——ATP、GTP

其他各种因子和 Mg^{2+} 、 K^{+}

三、过 程

1. 氨基酸的活化和搬运:

2. 核糖体循环:

(1) 起始阶段——需 IF 和 eIF 参加

核糖体亚基拆离→mRNA 在核糖体小亚基就位→fMet-tRNA 与 mRNA 上的 AUG 互补结合→与大亚基结合→形成起始复合体

(2) 延长阶段 { 进位(注册)——AA - tRNA 进入 A 位
 (需 EF 参加) { 成肽——P 位上的肽酰基在转肽酶催化下与 A 位 AA 缩合成肽
 转位——将 A 位上肽酰基移至 P 位, A 位又可让下一 AA 进入

(3) 终止阶段——当肽链延长遇到终止密码时, 释放因子(RF) 与其结合, 释出多肽链

四、修饰和输送

高级结构修饰——形成空间结构, 亚基聚合和辅基结合等

一级结构修饰——羟化、磷酸化和二硫基形成等

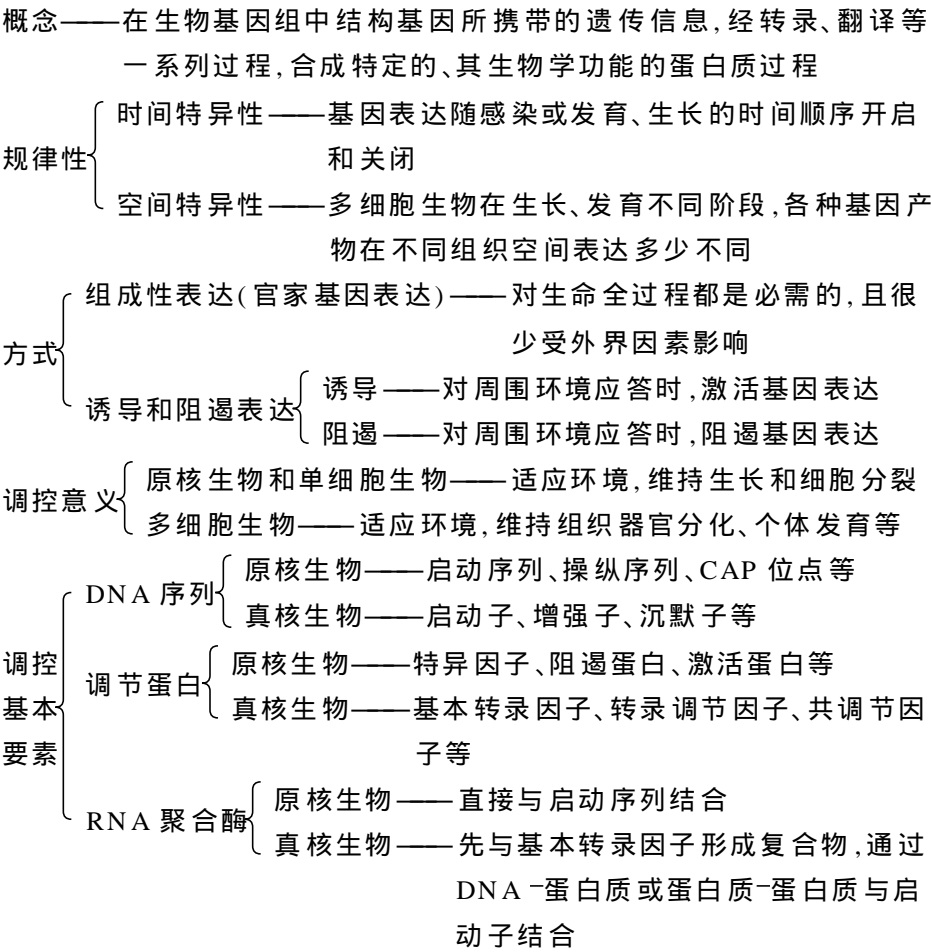
靶向输送 { 胞内
 胞外(分泌蛋白)——由蛋白质所带信号肽和自身结构而定

五、蛋白质生物合成抑制剂

利用抗生素对生物合成某一环节的抑制而促进微生物死亡或肿瘤停止生长。

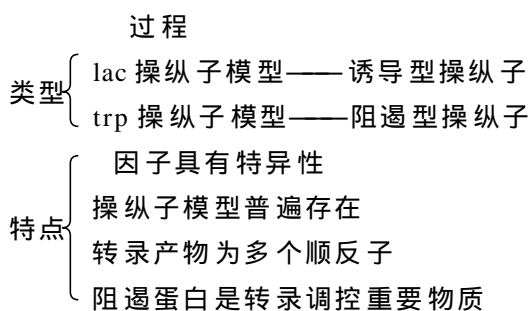
第十七章 基因表达调控

一、基 因 表 达

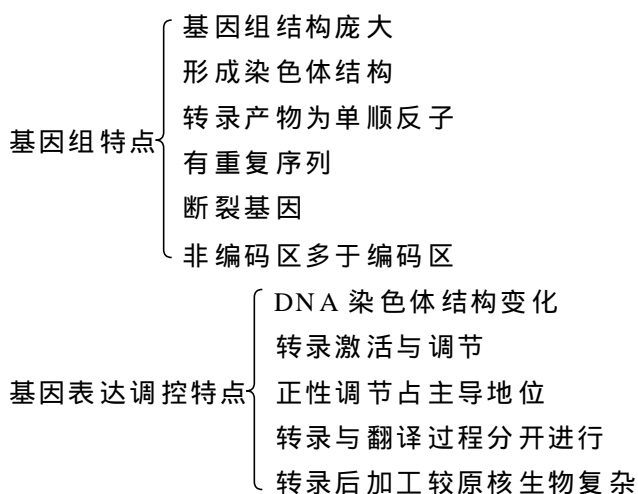


二、原核生物基因表达调控

概念——由启动基因、操纵基因组成控制区,与结构基因(信息区)合称为操纵子,其上游调节基因表达产物阻遏蛋白控制基因转录



三、真核生物基因表达调控



第十八章 基因重组与 基因工程

一、重组 DNA 技术中 常用工具酶

表 2-13 重组 DNA 技术中常用工具酶及其功能

工 具 酶 名 称	功 能
限制性核酸内切酶	识别特异序列,切割 DNA
DNA 聚合酶	合成双链 cDNA 第二条链 缺口平移,制备高比活探针 填补 3'末端
DNA 连接酶	催化 DNA 中相邻的 5'-磷酸基与 3'-羟基末端之间形成磷酸二酯键,使 DNA 切口封合,或使 2 个 DNA 分子或片段连接
逆转录酶	合成 cDNA 替代 DNA 聚合酶 进行填补、标记或 DNA 序列分析
多聚核苷酸激酶	催化多聚核苷酸 5'-羟基磷酸化或标记探针
末端转移酶	在 3'-羟基末端进行同质多聚物加尾
碱性磷酸酶	切除末端磷酸基

二、基因克隆常用载体

基因克隆常用载体及宿主见表 2-14。

表 2-14 基因克隆常用载体及宿主

	载 体	宿 主
第一代	质粒、噬菌体	细菌(主要是 E .coli)
第二代	穿梭质粒(在原核、真核生物中皆能转化)	酵母(单细胞真核生物)
第三代	动植物病毒、昆虫载体	组织培养细胞
第四代	DNA 直接导入	生殖细胞

大容量外源基因载体——柯斯质粒载体、酵母人工染色体载体
用于真核生物基因表达或基因治疗——腺病毒载体、逆转录病毒载体

三、重组 DNA 技术

重组 DNA 技术

目的基因获取——通常由化学合成、酶促合成 cDNA、制备基因组 DNA 和 PCR 技术供给

目的基因与载体连接——常用粘性末端连接法、平头末端连接法、人工接头法和同源多聚尾连接法

重组 DNA 导入宿主细胞

- 转化——将质粒 DNA 或以它构建的重组 DNA 导入受体细菌的过程
- 感染——噬菌体、病毒 DNA 或以它们构建的重组 DNA,先在体外包装,使之有感染力而进入受体细菌或细胞的过程
- 转染——噬菌体、病毒 DNA 或以它们构建的重组 DNA 直接进入感受态受体细胞的过程

重组 DNA 筛选和鉴定——利用原位杂交、Southern 印迹或免疫法对抗药菌落进行筛选,获得含有目的基因的转化子细胞,再经 PCR 分析、限制酶切图谱鉴定

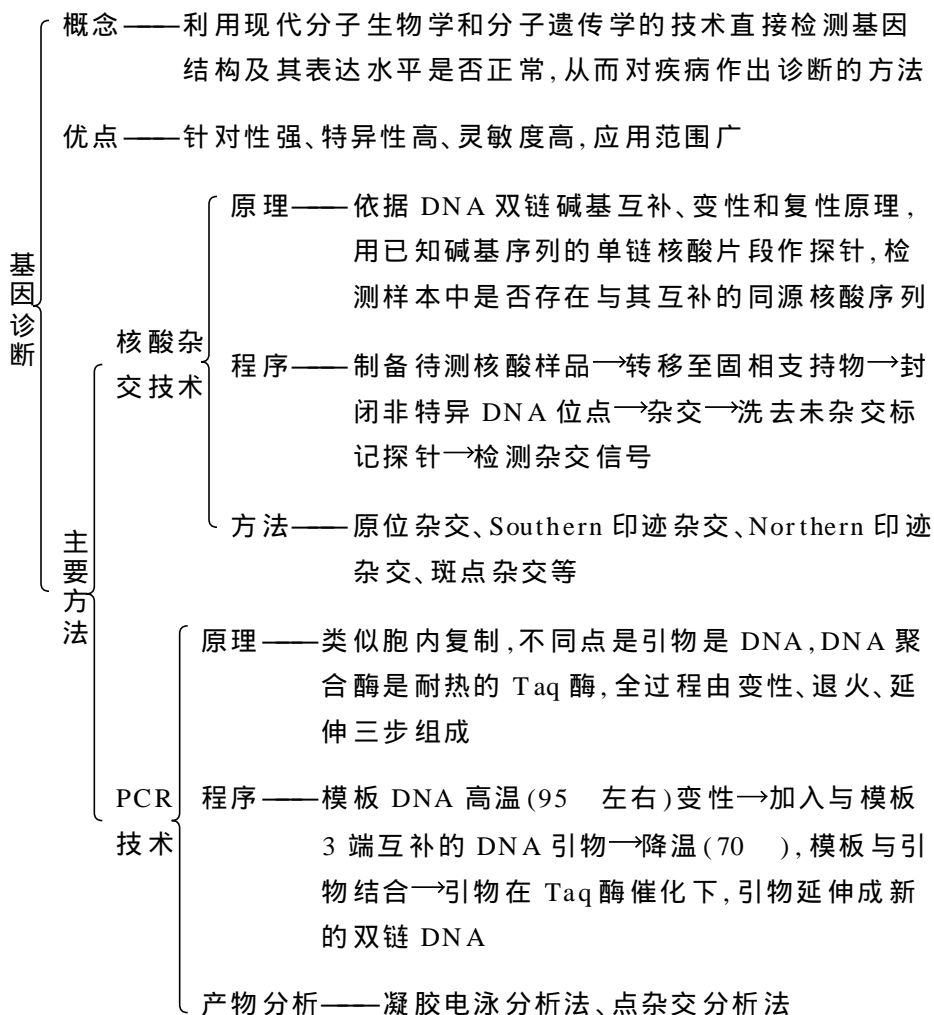
重组 DNA 在宿主细胞中的表达

- 原核——用 E .coli 表达体系
- 真核——用酵母、昆虫、哺乳动物细胞表达体系,一般先在大肠杆菌中筛选、复制和繁殖有足够量的目的基因再引入真核表达体系

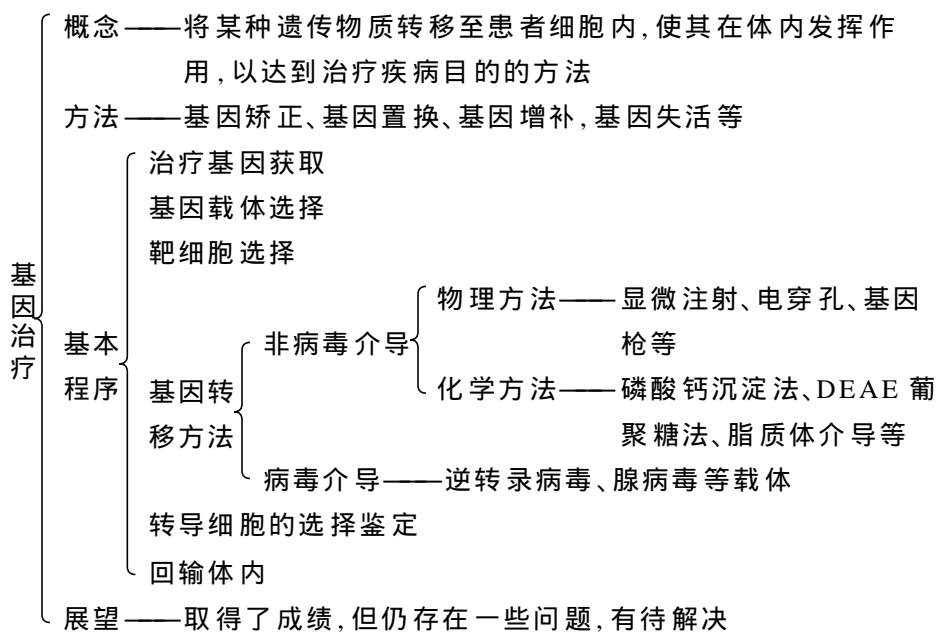
医药方面应用——应用于发现疾病的基因、表达有药用价值的蛋白质和多肽、基因诊断和基因治疗、遗传病预防等

第十九章 基因诊断与基因治疗

一、基因诊断

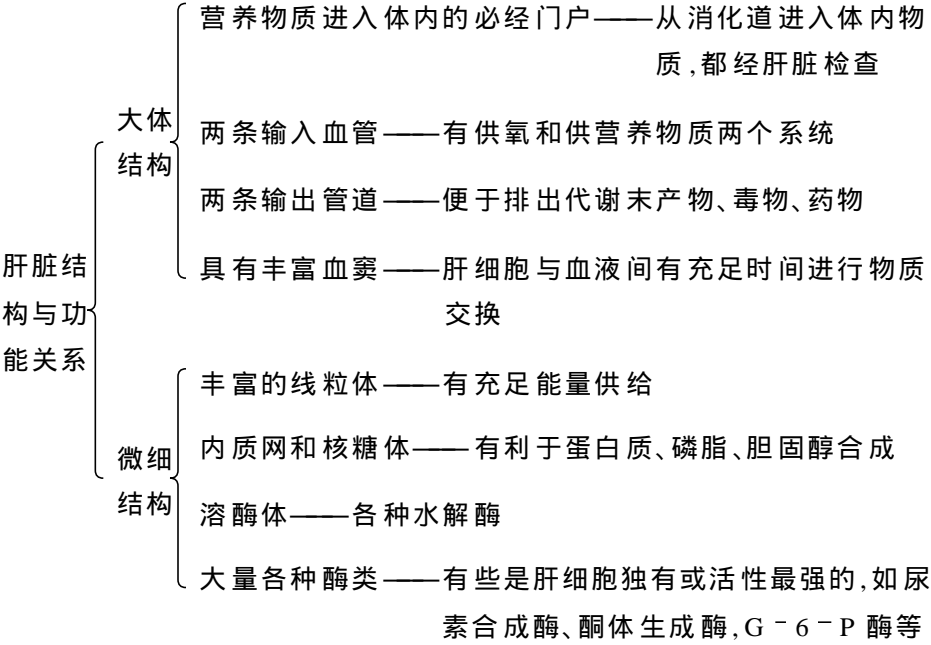


二、基 因 治 疗

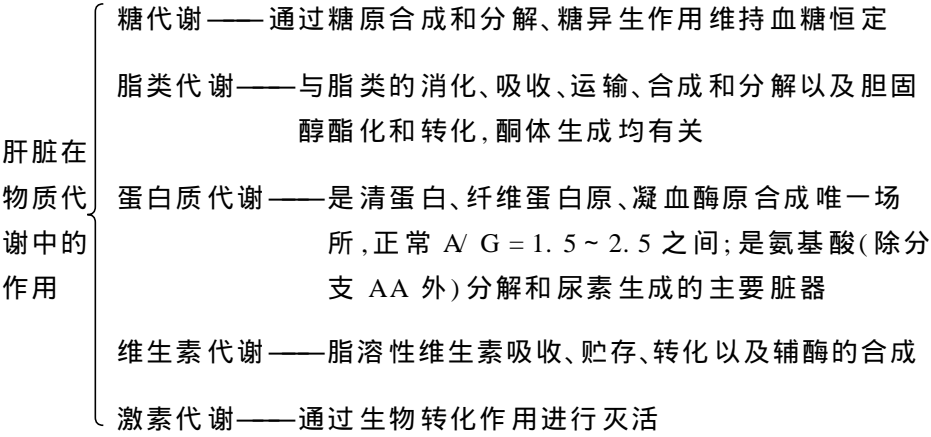


第二十章 肝 胆 生 化

一、肝脏结构与功能关系

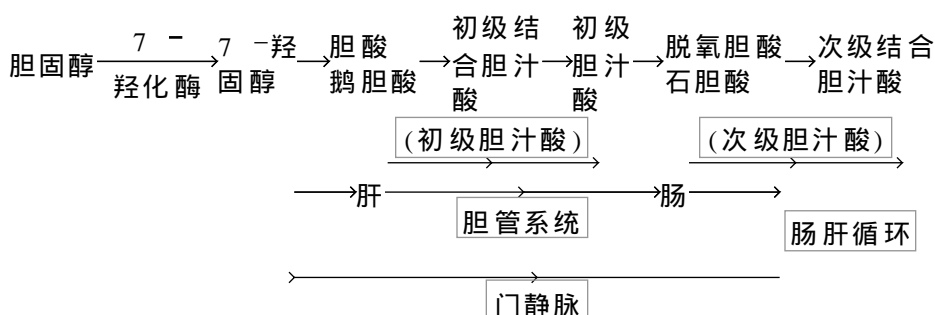


二、肝脏在物质代谢中的作用



三、胆汁酸代谢

（一）胆汁酸代谢过程

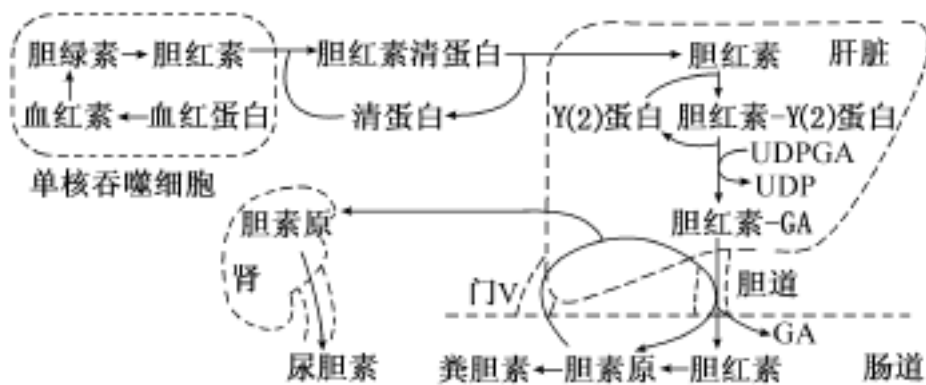


(二) 胆汁酸功能

协助脂类的消化吸收,抑制胆固醇在胆汁中析出沉淀。

四、胆色素代谢

（一）胆色素正常代谢



(二) 黄疸

表 2-15 黄疸的类型及其鉴别

类 型	血 液		尿 液		粪便 颜色	范登堡试验	
	未结合 胆红素	结合胆 红素	胆红素	尿胆 素原		间接 反应	直接 反应
正 常	< 17 μmol/L	—	—	少量	黄色	弱阳性	阴性
溶血性 黄疸		—	—		加深	阳性	—
梗阻性 黄疸	—		++		变浅	—	阳性
肝细胞 性黄疸			++		稍变浅	阳性	阳性

五、肝脏的生物转化作用

肝脏的生物转化作用

概念——一切非营养物在肝脏经转化后,使物质极性增加,溶解度增高、毒性降低,易于排出的过程

类型

第一相反应

氧化反应——以微粒体羟化酶为主要,又称混合功能氧化酶,需细胞色素 P₄₅₀ 和细胞色素 P₄₅₀ 还原酶参加
 $RH + O_2 + NADP(2H) \rightarrow ROH + H_2O + NADP$
还原反应——主要在肝微粒体中进行
水解反应——在肝微粒体和胞液中进行

第二相反应

UDP - GA——存在于微粒体,主要结合—OH、—SH、—NH₃、—COOH 等
PAPS——存在胞液内主要结合—OH、—NH₂(芳香胺)
乙酰辅酶 A——在胞液内主要结合—NH₂(胺、氨基酸)
S-腺苷蛋氨酸——在胞液内,结合生物胺、吡啶、喹啉
GSH——在胞液内,结合环氧化物、卤化物等

特点——反应的多样性和连续性;解毒与致毒的两重性

影响因素——受种属、个体、年龄、性别和肝脏功能等影响

六、肝脏的排泄功能

肝脏的排泄功能是通过胆道排出胆汁完成的,进入体内的有机色素多数通过肝脏转化并排出体外,因此临床上利用色素排出时间来判断肝脏的排泄功能是否正常。

七、肝脏功能试验 意义和评价

肝功能试验应注意: 一种试验仅反映一个侧面; 肝脏代偿能力强; 试验本身特异性差。急性期常检测血清酶如 ALT, 慢性期检测 A/G 比例, 肝癌测甲胎球蛋白等, 总之, 应结合临床症状综合分析。

第二十一章 水盐代谢与酸碱平衡

一、水、盐在体内的生理功能

水的功能	构成细胞组成成分——有流动水与结合水之分,大部分为结合水
	调节体温
	参与物质代谢和物质运输
	润滑保护作用
电解质功能	构成组织细胞组成成分,如 Ca^{2+} 、 HPO_4^{2-} 等参与骨骼组成
	维持体液酸碱平衡和渗透压平衡,如 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$,
	胞内 K^+ 、 HPO_4^{2-} 、蛋白质
	胞外 Na^+ 、 HCO_3^- 、 Cl^-
	维持神经肌肉应激性 $\frac{\text{K}^+、\text{Na}^+、\text{OH}^-}{\text{Ca}^{2+}、\text{Mg}^{2+}、\text{H}^+}$ 、心肌应激性 $\frac{\text{Ca}^{2+}}{\text{K}^+}$
	酶的辅酶(基)或激活剂与抑制剂成分,如维生素 B_{12} 含钴, Cl^- 激活唾液淀粉酶
	参与特殊功能的化合物,如甲状腺素等

二、体液的含量与分布

(一) 水的含量与分布

成人体液(60%)	细胞内液(40%)	
	细胞外液(20%)	$\left\{ \begin{array}{l} \text{血液}(5\%) \\ \text{细胞间液}(15\%) \end{array} \right.$

体液含量随年龄、性别、胖瘦和疾病不同而异。

(二) 电解质含量与分布特点

1. 溶液呈电中性。
2. 细胞内、外,阴、阳离子种类和含量差异很大。
3. 细胞内、外渗透压相等。
4. 血浆蛋白质明显高于细胞间液,其他基本一致。

三、体液平衡及其调节

(一) 水代谢

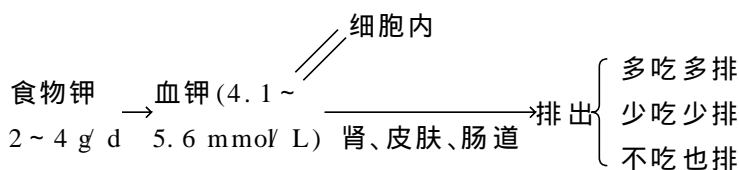
1. 水的来源

	来 源	去 路
与去路:	食物中水 900 ml	肺(呼出水蒸气) 350 ml
	饮水 1 300 ml	皮肤(非明显汗) 500 ml
	内生水 300 ml	肾(尿) 1 500 ml
		肠(粪) 150 ml
2. 体液交换

血管	动力	部位	过程
内外	血压与有效胶体渗透压	毛细血管	血浆
细胞内外			依赖离子浓度,膜通透性和泵的作用,伴随电解质的流动,水由低晶体渗透压处向高晶体渗透压处流动

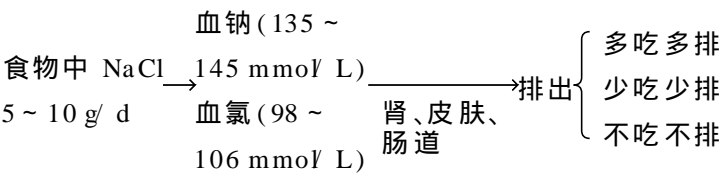
(二) 钾、钠、氯代谢

1. 钾代谢



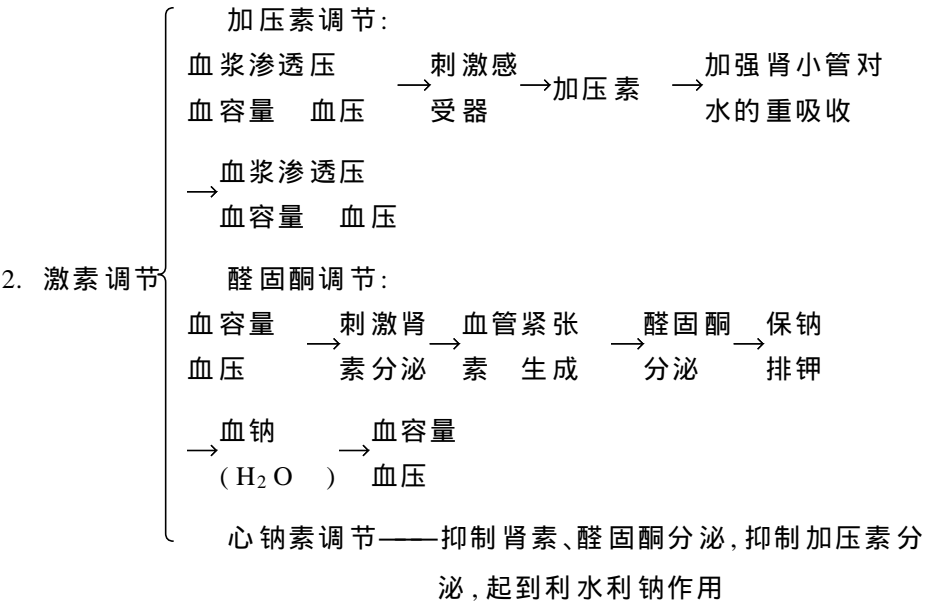
影响钾分布的因素有糖原合成、蛋白质合成、酸中毒或碱中毒等。

2. 钠、氯代谢



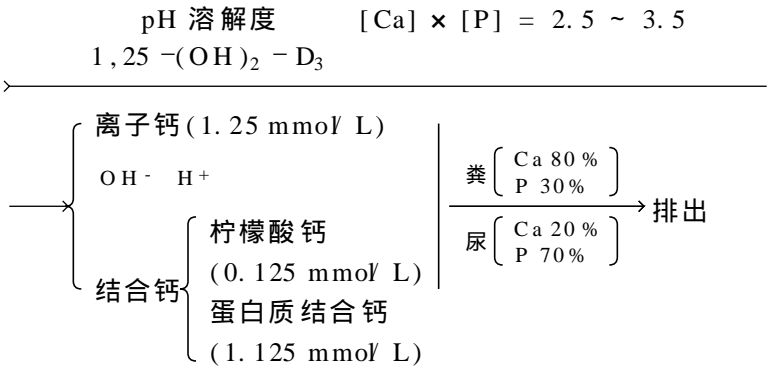
(三) 体液调节

1. 神经系统调节：血浆渗透压 \longrightarrow 渗透压感受器兴奋 \longrightarrow 渴觉中枢兴奋 \longrightarrow 饮水 \longrightarrow 血浆渗透压



四、钙、磷代谢

食物钙、磷 $\xrightarrow{\text{小肠上段}}$ 血钙 (2.25 ~ 2.75 mmol/L) \longrightarrow (各 1 g/d 左右) 影响吸收因素 血磷 (0.97 ~ 1.61 mmol/L)



[Ca] × [P] > 2.5 ~ 3.5 促进骨组织钙化及成骨作用
[Ca] × [P] < 2.5 ~ 3.5 促进骨组织溶解及破骨作用

表 2-15 钙、磷代谢的调节部位及调节激素

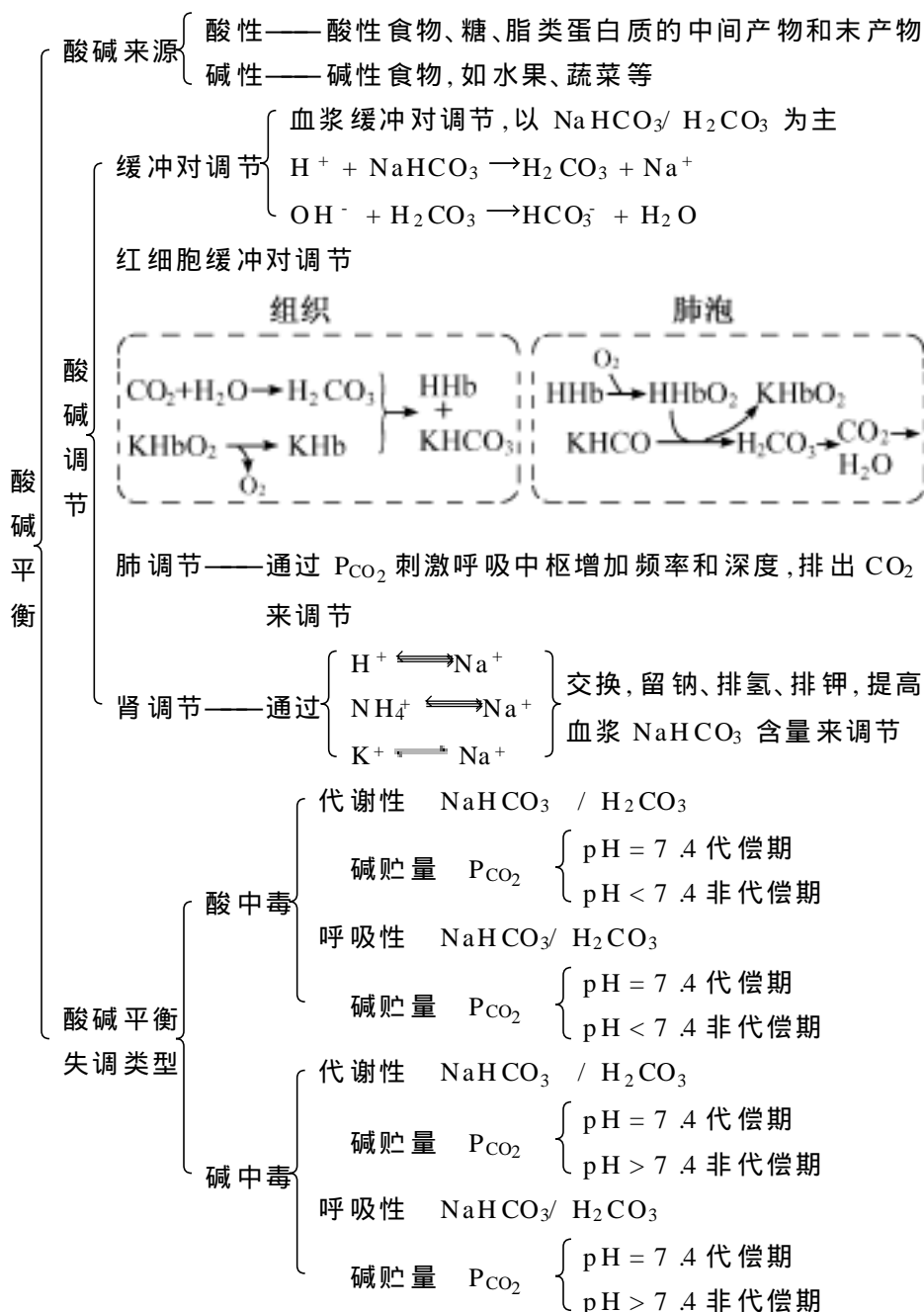
调节部位	1,25-(OH) ₂ -D ₃	甲状旁腺素	降钙素
血浆	血钙 血磷	血钙 血磷	血钙 血磷
尿	尿钙 尿磷	尿钙 尿磷	尿钙 尿磷
骨	成骨 溶骨	成骨 溶骨	成骨 溶骨
肠	肠钙吸收 肠磷吸收	肠钙吸收 肠磷吸收	肠钙吸收 肠磷吸收

五、水、钠和钾代谢紊乱

表 2-16 水、钠、钾代谢紊乱的类型、原因、
主要症状及治疗原则

类型	原 因	主要症状	治疗原则
水肿	摄入蛋白量不足 体内合成蛋白量过少 尿内排出蛋白量过多 静脉压过高(心衰)	有效胶 体渗透→浮肿 压下降	针对病因治疗
脱水	高渗性 丢水量 > 丢盐量 低渗性 丢水量 < 丢盐量 等渗性 丢水量 = 丢盐量	唾液少、汗少、 尿少尿比重高 不渴、血压低、 周围循环衰竭 以上两者均有， 不典型	5% 葡萄糖液静滴 生理盐水静滴 5% 葡萄糖生理盐水 静滴
低血钾	摄入不足，排出 过多 分布胞内过多	神经肌肉应激 性降低 心肌应激性和 自律性增加	以口服为主 静滴注意“四不宜” 原则
高血钾	与低血钾相反	与低血钾相反	促进糖原合成，提 高血钠、血钙含量

六、酸碱平衡



思考篇

第一章 绪 论

1. 试述生物化学的任务和在中医学中的地位和作用。
2. 简述我国科学家在生物化学发展中的贡献。

第二章 糖 的 化 学

1. 何谓糖类？有什么生理功能？是如何分类的？
2. 葡萄糖有哪些结构特点和化学性质？
3. 二糖有哪些？它们在结构和化学性质上有何特点？
4. 何谓多糖？主要同多糖有哪些？它们在结构和理化性质上有何特点？人体为什么不能利用纤维素？
5. 何谓杂多糖？人体中主要杂多糖有哪些？

第三章 脂 类 化 学

1. 脂类包括哪些物质？其共同特性是什么？各有何生理功能？
2. 何谓必需脂肪酸？花生四烯酸与前列腺素、血栓素和白三烯有何关系？各有何作用？
3. 试比较三脂酰甘油和磷酸甘油酯在结构和功能上的异同。
4. 试述神经鞘磷脂结构特点和生理功能。
5. 试写出胆固醇的结构式, 并说明可衍生哪些物质？

第四章 蛋白质化学

1. 为什么说蛋白质是生命的重要物质基础？
2. 何谓缀(结)合蛋白质？其主要有哪几类？
3. 试述氨基酸的分类和主要理化性质。
4. 氨基酸通式是怎样的？有多少种(参与编码的)？如何连接成肽的？
5. 常用于沉淀蛋白质的化学方法有哪些？其原理是什么？
6. 哪些因素可引起蛋白质变性？其理化性质有何改变？有何临床意义？
7. 试述蛋白质的分子结构类型及其所含化学键的种类,以及其与了解蛋白质功能的关系。

第五章 核 酸 化 学

1. 试比较蛋白质结构和 DNA 一、二级结构的相似处和不同点。

2. 比较 DNA 与 RNA 的组成成分、分子二级结构、细胞内分布和功能上有何不同？

3. 核酸和蛋白质的紫外吸收峰各在何处？有何生物学意义？

4. 引起 DNA 变性的主要因素有哪些？变性后的理化性质有何改变？

5. 体内重要的游离核苷酸有哪些？各参与何作用？

第六章 酶

1. 什么是酶？缀(结)合酶由哪两部分组成？各起什么作用？
2. 试述酶促反应特点和催化机理。酶的专一性可分哪几类？
3. 何谓酶原致活？其与酶的激活(动)剂有何不同？
4. 影响酶促反应的因素有哪些？温度和 pH 是如何影响它的？
5. 何谓 K_m 值？有何重要意义？底物浓度对酶促反应有何影响？
6. 比较竞争性抑制作用与非竞争性抑制作用的区别,并举例说明竞争性抑制的特点。
7. 试述酶的命名、分类和酶活力测定原理。
8. 试述酶在临床上的应用。

第七章 维 生 素

1. 何谓维生素？引起维生素缺乏病的主要原因有哪些？
2. 试述水溶性维生素与辅酶(基)的关系。
3. 试说明 TPP、FAD、FMN、 NAD^+ 、 NADP^+ 、HSCoA 中各含有何种维生素？起什么作用？
4. 比较水溶性维生素与脂溶性维生素的生物学特点。
5. 试述维生素 C 的生化功能与缺乏病。
6. 试述维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 的主要生化功能。肝、肾疾病时对它们有何影响？

第八章 生物氧化

1. 何谓生物氧化？有何特点和意义？
2. 试述 CO_2 的生成方式。
3. 何谓呼吸链？有几种类型？它们与水的生成有何关系？
4. 胞液中底物脱下的氢如何进入线粒体参加呼吸链？它们的方式有何不同？其 P/O 值各为多少？
5. 体内能量是如何生成的？何谓底物水平磷酸化、氧化磷酸化和解偶联作用？
6. 体内能量的贮存、转移和利用的关系如何？(可用图表示)
7. 试述微粒体羟化酶、过氧化物体系和胞液超氧化物歧化酶的主要作用。

第九章 糖 代 谢

1. 试述糖的消化吸收过程。
2. 糖的氧化分解有哪几条主要途径？糖的无氧分解和有氧分解各有什么特点？
3. 何谓三羧酸循环？有何特点？为什么说三羧酸循环是糖、脂肪、氨基酸代谢相连的枢纽？
4. 糖的无氧分解和有氧分解都可分哪几个阶段来描述？它们各有何生理意义？
5. 戊糖磷酸途径有何特点和生理意义？
6. 糖原合成与糖原分解的特点是什么？有什么生理意义？
7. 何谓糖异生？有哪些关键酶参与？何谓底物循环？糖异生有何生理意义？
8. 血糖正常值多少？是怎样保持血糖平衡的？过高过低会造成什么后果？
9. 分别简述糖酵解、三羧酸循环、戊糖磷酸途径、糖原合成与分解、糖异生途径的亚细胞部位以及各途径的关键酶。

第十章 脂 类 代 谢

1. 试述脂类的消化、吸收和分布。
2. 比较胰脂酶、脂蛋白脂酶和激素敏感性脂肪酶的不同点。
3. 空腹时,血浆胆固醇和三酯酰甘油正常值各为多少?血浆脂蛋白主要有哪几种?有何生理功能?
4. 试述三脂酰甘油的中间代谢过程。
5. 何谓酮体?生成酮体有何生理意义?严重糖尿病时为什么会升高?有何危害?
6. 试计算 1 mol 硬脂酸(含 18 碳)彻底氧化生成多少摩尔 ATP?
7. 试述磷脂的合成过程。
8. 试述胆固醇的合成和转化的过程,酯化是如何进行的?影响其吸收和代谢的因素有哪些?
9. 试述脂蛋白与动脉粥样硬化的关系。

第十一章 蛋白质代谢

1. 何谓氮平衡？蛋白质的营养价值由何来决定？采取何种方法可提高食物蛋白质的营养价值？

2. 肠道内蛋白水解酶有哪几种？简述其作用的专一性。

3. 何谓蛋白质的腐败作用？可产生哪些有害物质？

4. 氨基酸的脱氨基有几种方式？联合脱氨基是怎样进行的？转氨基和脱羧基需哪个维生素参与？

5. 体内氨有哪些来源和去路？何谓鸟氨酸循环？其过程如何？有何生理意义？

6. 血氨升高为什么会引起肝性脑病（肝昏迷）？输入各氨酸有何作用？

7. 试述 α -酮酸的代谢去路。

8. 试述一碳单位与嘌呤碱合成、胸腺嘧啶合成以及肾上腺素、肌酸、胆碱的关系。

9. 芳香族氨基酸与半胱氨酸能分别生成哪些生物活性物质？

第十二章 核苷酸代谢

1. 试述核酸在消化道的分解过程。
2. 试从合成原料、合成方式比较嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸的异同点。
3. 简述 IMP 如何合成 AMP 和 GMP, UMP 如何合成 CMP 和 dTMP ?
4. PRPP 如何生成? dTMP 中的甲基由何物供给?
5. 嘌呤碱和嘧啶碱在人体内的分解终产物是什么? 哪个终产物过多会引起痛风病?
6. 脱氧核苷酸是在何种磷酸水平还原生成的? dTMP 是由何化合物与 N^5 、 N^{10} - CH_2 - FH_4 反应生成的?
7. 何谓抗代谢物? 有几种常用类型?

第十三章 代 谢 调 节

1. 试述糖代谢、脂类代谢、氨基酸代谢和核苷酸代谢间相互关系。

2. 细胞水平的调节有哪几种方式？其有何特点？

3. 何谓别(变)构调节和酶促化学修饰调节, 各有何生理意义？相互有何关系？

4. 酶的数量调节有哪几种类型？酶的合成量调节通过何种机制实现？

5. 按激素受体定位, 可将激素分为哪几类？它们是如何调节代谢的？

6. 何谓第二信使？试述 DAG、IP₃ 和 Ca²⁺ 作用的相互关系。

第十四章 DNA 的生物合成

1. 何谓半保留复制？在复制过程中 DNA 聚合酶、DNA 聚合酶、连接酶以及引物酶各有何作用？
2. 试述 DNA 随后链的合成过程。
3. 参与复制过程,真核生物有哪些聚合酶？它们各有何作用？
4. 比较原核生物与真核生物在复制过程中的不同点。
5. 何谓逆转录酶？其有什么意义？
6. 试述基因突变的原因和类型。
7. DNA 损伤(突变)后修复有哪几种类型？其特点是什么？

第十五章 RNA 的生物合成

1. RNA 聚合酶有哪些亚基组成？亚基(或称因子)和核心酶在转录过程中起何作用？因子又有何作用？
2. 简述转录过程,真核生物 RNA 聚合酶有几种？各参与何种 RNA 合成？
3. 比较 RNA 转录和 DNA 复制过程的异同点(模板、原料、酶、引物、合成方向、合成方式、碱基配对、亚细胞定位等加以比较)。
4. 参与转录的主要物质有哪些？

第十六章 蛋白质生物合成

1. 何谓蛋白质生物合成？三种 RNA 在蛋白质生物合成中各起何作用？为什么？
2. 蛋白质生物合成有哪两个过程？何谓核糖体循环？其中肽链延长阶段有哪几个连续步骤？
3. 参与蛋白质生物合成的物质有哪些？哪些核苷酸参与蛋白质生物合成？参与哪个过程？
4. 试述蛋白质的修饰类型和靶向输送。
5. 试述抗生素抑制细菌或肿瘤细胞的原理。

第十七章 基因表达调控

1. 何谓基因表达？基因表达有何规律性？
2. 何谓组成性表达？组成性表达有何特点？诱导和阻遏表达有何生物学意义？
3. 基因表达有哪些控制点？哪个是主要控制点？
4. 试比较原核生物、真核生物间的基本要素。
5. 何谓操纵子模型？原核生物基因表达调控有何特点？
6. 真核生物基因组有何特点？其表达调控过程又有何特点？
7. 何谓顺式作用元件和反式作用因子？各包括哪些？各起何作用？

第十八章 基因重组与 基因工程

1. 何谓 DNA 克隆？一个完整的基因克隆过程应包括哪些步骤？
2. 常用的工具酶有哪些？各有何作用？
3. 目的基因有哪些来源？常用的载体有哪些？目的基因与载体的连接有哪些方法？
4. 重组 DNA 导入宿主细胞有哪几种方式？有何区别？
5. 重组 DNA 的筛选常用哪些方法？机理是什么？
6. 重组 DNA 表达常采用哪种表达体系？其优、缺点各如何？

第十九章 基因诊断和 基因治疗

1. 何谓基因诊断？有什么优点？基本方法是什么？
2. 试述核酸杂交技术的原理、程序和方法。
3. 试述 PCR 的原理、程序。
4. 试述基因治疗的基本程序包括哪些？其基因转移常用的方法有哪些？

第二十章 肝 胆 生 化

1. 肝脏在大体结构和细微结构上有何特点？与其功能有何关系？
2. 肝脏在糖、脂类、蛋白质、维生素和激素代谢中各有何作用？当其患病时，将出现何种现象？
3. 何谓初级胆汁酸、次级胆汁酸？主要含哪些主要类型胆汁酸？胆汁酸有何功能？
4. 胆色素主要包括哪些化合物？它们在血、肝、肠和肾中各有何变化？
5. 如何根据血清、尿液、粪便中胆色素变化和范登堡试验来判断三类不同原因的黄疸？
6. 胆色素肠肝循环与胆汁酸肠肝循环各有何特点？
7. 何谓生物转化作用？有哪些主要反应类型？生物转化有何特点？
8. 何谓结合反应？结合反应有哪些类型？分布在哪个亚细胞结构？各作用于何种基因或化合物？
9. 何谓肝脏的排泄功能？在急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、原发性肝癌等肝脏病变和黄疸可选用哪些常用指标？

第二十一章 水盐代谢及酸碱平衡

1. 试述水和电解质的生理功能。
2. 试述正常成人体液分布概况及体液中电解质含量与分布特点。
3. 何谓体液平衡？成人每日需水量是多少毫升？最低尿量是多少毫升？
4. 哪些因素决定毛细血管内外及细胞内外水的交换？
5. 血钠、血钾的正常浓度是多少？它们在肾脏排泄各有何特点？有哪些因素影响 K^+ 在细胞内外的分布？
6. 试述加压素、醛固酮和心钠素是如何调节水和电解质代谢的？其中加压素和醛固酮又受哪些因素调节？
7. 钙在肠道吸收受哪些因素影响？正常成人血钙浓度是多少？ $[Ca] \times [P]$ 乘积变化是如何影响骨组织代谢的？
8. 离子钙和结合钙如何保持平衡？活性维生素D、甲状旁腺素和降钙素是怎样调节钙磷代谢的？
9. 脱水有几种类型？它们的原因、主要症状和治疗原则各有何特点？
10. 试比较低血钾和高血钾的致病原因、主要症状和处理原则。

11. 试述 $\text{NaHCO}_3 / \text{H}_2\text{CO}_3$ 缓冲对肺和肾脏是如何调节酸碱平衡的？为什么酸中毒常伴高血钾，碱中毒常伴低血钾？

12. 举例说明机体是如何调节代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、呼吸性酸中毒的？它们在碱贮量(二氧化碳结合力)、 Pco_2 和 pH 方面各有何变化？