

西安交通大学

# 生物化学-2

locken

Lockenhub

2021-6-28

---

## 目录

Chap 15-1 新陈代谢基本概念和原理代谢总论 .....	7
一、 新陈代谢概念 .....	7
二、 代谢反应受自由能驱动 .....	7
三、 核苷酸衍生物是能量的活性基团载体 .....	7
四、 代谢要略 形成 ATP、还原力和构造原件用于生物合成 .....	8
五、 新陈代谢的调节 .....	8
Chap 15-2 代谢中常见的有机化学反应机制 .....	8
一、 基团转移反应 .....	8
二、 氧化——还原反应 .....	8
三、 消除、异构化和重排反应 .....	8
四、 碳——碳键的形成与断裂反应 .....	8
五、 自由基反应 .....	8
Chap 15-3 新陈代谢研究方法 .....	8
一、 酶抑制剂的应用 .....	8
二、 利用遗传缺陷症研究代谢途径 .....	8
三、 同位素示踪法 .....	8
四、 核磁共振波谱法 .....	8
五、 色谱-质谱连用法 .....	8
Chap 15 总结&作业 .....	9
一.掌握分解代谢与合成代谢及与能量代谢的关系。 (重点) .....	9
二.掌握辅酶 I、辅酶 II、FMN、FAD 和辅酶 A 在能量代谢中的作用。(重点) .....	9
三.掌握新陈代谢调节的一般规律。(重点) .....	9
四.了解代谢中常见的有机反应机制。 .....	9
五.熟悉新陈代谢的研究方法。 .....	9
Chap 16-1 有关热力学的一些基本概念 .....	9
一、系统、环境、状态 .....	9
二、能的两种形式——热与功 .....	9
三、热力学第一定律和内能(internal energy)、焓(enthalpy) .....	9
四、热力学第二定律和熵(entropy) .....	9
Chap 16-2 自由能 .....	10
Chap 16-3 ATP 与磷酸基转移 .....	10
Chap 16-4 小结&作业 .....	11
Chap 17-1 糖酵解作用的研究历史 .....	11
Chap 17-2 糖代谢概述 .....	11
一、糖的生理功能 (主要是氧化供能) .....	11
二、糖的消化吸收 (主要是在小肠进行的) .....	12
三、糖代谢是指葡萄糖在体内的复杂化学反应 .....	12
Chap 17-3 糖酵解过程 .....	12
一、第一阶段：葡萄糖的磷酸化激活 .....	13
二、第一阶段：6-磷酸葡萄糖异构化形成 6-磷酸果糖 .....	13
三、第一阶段：6-磷酸果糖形成 1,6-二磷酸果糖 .....	13
四、第一阶段：1,6-二磷酸果糖转变为 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮 .....	14

---

五、第一阶段：磷酸二羟丙酮转变为 3-磷酸甘油醛 .....	14
第一阶段为耗能阶段, 1 分子葡萄糖的代谢: 消耗了 2 分子 ATP; 产生了 2 分子 3-磷酸甘油醛 .....	14
六、第二阶段：3-磷酸甘油醛氧化成 1,3-二磷酸甘油酸 (2×1NADH; 产物一高能磷酸键) .....	14
七、第二阶段：1,3-二磷酸甘油酸的磷酰基转移给 ADP 生成 ATP (2×1ATP) .....	15
八、第二阶段：3-磷酸甘油酸转变为 2-磷酸甘油酸 .....	15
九、第二阶段：2-磷酸甘油酸脱水变位为磷酸烯醇式丙酮酸(PEP).....	15
十、第二阶段：PEP 的磷酰基转移至 ADP 生成 ATP (2×1ATP) .....	15
第二阶段为放能阶段, 1 分子葡萄糖的代谢: 产生了 4 分子 ATP ; 产生了 2 分子 NADH <sup>+</sup> ; 产生了 2 分子丙酮酸 .....	16
十一、过程总结 .....	16
Chap 17-4 糖酵解的调控 .....	16
四.磷酸果糖激酶对调节酵解途径的流量最重要 .....	16
五.丙酮酸激酶是糖酵解的第二个重要的调节点 .....	16
六.己糖激酶是糖酵解的第二个重要的调节点 .....	17
Chap 17-5 丙酮酸的去路：无氧降解和有氧降解途径 .....	17
一、生成乙酰辅酶 A .....	17
二、生成乙醇 .....	17
三、生成乳酸 .....	17
Chap 17-6 其他糖进入单糖代谢 .....	18
Chap 18-1 柠檬酸循环的研究历史 .....	18
Chap 18-2 丙酮酸氧化脱羧——乙酰 CoA 的生成 (1NADH ΔG 大, 反应不可逆) .....	18
一.丙酮酸脱氢酶复合体催化 .....	18
二.丙酮酸脱氢酶复合体的活性调控 .....	18
Chap 18-3 乙酰 CoA 进入柠檬酸循环生成 ATP .....	19
一、第一阶段 乙酰 CoA 与草酰乙酸合成为柠檬酸 .....	19
二、第一阶段 柠檬酸异构为异柠檬酸 .....	19
三、第二阶段 异柠檬酸氧化为 α-酮戊二糖+CO <sub>2</sub> (1NADH) .....	20
四、第二阶段 α-酮戊二酸氧化形成琥珀酰 CoA + CO <sub>2</sub> (1NADH) .....	20
五、第二阶段 琥珀酰 CoA 转化为琥珀酸 (1GTP) .....	20
六、第三阶段 草酰乙酸再生 琥珀酸氧化为延胡索酸 (FADH <sub>2</sub> (不足以还原 NAD <sup>+</sup> )) .....	21
七、第三阶段 草酰乙酸再生 延胡索酸水合形成苹果酸 .....	21
八、第三阶段 草酰乙酸再生 L 苹果酸氧化为草酰乙酸 (NADH+H <sup>+</sup> ) .....	21
Chap 18-4 柠檬酸循环的能量计算 .....	21
Chap 18-5 柠檬酸循环的调控和双重作用 .....	22
一、丙酮酸脱氢酶复合物的调节 .....	22
二、柠檬酸循环中的调节部位 .....	22
三、调节回补途径 丙酮酸羧化酶催化的丙酮酸羧化成草酰乙酸的反应 .....	22
四、TCA 循环是一条“两用代谢途径” .....	22
五、TCA 循环生物学意义 .....	23
Chap 18-6 乙醛酸途径 .....	23
Chap 19-1 生物氧化 .....	24

---

Chap 19-2 呼吸链.....	24
一. 什么是电子传递链.....	24
二. 电子传递链组成及顺序.....	25
三. ATP 如何产生——氧化磷酸化.....	25
四. 合成 ATP 的酶——氧化与磷酸化的偶联.....	26
五. 氧化磷酸化的调节.....	26
Chap 19-3 线粒体内膜对物质的转运具有选择性.....	27
Chap 19-4 氧的不完全还原 .....	27
Chap 20-1 戊糖磷酸途径概览.....	27
Chap 20-2 磷酸戊糖通路是糖代谢的第二条重要通路.....	28
Chap 20-3 磷酸戊糖途径第一阶段：氧化反应 生成磷酸戊糖、NADPH+H <sup>+</sup> 及 CO <sub>2</sub> .....	28
一、第一阶段 6-磷酸葡萄糖脱氢生成 6-磷酸葡萄糖内酯 (1NADPH) .....	28
二、第一阶段 6-磷酸葡萄糖酸内酯水解为 6-磷酸葡萄糖酸 .....	28
三、第一阶段 6-磷酸葡萄糖酸的氧化脱羧生成核酮糖-5-磷酸 (1 CO <sub>2</sub> +1NADPH) .....	28
Chap 20-4 磷酸戊糖途径第二阶段：非氧化反应 包括一系列基团转移.....	28
一、阶段一 5-磷酸核酮糖异构化.....	29
二、阶段二 基团转移 .....	29
三、阶段三 3-磷酸甘油醛异构、缩合与水解.....	29
Chap 20-5 磷酸戊糖途径的调控、生理意义 .....	30
一、磷酸戊糖途径受 NADP <sup>+</sup> /NADPH 比值的调节 .....	30
二、磷酸戊糖途径的生理意义在于生成 NADPH 和 5-磷酸核糖 .....	30
Chap 21-1 葡糖异生作用 Gluconeogenesis .....	30
一、糖异生途径不完全是糖酵解的逆反应 .....	30
二、丙酮酸经草酰乙酸转变成磷酸烯醇式丙酮酸 (两步反应) .....	31
三、1,6-双磷酸果糖转变为 6-磷酸果糖 .....	31
四、6-磷酸葡萄糖水解为葡萄糖 .....	31
Chap 21-2 糖异生的调节与糖酵解的调节彼此协调 .....	31
一、第一个底物循环在 6-磷酸果糖与 1,6-双磷酸果糖之间进行 .....	31
二、在磷酸烯醇式丙酮酸与丙酮酸之间进行第二个底物循环 .....	32
Chap 21-3 非糖物质进入糖异生的途径 .....	32
一、糖异生的原料转变成糖代谢的中间产物 .....	32
二、上述糖代谢中间代谢产物进入糖异生途径，异生为葡萄糖或糖原 .....	32
Chap 21-4 糖异生的主要生理意义是维持血糖浓度的恒定 .....	32
一、维持血糖浓度恒定是糖异生最重要的生理作用 .....	32
二、糖异生是补充或恢复肝糖原储备的重要途径 .....	32
三、肾糖异生增强有利于维持酸碱平衡 .....	32
Chap 21-5 糖异生之乙醛酸途径 .....	32
Chap 21-6 寡糖类的生物合成和分解(以乳糖为例) .....	33
Chap 22-1 糖原的生物学意义 .....	33
一、糖原是葡萄糖高效能的贮存形式 .....	33
二、糖原结构特点 .....	33
Chap 22-2 糖原的降解 .....	34
一、分解过程 糖原的磷酸解 .....	34
二、分解过程 脱枝酶的作用 .....	34

---

三、分解过程 1-P-G 转变为 6-P-G .....	34
四、分解过程 6-P-G 转变 G .....	34
Chap 22-3 糖原的合成 .....	34
一、合成过程 葡萄糖磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖 .....	35
二、合成过程 6-磷酸葡萄糖转变成 1-磷酸葡萄糖 .....	35
三、合成过程 1-磷酸葡萄糖转变成尿苷二磷酸葡萄糖 .....	35
四、合成过程 葡萄糖基加到糖原非还原端 .....	35
五、合成过程 糖原分枝的形成 .....	35
Chap 22-4 1-P-G 的去路 .....	35
Chap 22-5 糖原合成与分解受到彼此相反的调节 .....	35
一、糖原磷酸化酶是糖原分解的关键酶 .....	36
二、糖原合酶是糖原合成的关键酶 .....	36
Chap 23-1 光合作用概况 .....	36
Chap 23-2 光合作用 光反应阶段 .....	36
一、光能的捕获 .....	36
二、光合细菌与生氧光合生物（光系统 I 和光系统 II） .....	37
三、Cyt b6f 复合体:质子泵 .....	37
四、光合系统 I NADPH 产生 .....	37
五、植物的两个光反应系统 .....	38
六、光合磷酸化 .....	38
Chap 23-2 光合作用 暗反应阶段 .....	38
一、卡尔文循环 .....	38
二、卡尔文循环 CO <sub>2</sub> 的固定 .....	38
三、卡尔文循环 还原 .....	39
四、卡尔文循环 RuBP 再生 .....	39
Chap 23-3 己糖合成能量 .....	39
Chap 23-4 植物的光呼吸 .....	39
Chap 24-1 脂质 .....	39
Chap 24-2 脂质的消化、吸收和转运 .....	40
一、脂类的消化需要脂消化酶及胆汁酸盐 .....	40
二、脂类消化产物在肠粘膜细胞内再合成 .....	40
三、脂类物质在血液中的运输 .....	41
Chap 24-3 脂肪酸的氧化概述 .....	41
一、脂肪分解代谢始于脂肪动员 .....	41
Chap 24-4 脂肪酸的氧化分 4 阶段进行 .....	41
一、脂酸活化为脂酰 CoA .....	41
二、脂酰 CoA 进入线粒体 .....	41
三、脂酸经过多次 β-氧化转变为乙酰 CoA .....	42
四、乙酰 CoA 进入三羧酸循环彻底氧化 .....	43
五、脂酸氧化产生大量 ATP (以 16 碳软脂酸的氧化为例) .....	43
Chap 24-5 不饱和脂肪酸的氧化 .....	44
一、不饱和脂酸进行 β-氧化时有构型变化 .....	44
二、过氧化酶体氧化极长链脂酸为较短链脂酸 .....	44
Chap 24-6 奇数碳原子脂肪酸的氧化 .....	44

---

Chap 24-7 脂肪&乙醛酸循环.....	44
Chap 24-8 脂肪酸的 $\alpha$ -氧化.....	44
Chap 24-8 脂肪酸的 $\omega$ -氧化.....	45
Chap 24-9 脂肪酸的 $\beta$ -氧化酶的进化.....	45
Chap 24-10 酮体.....	45
Chap 24-11 酮体的代谢.....	45
一、酮体在肝内生成.....	45
二、酮体在肝外组织氧化分解.....	46
三、酮体是脂酸在肝内正常的中间代谢产物 代谢的意义.....	46
四、酮体代谢的调节.....	47
Chap 24-12 脂肪酸代谢的调节.....	47
一、脂肪酸进入线粒体的调控.....	47
二、心脏中脂肪酸氧化的调节.....	47
三、激素对脂肪酸代谢的调节.....	47
四、根据机体代谢需要的调控.....	47
五、长时间膳食的改变导致相关酶水平的调整.....	47
Chap 24-12 作业.....	48
Chap 24.5-1 脂肪合成总览 .....	48
Chap 24.5-2 乙酰 CoA 在脂酸合成酶系催化下合成脂酸.....	49
一、软脂酸可在体内直接被合成 .....	49
二、脂肪酸合酶.....	50
三、软脂酸合成结算 .....	51
四、脂肪酸的 $\beta$ - 氧化和从头合成的异同 .....	51
Chap 24.5-3 脂酸碳链的加长 .....	51
一、内质网延长酶体系以丙二酰 CoA 为二碳单位供给体 .....	51
二、线粒体酶体系以乙酰 CoA 为二碳单位供给体 .....	52
Chap 24.5-4 多不饱和脂酸的合成需要多种去饱和酶的催化 .....	52
单不饱和脂肪酸的合成 .....	52
Chap 24.5-5 脂酸合成受代谢物和激素调节 .....	52
一、脂酸分解抑制、糖分解促进脂酸合成 .....	52
Chap 24.5-6 三脂酰甘油的合成 .....	52
Chap 24.5-7 胆固醇合成概要 .....	54
Chap 24.5-8 作业 .....	55
Chap 25-1 蛋白质的酶促降解.....	55
一、溶酶体途径.....	55
二、泛素途径 .....	55
Chap 25-2 氨基酸的分解代谢.....	56
一、氨基酸的脱氨基作用 .....	56
二、氨基酸的脱氨基作用（谷氨酸） .....	57
三、联合脱氨基 .....	58
四、个别氨基酸脱羧基产生胺 .....	58
Chap 25-3 氨的来源与去路 .....	59
一、体内氨有三个主要来源与去路 .....	59
Chap 25-4 尿素的形成.....	60

---

一、在肝进行的鸟氨酸循环合成尿素 .....	60
二、合成步骤 .....	60
三、鸟氨酸循环与柠檬酸循环的联系 .....	61
四、反应小结 .....	62
五、尿素合成的调节 .....	62
Chap 25-5 氨基酸的碳骨架氧化途径 .....	62
Chap 25-6 生糖氨基酸和生酮氨基酸 .....	62
Chap 25-7 由氨基酸衍生的其他重要物质 .....	63
一、某些氨基酸产生一碳单位 .....	63
二、氨基酸与生物活性物质 .....	63
Chap 26-1: 氨基酸代谢一览 .....	67
Chap 26-2: 氨基酸的生物合成 .....	68
一、谷氨酸族氨基酸的 生物合成: L-谷氨酸, L-谷氨酰胺, L-脯氨酸 , L-精氨酸 .....	68
二、天冬氨酸族氨基酸的生物合成: L-天冬氨酸, L-天冬酰胺, L-甲硫氨酸, L-苏氨酸, L-赖氨酸, L-异亮氨酸 .....	68
三、丙氨酸族氨基酸的生物合成: L-丙氨酸, L-缬氨酸, L-亮氨酸 .....	69
四、丝氨酸族氨基酸的生物合成: L-丝氨酸, L-甘氨酸, L-半胱氨酸 .....	69
五、芳香族氨基酸的合成 .....	69
六、组氨酸的生物合成 .....	69
Chap 26-3: 氨基酸生物合成的调节 .....	69
一、通过终端产物对氨基酸生物合成的抑制 .....	69
二、通过酶生成量的改变调节氨基酸的生物合成 .....	70
Chap 26-4: 氨基酸的转化 氨基酸及其代谢衍生物 .....	70
一、氧化氮 (NO) 的形成 ——脊椎动物体内重要的信息分子 .....	70
二、谷胱甘肽 .....	70
三、肌酸的合成 .....	71
四、血红素和叶绿素的合成 .....	71
五、短杆菌肽 S 的结构 .....	71
Chap 27-1: 核酸的降解和核苷酸代谢 .....	72
Chap 27-2: 磷酸二酯酶 .....	72
Chap 27-3: 内切酶 .....	72
Chap 27-4: 嘧呤分解——尿素 .....	73
Chap 27-5: 嘧啶分解代谢 .....	74
Chap 27-6: 嘧呤核苷酸的合成 .....	75
Chap 27-7: 嘧啶核苷酸的合成 .....	76
Chap 27-8: 脱氧核糖核苷酸的合成 .....	77
Chap 27-9: 药物对核苷酸合成的影响 .....	78
Chap 27-10: 辅酶核苷酸的生物合成 .....	78

## Chap 15-1 新陈代谢基本概念和原理代谢总论

### 一、新陈代谢概念

1. **新陈代谢(metabolism)** 是生命最基本的特征之一。泛指生物与周围环境进行物质交换、能量交换和信息交换的过程,是发生在生物体和活细胞中所有化学反应的总和。
2. **分解代谢(catabolism)** , 也称异化作用(disassimilation)。将原有的组成成份经过一系列的生化反应, 分解为简单成分重新利用或排出体外, 通过上述过程不断地进行自我更新。
3. **合成代谢(anabolism)** , 也称同化作用(assimilation) 。生物不断地从周围环境中摄取能量和物质, 通过一系列生物反应转变成自身组织成分。
4. 同一种物质, 其分解代谢和合成代谢途径一般不相同。甚至是细胞的不同部位。有一些代谢环节可以共用, 称为**两用代谢途径**。如柠檬酸循环(TCA 循环)。
5. **代谢特点:**
  - 1) 代谢过程所包含的化学反应通常不是一步完成由一系列的中间代谢过程所组成, 反应数目虽多,但有极强的顺序性。
  - 2) 代谢作用需要温和的条件, 绝大多数反应都由酶所催化。
  - 3) 代谢作用具有高度灵敏的自我调节。
6. 每种代谢作用都包含两个方面: .

$\left\{ \begin{array}{l} \text{物质代谢(substance metabolism )物质的合成与分解:} \\ \text{能量代谢(energy metabolism )}: \text{能量的转换、储存和释放} \end{array} \right.$

生物体内能量产生的三个阶段

$\left\{ \begin{array}{l} \text{大分子降解基本结构单位} \\ \text{小分子化合物分解成共同的中间产物} \\ \text{共同中间物进入三羧酸循环, 氧化脱下的氢由电子传递链传递生成 H}_2\text{O, 释放出大量能量, 其中一部分通过磷酸化储存在 ATP 中} \end{array} \right.$

### 二、代谢反应受自由能驱动

### 三、核苷酸衍生物是能量的活性基团载体

1. 分解代谢中释放的能量被保存在**核苷三磷酸和还原型辅酶**中

$\left\{ \begin{array}{l} \text{能量保存在含磷酸化合物, 例如 ATP 或 GTP} \\ \text{氧化反应能量保存在还原型辅酶, 例如 NADH + H 或 FADH}_2 \end{array} \right.$

2. NADH 和 NADPH 由于含有二氢吡啶环, 在 340nm 处有一吸收峰, 但 NAD<sup>+</sup> 和 NADP<sup>+</sup> 在这个波长没有吸收峰, 所以 340nm 处吸收的出现和消失可以用作监测与氧化和还原相关的**脱氢酶催化反应指标**。

3.

NAD+/NADH 辅酶 I /还原性辅酶 I

NADP+/NADPH 辅酶 II /还原性辅酶 II

FMN/FAD; FMNH/FADH; FMNH<sub>2</sub>/FADH<sub>2</sub> 黄素醌/黄素半醌/黄素氢醌

---

## CoA 辅酶 A

### 四、代谢要略 形成 ATP、还原力和构造原件用于生物合成

ATP 在能量代谢中起着主要的作用，一个生物反应过程中释放的能量可以 ATP 形式贮存，然后很快被用于需能的另一个反应中。磷酰基团可以从一个富含能量的底物转移到 ADP 上形成 ATP。除了核苷三磷酸外，还存在着其它几类含有激活的磷酰基团的代谢物，例如乙酰磷酸、磷酸原和磷酸烯醇式丙酮酸等。

还原性辅酶是重要的分解代谢能量保存形式。NADH, NADPH, FADH<sub>2</sub>, FMNH<sub>2</sub>.

### 五、新陈代谢的调节

整体水平上，主要靠激素或激素伴同神经系统进行的综合调节

细胞水平上，主要通过胞内酶布局的区域化而实现

分子水平上，主要通过酶的反馈抑制和基因表达的调控等实现，包括别构调节、可逆共价调节，以及酶合成和降解速度上的变化

## Chap 15-2 代谢中常见的有机化学反应机制

### 一、基团转移反应

酰基转移是重要的代谢反应。酰基从辅酶 A 转移会产生大的负的自由能变化。生物氧化反应的自由能可以还原型辅酶的形式保存。

### 二、氧化——还原反应

### 三、消除、异构化和重排反应

### 四、碳——碳键的形成与断裂反应

### 五、自由基反应

## Chap 15-3 新陈代谢研究方法

**代谢组学(metabonomics/metabolomics)**: 对生物体内所有代谢物进行定量分析，并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式，揭示了机体代谢的现状。研究对象是相对分子质量 1 000 以内的小分子物质。

### 一、酶抑制剂的应用

### 二、利用遗传缺陷症研究代谢途径

### 三、同位素示踪法

### 四、核磁共振波谱法

### 五、色谱-质谱连用法

## Chap 15 总结&作业

- 一. 掌握分解代谢与合成代谢及与能量代谢的关系。 (重点)
- 二. 掌握辅酶 I、辅酶 II、FMN、FAD 和辅酶 A 在能量代谢中的作用。 (重点)
- 三. 掌握新陈代谢调节的一般规律。 (重点)
- 四. 了解代谢中常见的有机反应机制。
- 五. 熟悉新陈代谢的研究方法。

## Chap 16-1 有关热力学的一些基本概念

### 一、系统、环境、状态

**开放系统**: 有物质进出和能量得失

**封闭系统**: 无物质进出但有能量得失

**隔离系统**: 无物质进出和能量得失

**状态**: 系统一切性质的总体表现称为系统的状态.

**状态函数**: 由状态单值决定的各种**性质**的统称.

### 二、能的两种形式——热与功

**热**: 由于温差而产生的能量传递方式，它的传递总是伴随着质点的无序运动。

**功**: 宏观物体的一种有序运动，任何一种功都伴随着体系质点的定向移动。

### 三、热力学第一定律和内能(internal energy)、焓(enthalpy)

**内能**是系统内部质点能量的总和，通常用符号 U 或 E 表示。

**焓**又称为热焓，用 H 表示。它是一个系统的内能与其全部分子的压力和体积总变化之和。

#### 热力学第一定律的经验叙述

- (1) 热力学第一定律就是能量守恒定律；
- (2) 第一类永动机是不可能造成的；
- (3) 自然界的一切物质都具有能量，能量有各种形式，能够从一种形式转化为另一种形式，在转化中能量的总量不变。

封闭系统内能的变化必定等于以传热和作功的方式传递的能量。

孤立系统的内能恒定不变。

$$\Delta U = Q - W$$

### 四、热力学第二定律和熵(entropy)

**克劳修斯**: 不可能把热从低温物体传到高温物体，而不引起其它变化。

**开尔文**: 不可能从单一热源吸取热量使之完全转变为功而不产生其它影响。

---

**第二类永动机：**从单一热源吸热而对外不断作功的机器。后来被奥斯特瓦德(Ostward)表述为：“第二类永动机是 不可能造成的”。

## Chap 16-2 自由能

**自由能 (Gibbs free energy, G)** 是生物化学中主要的热力学函数。

是焓(H)减去热力学温度(T)和熵(S)的乘积，即  $G=H-TS$ ，常称为自由能或自由焓。G 也具有状态函数的属性。

由于 H 绝对值未知故 G 的绝对值也是不可知的，但其变化量即 $\Delta G$  只决定于系统的始态和终态，而与变化的具体途径无关。

### 化学反应自由能的变化和平衡常数的关系

### 化学反应自由能变化和氧化-还原电势的关系

### 体内吸能过程与放能过程偶联进行

#### 能量学用于生物化学反应中的一些规定

- 1、在稀的水溶液系统中，如果有水作为反应物或产物时，水的浓度(近似的即活度)为 1.0。
- 2、生物体标准状况的 pH 规定为 7.0。
- 3、 $\Delta G^\circ$  是 pH 为 7.0 时的标准状况下的标准自由能。
- 4、根据国际单位制(简称 SI 单位)，热和能量的单位用焦耳/摩尔.(Joules/mol)。

## Chap 16-3 ATP 与磷酸基转移

生物体的合成反应为生命体从外界或从结构分子开始提供生长、发育和繁殖所需；而分解反应为合成反应提供能量。

#### 1.ATP 水解的自由能变化是大的负值

#### 2.细胞中影响 ATP 水解自由能变化的因素

- 1) ATP、ADP、Pi 在细胞中的浓度远远低于 1 mol/L
- 2) 细胞溶胶中  $Mg^{2+}$  与 ATP 和 ADP 相结合,所以真正的底物是  $MgATP^{2-}$

#### 3.其他磷酸化合物和硫酯也有大量的水解自由能

#### 4.ATP 是通过基团转移而不是简单水解提供能量的

#### 5.ATP 将热力学上不利的过程和有利的反应相偶联

#### 6.磷酸肌酸和磷酸精氨酸(无脊椎动物)及其他贮能物质

磷酸肌酸是肌肉或其他兴奋性组织 (如脑和神经) 中的一种高能磷酸化合物，是高能磷酸基的暂时贮存形式。在肌肉细胞中维持 ATP 的高水平。

#### 7.人体内 ATP 的来源和去路

## Chap 16-4 小结&作业

化学或酶促反应的方向取决于自由能的变化, 只有当自由能变化为负值时反应才能自发进行。一个反应的标准自由能的变化与该反应的平衡常数有关,  $\Delta G^\circ' = -RT\ln K_{eq}$ 。

ATP 在能量代谢中起着主要的作用, 一个生物反应过程中释放的能量可以 ATP 形式贮存, 然后被用于需能的另一个反应中。磷酸基团可以从一个富含能量的底物转移到 ADP 上形成 ATP。除了核苷三磷酸外, 还存在着其它几类含有激活的磷酸基团的代谢物, 例如乙酰磷酸、磷酸原和磷酸烯醇式丙酮酸等。

### 人体内 ATP 在能量代谢中的作用? 来源和去路?

ATP 在能量代谢中的作用: ATP 是生物体内的能源物质, 即能量的载体。

来源: 人体细胞内 ADP 在各种物质的代谢路径中, 获得磷酸基团, 完成底物水平的磷酸化, 生成 ATP。

去路: ATP 水解, 形成 ADP 并释放一个磷酸根, 同时释放能量。这些能量在细胞中就会被利用, 肌肉收缩产生的运动, 神经细胞的活动, 生物体内的其他一切活动利用的都是 ATP 水解时产生的能量。

## Chap 17-1 糖酵解作用的研究历史

1875 年, 法国科学家巴斯德(L. Pasteur)发现葡萄糖在无氧条件下被酵母菌(微生物)分解生成乙醇的现象。

1897 年, 德国的巴克纳兄弟(Hans Buchner 和 Edward Buchner)发现发酵作用可以在不含细胞的酵母抽提液中进行, 阐明发酵是酶作用的化学本质。1907 年诺贝尔化学奖。

1905 年, 哈登(Arthur Harden)和扬( William Young)证明了无机磷酸的作用

1940 年, 生物化学家恩伯顿(Gustar Embden)和迈耶霍夫(Otto Meyerhof)等人完全阐明了糖酵解的整个途径, 揭示了生物化学的普遍性。故糖酵解途径又称 Embden-Meyerhof Pathway (简称 EMP)

卡尔科里(Carl Cori)和盖蒂科里(Gerty Cori Cori)发现乳酸循环。1947 年诺贝尔生理学或医学奖。

## Chap 17-2 糖代谢概述

糖的代谢  $\left\{ \begin{array}{l} \text{糖的分解: 糖酵解、三羧酸循环、磷酸戊糖途径、糖原分解} \\ \text{糖的合成: 糖原合成、糖异生} \end{array} \right.$

### 一、糖的生理功能 (主要是氧化供能)

1. 氧化供能

2. 提供合成体内其他物质的原料——如糖可提供合成某些氨基酸、脂肪、胆固醇、核苷等物质的原料。

3.作为机体组织细胞的组成成分——如糖是糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等的组成成分。

## 二、糖的消化吸收（主要是在小肠进行的）

### 1. 糖的消化

人类食物中的糖主要有植物淀粉、动物糖原以及麦芽糖、蔗糖、乳糖、葡萄糖等，其中以淀粉为主。

**消化部位**: 主要在小肠，少量在口腔

### 2. 糖的吸收

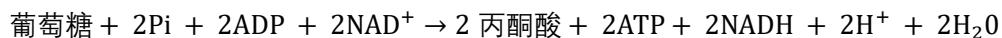
- 1) 吸收部位 小肠上段
- 2) 吸收形式 单糖
- 3) 吸收机制  $\text{Na}^+$ 依赖型葡萄糖转运体
- 4) 吸收途径 钠-葡萄糖同向转运体

## 三、糖代谢是指葡萄糖在体内的复杂化学反应

葡萄糖吸收入血后，依赖一类葡萄糖转运体（GLUT）而进入细胞内代谢。

### Chap 17-3 糖酵解过程

糖酵解是将葡萄糖降解为丙酮酸并伴随着 ATP 生成的一系列反应，是生物体内普遍存在的葡萄糖降解的途径。该途径也称作 Embden-Meyhof-Path 途径，简称 EMP 途径。



	反应步骤	关键酶	生理意义
准备活化 阶段 (无氧化 还原反 应)	葡萄糖的磷酸化：葡萄糖 $\rightarrow$ 6-磷酸葡萄糖	己糖激酶	使葡萄糖从稳定状态变 为活化状态
	6-磷酸葡萄糖异构化形成 6-磷酸果糖	葡萄糖磷酸 异构酶	
	6-磷酸果糖形成 1,6-二磷酸果糖	磷酸果糖激 酶-1	
	1,6-二磷酸果糖转变为 3-磷酸甘油 醛和磷酸二羟丙酮	缩醛酶	
	磷酸二羟丙酮转变为 3-磷酸甘油 醛	丙糖磷酸异 构酶	
放能阶段	3-磷酸甘油醛氧化成 1,3-二磷酸甘 油酸	3-磷酸甘油 醛脱氢酶	释放两个 $e^-$ 和一个 $H^+$ ，传递 给 $\text{NAD}^+$ ，生成 $\text{NADH}$
	1,3-二磷酸甘油酸转移高能磷酸基 团形成 ATP：1, 3-二磷酸甘油酸 $\rightarrow$ 3-磷酸甘油酸 + ATP	磷酸甘油酸 激酶	高能磷酸键不稳定，能 量转移到 ATP 中
	3-磷酸甘油酸转变为 2-磷酸甘油 酸	磷酸甘油酸 变位酶	
	2-磷酸甘油酸脱水生成磷酸烯醇式 丙酮酸 (PEB)	烯醇化酶	

	磷酸烯醇式丙酮酸转变为丙酮酸并产生一个 ATP	丙酮酸激酶	PEB 将磷酸基团转移给 ADP 生成 ATP
--	-------------------------	-------	-------------------------

## 一、第一阶段：葡萄糖的磷酸化激活

葡萄糖的磷酸化：葡萄糖 → 6 – 磷酸葡萄糖

反应条件：己糖激酶、ATP、Mg 离子

通过己糖激酶(或葡萄糖激酶)活化

第一个 ATP 消耗

活化葡萄糖以进行后续反应

### 1. 生理意义：

1. 带负电荷的磷酸基团使中间产物具有极性，从而使这些产物不易透过脂膜而失散。

2. 磷酸基团在各反应步骤中，对酶来说，起着信号基团的作用，有利于与酶结合而被催化。

3. 葡萄糖向 G6P 的迅速转化，便于保持胞内低浓度，使葡萄糖易于向胞内运输。

### 2. 己糖激酶作用机制

1. 需  $Mg^{2+}$ ，ATP 以  $Mg^{2+}-ATP$  形式参加反应

2. 诱导契合

(“诱导契合”学说指出，酶并不是事先就以一种与底物互补的形状存在，而是在受到诱导之后才形成互补的形状。底物一旦结合上去，就能诱导酶蛋白的构象发生相应的变化，从而使酶和底物契合而形成酶-底物络合物，并引起底物发生反应。)

3. 己糖激酶存在于所有的细胞内，通常可以磷酸化葡萄糖，也可以磷酸化甘露糖、果糖、氨基葡萄糖等。

4. 己糖激酶是一种调解酶，ADP 和反应产物 6-磷酸-葡萄糖是该酶的变构抑制剂。

### 3. 己糖激酶以电泳行为不同划分有 4 种类型。

I 存在脑和肾中（可由柠檬酸激活）

II 骨骼和心肌中

III 肝和肺中

IV 只存在肝脏中（葡萄糖激酶）

无机磷酸：可解除 ADP 和 6 磷酸葡萄糖对 I 、 II 、 III 型酶的抑制作用，I 型最敏感。

## 二、第一阶段：6-磷酸葡萄糖异构化形成 6-磷酸果糖

通过磷酸己糖异构酶催化，异构时开环，异构化过程是链状分子

酮糖与醛糖的转化

很小的自由能变化，因此该反应是可逆的可逆反应

竞争性抑制剂：6-磷酸葡萄糖酸，4-磷酸赤藓糖，7-磷酸景天庚酮糖

意义：

使羰基从 1 位 C 上转移到 2 位 C 上，1 位 C 上 -OH 游离 —— 为第二次磷酸化打基础

## 三、第一阶段：6-磷酸果糖形成 1,6-二磷酸果糖

通过磷酸果糖激酶-1 激活 —— 糖酵解的速率严格地依赖该酶的活力水平

## 第 2 个 ATP 消耗

较大的自由能变化，因此该反应是不可逆反应

### 1. 调控

- (1) **ATP 抑制** ATP 既是底物又是变构抑制剂(作为底物和变构抑制剂的结合部位不同)
- (2) AMP 去除 ATP 抑制作用 (实际上，是 AMP/ATP 比值调节酶活性)
- (3)  $[H^+]$ 过高抑制酶活性 (避免酸中毒)

### 2. PFK 磷酸果糖激酶的抑制剂 (同工酶)

- PFK- A (心肌、骨骼肌): 磷酸肌酸、柠檬酸、Pi  
 PFK- B (肝、红细胞): 2, 3-二磷酸甘油酸  
 PFK- C (脑): 腺嘌呤核苷酸

## 四、第一阶段: 1,6-二磷酸果糖转变为 3-磷酸甘油醛和磷酸二羟丙酮

通过醛缩酶(裂合酶)催化

$\Delta G = 23.8 \text{ kJ/mol}$  是可逆反应，反应倾向于自右向左进行，但接下来的反应由于不断消耗 3 碳糖而促使 FBP (1,6-二磷酸果糖) 的裂解。

1. 醛缩酶: 二者催化机制不同

#### 醛缩酶 I :

高等植物、动物组织的醛缩酶，不需要二价离子  
 相对分子质量 160000, 4 个亚基  
 数个游离的—SH，供酶催化活性所需  
 A 在肌肉中，B 在肝脏中，C 主要在脑中。  
 平衡有利于逆反应，由浓度推动反应进行。  
 生成西弗碱中间物。

#### 醛缩酶 II

许多微生物的 (细菌、酵母、真菌及藻类)  
 相对分子质量 65000  
 醛缩酶含 2 价金属离子，有  $Zn^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Fe^{2+}$  也需要  $K^+$

## 五、第一阶段: 磷酸二羟丙酮转变为 3-磷酸甘油醛

通过丙糖磷酸异构酶催化

较低的自由能变化，可逆反应

$K = 4.73 \times 10^{-2}$ ，生理状况下，磷酸甘油醛不断被消耗；磷酸二羟丙酮不断地被异构化

第一阶段为耗能阶段，1 分子葡萄糖的代谢：消耗了 2 分子 ATP；产生了 2 分子 3-磷酸甘油醛

## 六、第二阶段: 3-磷酸甘油醛氧化成 1,3-二磷酸甘油酸 ( $2 \times 1 \text{ NADH}$ ；产物一高能磷酸键)

通过 3-磷酸甘油醛脱氢酶 GAPDH 催化

糖酵解两步能量贮存的第一步

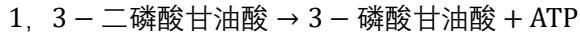
自由能低，可逆反应

解偶联剂是指一类能抑制 偶联磷酸化 的化合物。这些化合物能使呼吸链中电子传递所产生的能量不能用于 ADP 的磷酸化，而只能以热的形式散发，亦即解除了氧化和磷酸化的

偶联作用,因此解偶联剂又可称为拆偶联剂。解偶联剂能增大 线粒体内膜 对 H<sup>+</sup>的通透性,消除 H<sup>+</sup>梯度,因而无 ATP 生成,使氧化释放出来的能量全部以热的形式散发。如质子载体 2,4-二硝基苯酚 (DNP)。

**砷酸盐**与磷酸结构相似——替代磷酸形成 1-砷酸-3-磷酸甘油酸水解为 3-磷酸甘油酸,无法形成高能磷酸键,虽然糖酵解反应继续进行,但是与磷酸化作用解偶联,不能产生 ATP。

## 七、第二阶段: 1,3-二磷酸甘油酸的磷酰基转移给 ADP 生成 ATP (2×1ATP)



通过磷酸甘油酸激酶催化

**底物水平磷酸化**

=底物分子的高能键转移至 ADP 或 GDP 生成 ATP 或 GTP 的过程

=ATP 生成的 2 种方式之一,另一种为线粒体内的氧化磷酸化

这是酵解过程中**第一次产生 ATP 的反应**,ADP 或其他核苷二磷酸的磷酸化作用与底物的脱氢作用直接相偶联。将磷酸基团从底物如 1,3-二磷酸甘油酸转移给 ADP 生成 ATP,称为底物水平磷酸化。

## 八、第二阶段: 3-磷酸甘油酸转变为 2-磷酸甘油酸

通过磷酸甘油酸变位酶催化

**2,3-二磷酸甘油酸**是中间产物

是脱氧血红蛋白的稳定剂,降低其与氧的亲和力,在红细胞中浓度极高,与血红蛋白相当,其他细胞中只有微量存在。

红细胞中 **2,3-BPG** 磷酸酶活性远低于二磷酸甘油酸变位酶,使 2,3-BPG 的生成大于分解,因而红细胞中 2,3-BPG 的浓度极高。

## 九、第二阶段: 2-磷酸甘油酸脱水变位为磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)

通过烯醇化酶催化

脱水反应使分子内能量重新分布

反应需要**二价金属离子 Mg<sup>2+</sup>或者 Mn<sup>2+</sup>**与烯醇化酶先形成复合物,才有活性。氟化物是强烈的抑制剂。

2-磷酸甘油酸(-17.6kJ/mol)失去一分子水使得分子内能量重新排布,导致磷酸烯醇式丙酮酸的水解自由能(-61.9kJ/mol)增加。

## 十、第二阶段: PEP 的磷酰基转移至 ADP 生成 ATP (2×1ATP)

通过丙酮酸激酶催化

第 2 次底物磷酸化

反应不可逆

### 1.丙酮酸激酶

四聚体蛋白,相对分子质量 250000

至少三种同工酶:肝脏中 I 型,肌肉和脑 M 型,其他 A 型

糖酵解的重要的变构调节酶

---

变构抑制剂:ATP,长链脂肪酸、乙酰 CoA,丙氨酸

变构激活剂: 1,6 二磷酸果糖, PEP

**第二阶段为放能阶段, 1 分子葡萄糖的代谢: 产生了 4 分子 ATP ; 产生了 2 分子 NADH<sup>+</sup> ; 产生了 2 分子丙酮酸**

## 十一、过程总结

### 1. 糖酵解中间产物都是磷酸化合物意义:

- ①带有负电荷的磷酸基团使中间产物具有极性, 从而使这些产物不易透过脂膜而失散;
- ②磷酸基团在各反应步骤中, 对酶来说, 起到信号基团的作用, 有利于与酶结合而被催化;
- ③磷酸基团经酵解作用后, 最终形成 ATP 的末端磷酸基团, 因此具有保存能量的作用。

## Chap 17-4 糖酵解的调控

### 一. 巴斯德效应

有氧条件和无氧条件消耗等量的葡萄糖, 有氧条件下产生的 ATP 是无氧条件下的约 15

### 二. 短期调控: ATP 的消耗、NADH 的供给、变构调节酶

### 三. 长期调控: 胰高血糖素、肾上腺素、胰岛素

关键酶 { 己糖激酶  
          磷酸果糖激酶  
          丙酮酸激酶

调节方式 { 别构调节  
          共价修饰调节

### 四. 磷酸果糖激酶对调节酵解途径的流量最重要

别构调节 { 别构激活剂: AMP; ADP; F - 1,6 - BP; F - 2,6 - BP  
              别构抑制剂: 柠檬酸; ATP (高浓度)

- F-1,6-BP 正反馈调节该酶:

此酶有二个结合 ATP 的部位:

- ①活性中心底物结合部位(低浓度时)
- ②活性中心外别构调节部位(高浓度时)

- F-2,6-BP 是磷酸果糖激酶最强的变构激活剂。

F-2,6-BP 的作用是与 AMP 一起取消 ATP、柠檬酸对磷酸果糖激酶的变构抑制作用。

### 五. 丙酮酸激酶是糖酵解的第二个重要的调节点

别构调节 { 别构激活剂: F - 1,6 - BP  
              别构抑制剂: ATP; 丙氨酸

共价修饰调节: 磷酸化的丙酮酸激酶无活性; 未磷酸化的丙酮酸激酶有活性。

---

## 六. 己糖激酶是糖酵解的第二个重要的调节点

**葡萄-6-磷酸**

己糖激酶四种同工酶

**肝葡萄糖激酶特殊性**

1. 不受葡萄-6-磷酸抑制。

2. 葡萄糖激酶因为  $K_m$  值，有效糖浓度  $10\text{mmol/L}$ ，肝和血液中葡萄糖浓度相近且有效运输。葡萄糖转运蛋白 **GLUT2**

3. 葡萄糖激酶调节蛋白，核蛋白。

## Chap 17-5 丙酮酸的去路：无氧降解和有氧降解途径

丙酮酸  $\left\{ \begin{array}{l} \text{有氧情况} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \text{ 三羧酸循环、乙醛酸循环} \\ \text{缺氧情况} \rightarrow \text{乳酸或乙醇} \text{ 乳酸发酵、乙醇发酵} \end{array} \right.$

### 一、生成乙酰辅酶 A

有氧时丙酮酸进入线粒体，脱羧生成乙酰辅酶 A，通过三羧酸循环彻底氧化成水和  $\text{CO}_2$ 。

### 二、生成乙醇

在酵母菌中，由丙酮酸脱羧酶催化生成乙醛，再由乙醇脱氢酶催化还原生成乙醇。

必须从产物  $\text{NADH}$  中再生出  $\text{NAD}^+$  才能使糖酵解继续进行下去

在有氧情况下， $\text{NADH}$  通过将电子和氢传递给  $\text{O}_2$  而氧化再生

丙酮酸彻底氧化为  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  而排出

在无氧条件下， $\text{NADH}$  通过还原丙酮酸而再生

### 三、生成乳酸

乳酸菌及肌肉供氧不足时，丙酮酸接受 3-磷酸甘油醛脱氢时产生的  $\text{NADH}$  上的 H，在乳酸脱氢酶(LDH)催化下还原生成乳酸。

**意义：**消耗糖酵解脱下的 H，保持细胞内的 pH 稳定。

骨骼肌产生的大量乳酸还可由肝脏氧化生成丙酮酸，再通过糖的异生转变为葡萄糖，供骨骼肌利用，称为乳酸循环或 Coli 氏循环。

---

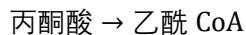
## Chap 17-6 其他糖进入单糖代谢

### Chap 18-1 柠檬酸循环的研究历史

1937 年, Hans Krebs 首次提出在动物组织中丙酮酸氧化途径的假说。Albert Szent-Gyorgyi 等已经发现动物肌肉组织中某些四碳二羧酸（琥珀酸、延胡索酸、苹果酸和草酰乙酸）能刺激氧的消耗。

Krebs 的第二项重大发现是观察到丙二酸对丙酮酸有氧氧化的抑制作用。

### Chap 18-2 丙酮酸氧化脱羧——乙酰 CoA 的生成 (1NADH ΔG 大, 反应不可逆)



#### 一.丙酮酸脱氢酶复合体催化

丙酮酸脱氢酶复合体=3 个酶+ 5 个辅助因子

- ①E1: 丙酮酸脱氢酶, 焦磷酸硫胺素( TPP)
  - ①丙酮酸脱羧
  - ②传送乙酰基至酶 2
- ②E2: 二氢硫辛酰转乙酰基酶, 硫辛酸, CoA-SH
  - ①传送乙酰基至 CoA
  - ②传送 2H 至 FAD
- ③E3: 二氢硫辛酸脱氢酶, NAD<sup>+</sup>, FAD
  - 传送 2H 至 NAD<sup>+</sup>

这些酶 (E1,E2 和 E3)物理上的并列可以保证反应没有不需要的副反应, 不使中间物从催化位点扩散, 使反应能顺利进行。

丙酮酸脱氢酶复合体是细胞通过催化连续反应的酶的并列来最经济的实现其功能的例子之一。

硫辛酸:

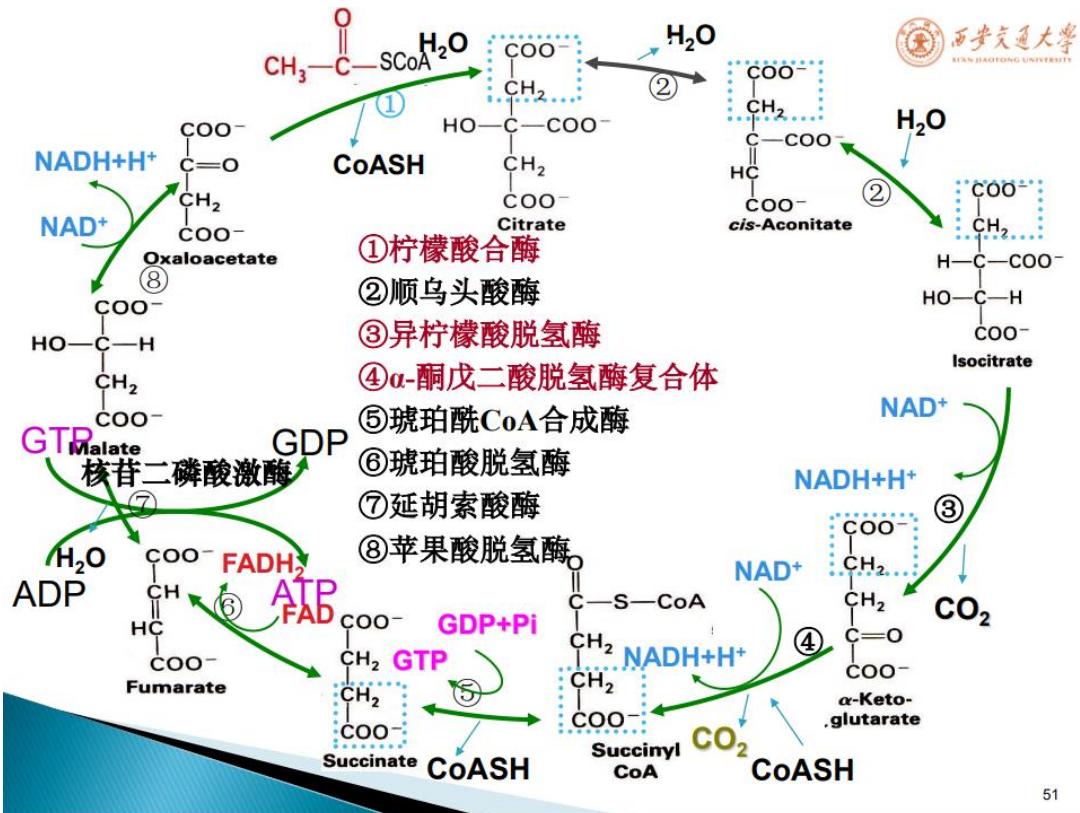
- A) 硫辛酰胺与酶 1 结合的羟乙基 TPP 相互作用;
- B) 在酶 2 上与辅酶 A-SH 作用产生乙酰辅酶 A;
- C) 与酶 3 的 FAD 作用产生二硫化合物。

#### 二.丙酮酸脱氢酶复合体的活性调控

- 1.产物抑制: 乙酰辅酶 A 抑制 E2, NADH 抑制 E3。可被辅酶 A 和 NAD<sup>+</sup>逆转。
- 2.核苷酸反馈调节: E1 受 GTP 抑制, 被 AMP 活化。
- 3.共价调节: E1 上的特殊丝氨酸被磷酸化时无活性, 水解后恢复活性。丙酮酸抑制磷酸化作用, 钙和胰岛素增加去磷酸化作用, ATP、乙酰辅酶 A、NADH 增加磷酸化作用。

### Chap 18-3 乙酰 CoA 进入柠檬酸循环生成 ATP

(乙酰 CoA 的 2 个碳原子被氧化成  $\text{CO}_2$ ; 在循环中有 1 次底物水平磷酸化, 可生成 1 分子 ATP; 更为重要的是有 4 次脱氢反应, 氢的接受体分别为  $\text{NAD}^+$  或  $\text{FAD}$ , 生成 3 分子  $\text{NADH}+\text{H}^+$  和 1 分子  $\text{FADH}_2$ )



#### 一、第一阶段 乙酰 CoA 与草酰乙酸合成为柠檬酸

通过柠檬酸合酶催化  
消耗乙酰 CoA 的高能硫酯键  
不可逆反应

柠檬酸合酶是一个调控酶。酶活性在体外受 ATP,  $\text{NADH}$ , 琥珀酰 CoA 和长链脂肪酸的抑制。它催化的反应是可调控的限速步骤。

丙酮酰-CoA: 竞争性抑制剂, 结构与乙酰-CoA 相似

氟乙酸抑制柠檬酸循环

氟乙酰 CoA 可与柠檬酸合成酶反应形成氟柠檬酸  
氟柠檬酸是乌头酸酶专一的抑制剂, 氟柠檬酸结合到乌头酸酶的活性部位上, 并封闭之, 使需氧能量代谢受毒害。是已知最能致死的简单分子之一。  
制造毒鼠药和杀虫剂

#### 二、第一阶段 柠檬酸异构为异柠檬酸

通过顺乌头酸酶催化

反应=加水，脱水

结果=H和一个-OH互换位置

顺乌头酸酶有立体专一性，只产生一种异柠檬酸。

顺乌头酸酶是个相当复杂的酶，其中含有由 4 个铁原子，4 个无机硫原子及 4 个半胱氨酸硫原子形成的铁硫中心参与底物的去水和加水反应。这个酶是含铁的非铁卟啉蛋白。

顺乌头酸酶只能以两种旋光异构方式中的一种与柠檬酸结合，它催化的第一步脱水反应中的氢全来自草酰乙酸部分，第二步的水合反应中的 OH 也只加在草酰乙酸部分。

结果，TCA 第一轮循环释放的 CO<sub>2</sub> 全来自草酰乙酸部分，乙酰 CoA 羰基碳在第二轮循环中释放，甲基碳在第三轮循环中释放 50%，以后每循环一轮释放余下的 50%。

### 三、第二阶段 异柠檬酸氧化为α-酮戊二糖+CO<sub>2</sub> (1NADH)

通过异柠檬酸脱氢酶催化

**氧化脱羧**

产生 NAD(P)H

反应的中间物是与酶结合的草酰琥珀酸，它是一个不稳定的 β 酮酸，在产物释放之前自解脱羧。

线粒体内含有两种异柠檬酸脱氢酶，一种是以 NAD<sup>+</sup> 为电子受体，另一种以 NADP<sup>+</sup> 为电子受体。前者仅存在于线粒体内，后者在细胞质和线粒体中都存在。异柠檬酸脱氢酶是三羧酸循环中第二个调节酶。

需 NAD<sup>+</sup> 异柠檬酸脱氢酶被 Mg<sup>2+</sup>，Mn<sup>2+</sup> 活化，它是一个别构酶，正调控物是 ADP。ADP 可增加酶和底物的亲和力。当缺乏 ADP 时就失去活性。NAD<sup>+</sup>，Mg<sup>2+</sup> 和 ADP 有协同作用。NADH 和 ATP 可以抑制酶活性。细胞在具有高能状态时即 ATP/ADP, NADH/NAD<sup>+</sup> 比值高时酶活性被抑制，在低能状态时被激活。

### 四、第二阶段 α-酮戊二酸氧化形成琥珀酰 CoA + CO<sub>2</sub> (1NADH)

1. 通过 α-酮戊二酸脱氢酶复合体催化

=复合体由 E1, E2, 和 E3 三种酶构成，有 TPP, 硫辛酸, CoA SH, FAD, 和 NAD 五种辅助因子(就像丙酮酸脱氢酶复合体,但有一点不同,E1 结合 α-酮戊二酸而不是丙酮酸)

2. 反应 = 氧化脱羧

3. α-酮戊二酸氧化产生的能量贮存在琥珀酰 CoA 的硫酯键中

4. 产生 NADH

α-酮戊二酸脱氢酶复合体活性受 NADH、琥珀酰 CoA、Ca<sup>2+</sup> 抑制，细胞高能荷时，ATP, GTP 也可反馈抑制酶的活性，但是酶的活性不受磷酸化和脱磷酸化的共价修饰调节。

### 五、第二阶段 琥珀酰 CoA 转化为琥珀酸 (1GTP)

·通过琥珀酰 CoA 合成酶催化

·水解高能硫酯键释放的能量驱动 GDP 合成为 GTP(或 ATP)

·底物水平磷酸化

琥珀酰 CoA 合成酶（琥珀酸硫激酶）这是 TCA 中唯一的底物水平磷酸化反应，直接生成 GTP。

在高等植物和细菌中，硫酯键水解释放出的自由能，可直接合成 ATP。

在哺乳动物中，先合成 GTP，然后在核苷二磷酸激酶的作用下，GTP 转化成 ATP。

## 六、第三阶段 草酰乙酸再生 琥珀酸氧化为延胡索酸 (**FADH<sub>2</sub>** (不足以还原 NAD<sup>+</sup>) )

通过**琥珀酸脱氢酶**催化,辅基 FAD

该酶含有 1 个 **FAD** 辅基(该反应自由能不足以还原 NAD<sup>+</sup>)

2H 从底物移除,产生 **FADH<sub>2</sub>**

底物类似物丙二酸是琥珀酸脱氢酶的竞争性抑制剂。丙二酸结构类似于琥珀酸，可与琥珀酸脱氢酶活性部位的碱性氨基酸残基结合，但由于丙二酸不能被氧化，使循环反应不能继续进行。所以在分离的线粒体和细胞匀浆液中加入丙二酸后，会引起琥珀酸、α-酮戊二酸和柠檬酸的堆积，这是研究柠檬酸循环反应顺序的早期证据。

## 七、第三阶段 草酰乙酸再生 延胡索酸水合形成苹果酸

通过**延胡索酸酶**催化

水合作用(主体专一的加载 H 和-OH)

-OH 专一地加载于延胡索酸双键的一侧而形成 L 苹果酸

•延胡索酸酶具有立体异构特性，OH 只加入延胡索酸双键的一侧，因此只形成 L-型苹果酸。

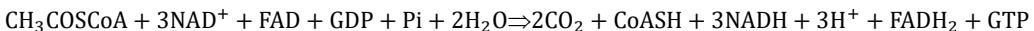
## 八、第三阶段 草酰乙酸再生 L 苹果酸氧化为草酰乙酸 (NADH+H<sup>+</sup>)

通过 NAD<sup>+</sup>连接的苹果酸脱氢酶催化

产生 **NADH + H<sup>+</sup>**

乙酰 CoA 中乙酰基与草酰乙酸缩合形成六碳的柠檬酸，经过两次氧化脱羧释放出两分子 CO<sub>2</sub> 后，形成四碳酸 - 琥珀酸，琥珀酸经过几步反应后又重新转换为草酰乙酸。由于草酰乙酸可以再生，所以柠檬酸循环可以看作是一个催化多步反应的催化剂，使得乙酰 CoA 中的二碳单位乙酰基氧化成 2 分子 CO<sub>2</sub>。

## Chap 18-4 柠檬酸循环的能量计算



柠檬酸循环的能量计量：

$$1 \times \text{GTP} \rightarrow 1 \times 1\text{ATP}$$

$$3 \times \text{NADH} \rightarrow 3 \times 2.5\text{ATP}$$

$$1 \times \text{FADH}_2 \rightarrow 1 \times 1.5\text{ATP}$$

共 10 (12) ATP

## Chap 18-5 柠檬酸循环的调控和双重作用

### 一、丙酮酸脱氢酶复合物的调节

丙酮酸脱氢酶复合物存在**别构**和**共价修饰**两种调控机制。

**乙酰 CoA 和 NADH** 是丙酮酸脱氢酶复合物的抑制剂, **NAD<sup>+</sup>**和**CoA** 则是丙酮酸脱氢酶复合物的激活剂。

丙酮酸脱氢酶复合物还受到共价调节, 丙酮酸脱氢酶 E1 磷酸化, 导致该酶复合物失去活性, 而脱磷酸则激活。

### 二、柠檬酸循环中的调节部位

由**柠檬酸合酶**、**异柠檬酸脱氢酶**和**α-酮戊二酸脱氢酶**催化的反应可能是调控部位。

$$\text{丙酮酸脱氢酶复合体} \left\{ \begin{array}{l} \text{抑制: ATP, 乙酰 CoA, NADH, 脂肪酸} \\ \text{激活: AMP, CoA, NAD}^+, \text{Ca}^{2+} \end{array} \right.$$

$$\text{柠檬酸合酶} \left\{ \begin{array}{l} \text{抑制: ATP, 琥珀酰 CoA, NADH, 柠檬酸} \\ \text{激活: ADP} \end{array} \right.$$

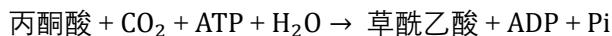
$$\text{异柠檬酸脱氢酶} \left\{ \begin{array}{l} \text{抑制: ATP} \\ \text{激活: ADP, Ca}^{2+} \end{array} \right.$$

$$\alpha - \text{酮戊二酸脱氢酶复合体} \left\{ \begin{array}{l} \text{抑制: 琥珀酰 CoA, NADH} \\ \text{激活: ADP, Ca}^{2+} \end{array} \right.$$

在脂肪组织, 柠檬酸是生成脂肪酸和固醇分子途径中的一环, 因为脂肪合成的前体乙酰 CoA 是从线粒体被运输到胞液的**柠檬酸的裂解产物**。

### 三、调节回补途径 丙酮酸羧化酶催化的丙酮酸羧化成草酰乙酸的反应

柠檬酸循环的中间代谢物被用于其它生物分子的合成, 势必减少它 在循环的浓度, 影响循环正常进行。一个重要的调节回补途径是**丙酮酸羧化酶**催化的由丙酮酸羧化生成草酰乙酸的反应, 这个反应是哺乳动物 中最主要的回补反应。 **丙酮酸羧化**



乙酰 CoA 的主要来源:

糖原→葡萄糖→乙酰 CoA

三脂酰甘油→FA、甘油→乙酰 CoA

蛋白质→氨基酸→乙酰 CoA

乙酰 CoA 去路: 胆固醇、FA; 柠檬酸循环; 酮体

### 四、TCA 循环是一条“两用代谢途径”

#### 1.TCA 循环参与合成和分解途径的组成

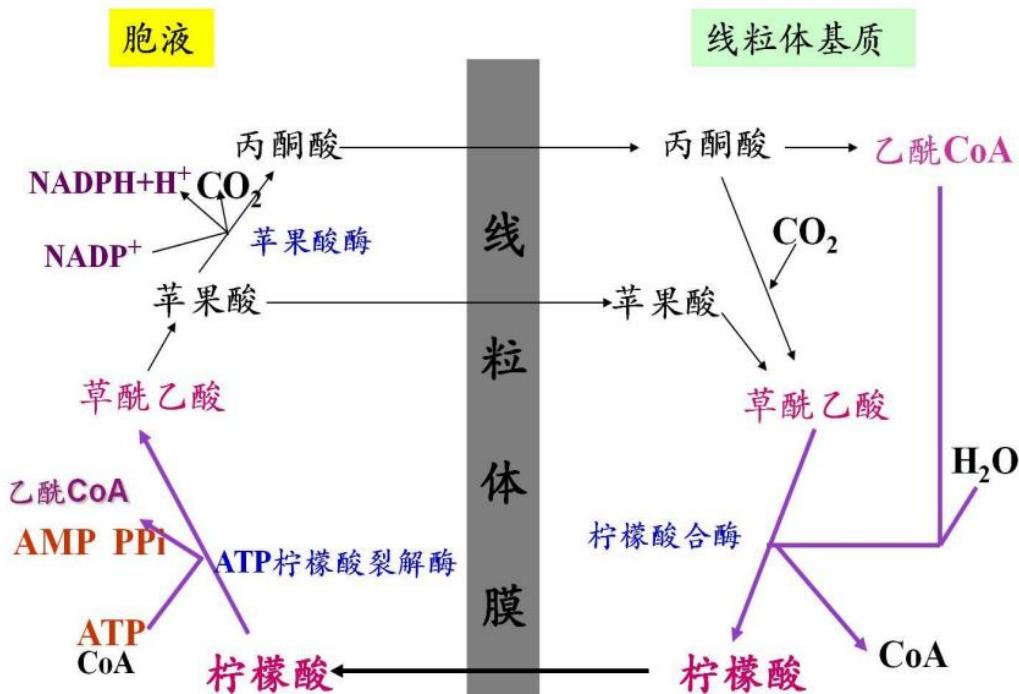
TCA 循环在大多数生物中是分解代谢途径;

多种生物合成途径也利用 TCA 循环的中间产物作为合成反应的起始物.

## 2. TCA 循环中间产物是合成糖、脂肪酸和氨基酸的前体

- 1) TCA 循环中间产物可以异生为糖
- 2) TCA 循环中间产物可为脂酸合成提供原料(乙酰 CoA from 柠檬酸-丙酮酸循环)

# 柠檬酸-丙酮酸循环



- 3) TCA 循环中间产物可为非必需氨基酸合成提供碳架

## 五、TCA 循环生物学意义

- 是有机体获得生命活动所需能量的主要途径
- 是糖、脂、蛋白质等物质代谢和转化的中心枢纽
- 形成多种重要的中间产物
- 是发酵产物重新氧化的途径

## Chap 18-6 乙醛酸途径

植物、微生物和酵母中存在着一个可以由 2 碳化合物生成糖的生物合成途径。

乙醛酸循环的一些反应与柠檬酸循环是共同的。

生成异柠檬酸后，首先在异柠檬酸裂解酶的催化下裂解生成乙醛酸和琥珀酸。

乙醛酸在苹果酸合成酶的催化下与乙酰 CoA 缩合生成 4 碳分子苹果酸，而琥珀酸走的是部分柠檬酸循环的路，用于维持循环中间代谢物的浓度。

乙醛酸循环在植物、微生物和酵母等生物的代谢中起着重要的作用。例如酵母可以在乙醇中生长，因为酵母细胞可以将乙醇氧化成乙酰 CoA，乙酰 CoA 经乙醛酸循环能生成草酰乙酸。

---

同样一些微生物可以在乙酸中生长也是由于这些微生物可以通过乙醛酸循环合成糖的前体。

#### **意义：**

乙醛酸循环是一个与柠檬酸循环密切相关的途径；

这一途径使得植物和某些微生物可以利用乙酰 CoA 生成用于糖异生和其它生物合成途径中的四碳中间产物；

乙醛酸循环中涉及动物细胞中不存在的两个酶：**异柠檬酸裂解酶**和**苹果酸合酶**。

**异柠檬酸裂解酶**催化异柠檬酸裂解为琥珀酸和乙醛酸，琥珀酸进入柠檬酸循环，而乙醛酸在苹果酸合成酶的催化下与乙酰 CoA 缩合形成苹果酸，苹果酸可以作为葡萄糖合成的前体。

### **Chap 19-1 生物氧化**

糖类、脂肪、蛋白质等有机物质在细胞中进行氧化分解生成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  并释放出能量的过程称为**生物氧化** (biological oxidation)，其实质是需氧细胞在呼吸代谢过程中所进行的一系列氧化还原反应过程。

#### **特点：**

生物氧化在活细胞中进行，pH 中性，**反应条件温和**，一系列酶和电子传递体参与氧化过程，多步反应，逐步释放能量，转化成 ATP。

真核细胞，生物氧化多在线粒体内进行，在不含线粒体的原核细胞中，生物氧化在细胞膜上进行。

氧化过程产生的能量一般被贮存在特殊化合物 NAD，FAD 及 ATP 中。

#### **生物氧化三个阶段：**

大分子降解成基本结构单位

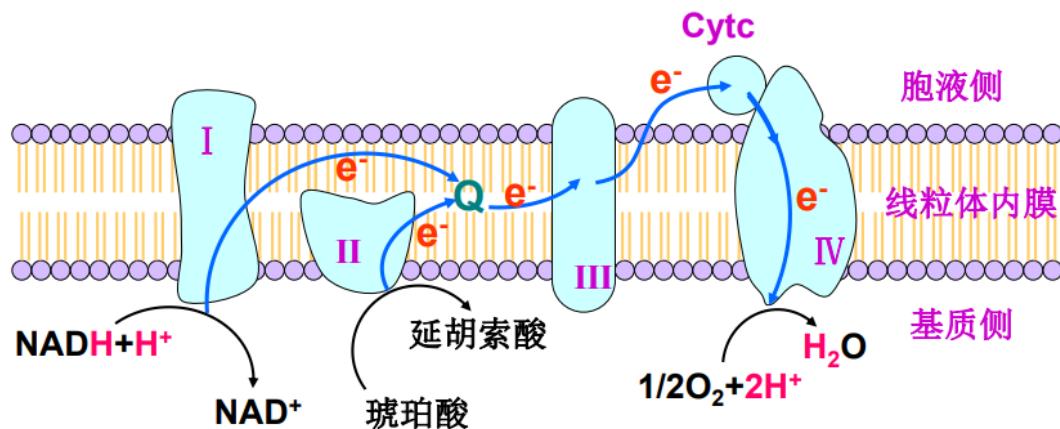
小分子化合物分解成共同的中间产物（如丙酮酸、乙酰 CoA 等）

共同中间产物进入柠檬酸循环，氧化脱下的氢由电子传递链传递生成  $\text{H}_2\text{O}$ ，释放出大量能量，其中一部分通过**磷酸化**储存在 ATP 中。

### **Chap 19-2 呼吸链**

#### **一．什么是电子传递链**

在线粒体中，由若干递氢体或递电子体按一定顺序排列组成的，与细胞呼吸过程有关的链式反应体系称为呼吸链(respiratory chain)，或电子传递链 (electron transport chain, ETC)。



## 二. 电子传递链组成及顺序

### 1. 呼吸链各组分的排列顺序的依据：氧化还原电势

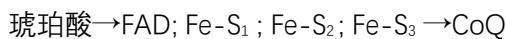
氧化还原反应中，还原剂失去电子的倾向(或氧化剂得到电子的倾向)的大小，则称为氧化还原电势。在标准条件下，每一个氧化还原电对都有一个标准的氧化还原电势。

### 2. 组成呼吸链的蛋白质复合体

**复合体 I (NADH-泛醌还原酶)**：将来自 NADH 的两个电子传递给泛醌，每从 NADH 转移一对电子给 Q，将有 4 个质子被转移到膜间隙。



**复合体 II (琥珀酸-泛醌还原酶)**：将一对电子由琥珀酸转移到泛醌



**复合体 III (泛醌-细胞色素 c 还原酶)**：将电子由 QH<sub>2</sub> 传给细胞色素 c；1 分子 QH<sub>2</sub> 的氧化有 4 个质子被转移到线粒体膜间隙中。其中的两个质子来自 QH<sub>2</sub>，另两个来自基质。



**细胞色素**：这是一类以铁卟啉为辅基的酶。在生物氧化反应中，其铁离子可为+2 价亚铁离子，也可为+3 价高铁离子，通过这种转变而传递电子。细胞色素为单电子传递体。细胞色素根据其铁卟啉辅基的结构以及吸收光谱的不同而分类。

·细胞色素=血红素+蛋白质

·血红素有 a、b 和 c

·Cyt c 是水溶性的，存在于内外膜之间，在复合体 III 和 IV 间传递电子

·复合体 III 含有血红素 b、c<sub>1</sub> 和 Fe-S，复合体 IV 中含血红素 a，复合体 III 和 IV 是跨膜蛋白

·血红素中的 Fe 得失电子而还原和氧化

**复合体 IV (细胞色素 c 氧化酶)**：将电子从细胞色素 c 传给 O<sub>2</sub>；传递一对电子转移两个质子



O<sub>2</sub> 的还原在催化中心进行，该中心包括细胞色素 a<sub>3</sub> 的血红素铁原子和相邻的铜原子 Cu<sub>B</sub>。这个双核中心可以结合有毒的配体，例如氰化物和一氧化碳。

### 3. 两条电子传递链的关系

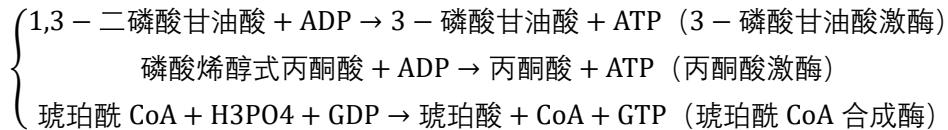
NADH 氧化呼吸链和琥珀酸氧化呼吸链，两条电子传递链的起始不同，但复合体 I 和 II 都将电子传递给 Q，至此两条链汇合到一起。

## 三. ATP 如何产生——氧化磷酸化

### 1. 底物水平磷酸化

直接将底物分子中的高能键转变为 ATP 分子中的末端高能磷酸键的过程称为底物水平磷酸化(substrate level phosphorylation)。

底物水平磷酸化见于下列三个反应



## 2. 氧化磷酸化

在线粒体中，底物分子脱下的氢原子经递氢体系传递给氧，在此过程中释放能量使 ADP 磷酸化生成 ATP，这种能量的生成方式就称为氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)。

## 四 . 合成 ATP 的酶——氧化与磷酸化的偶联

化学渗透假说：

该学说认为氧化呼吸链存在于线粒体内膜上，当氧化反应进行时， $\text{H}^+$ 通过氢泵作用被排斥到线粒体内膜外侧（膜间腔），从而形成跨膜 pH 梯度和跨膜电位差。

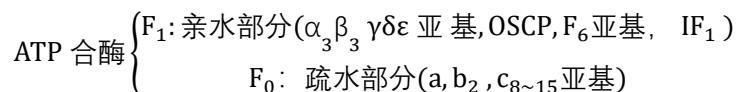
当质子顺浓度梯度回流时，这种形式的“势能”可以被存在于线粒体内膜上的 ATP 合酶利用，生成高能磷酸基团，并与 ADP 结合而合成 ATP。

### P/O ratio (磷氧比)

一对电子经过呼吸链传递给分子  $\text{O}_2$  所产生的 ATP 数目。

$\text{NADH}^+ \text{H}^+$  经由线粒体 NADH 电子传递链，P/O 为 2.5(3);  $\text{FADH}_2$  经由线粒体琥珀酸电子传递链，P/O 为 1.5 (2)。

ATP 合酶 (ATP synthase) 由  $F_1$  和  $F_0$  组成



质子通过 ATP 合酶  $F_0$  顺浓度梯度回流，使  $F_1$   $\gamma$  亚基旋转，3 个  $\beta$  亚基的构象发生改变 (L-T-O)。

每个 NADH 氧化释放的一对电子在呼吸链传递至  $\text{O}_2$  共泵出 10 个  $\text{H}^+$ ；每 4 个  $\text{H}^+$  回流至基质使 1 个 ATP 输出至胞浆；所以每个 NADH 彻底氧化产生  $10/4 = 2.5$  个 ATP

琥珀酸氧化呼吸链( $\text{FADH}_2$ )，每对电子传送时有 6 $\text{H}^+$  被泵出，因此每个  $\text{FADH}_2$  彻底氧化产生  $6/4 = 1.5$  个 ATP

在细菌细胞内，由于没有线粒体，因此没有 ATP 输出过程，则

$$10\text{NADH}/3 = \sim 3 \text{ ATP}$$

$$6\text{FADH}_2/3 = \sim 2 \text{ ATP}$$

## 五 . 氧化磷酸化的调节

### 1. 呼吸控制

电子传递与 ATP 形成在正常细胞内总是相偶联的，二者缺一不可。ATP 与 ADP 浓度之比对电子传递速度和还原型辅酶的积累与氧化起着重要的调节作用。ADP 作为关键物质对氧化磷酸化的调节作用称为呼吸控制。呼吸控制值是有 ADP 时氧的利用速度与没有时的速度之比。完整线粒体呼吸控制值在 10 以上，损伤或衰老 线粒体可为 1，即失去偶联，没有磷酸化。

### 2. 氧化磷酸化抑制剂

- 
1. **呼吸链阻断剂** 阻断氧化呼吸链的电子传递 如: 鱼藤酮  
 2. **解偶联剂** 解偶联剂使氧化与磷酸化偶联过程脱离 如: **2,4-二硝基苯酚**、**解偶联蛋白**  
 3. **ATP 合酶阻断剂** ATP 合酶抑制剂对电子传递及 ADP 磷酸化均有抑制作用 如: 寡霉素

### Chap 19-3 线粒体内膜对物质的转运具有选择性

1. 线粒体基质与胞浆之间有线粒体内、外膜相隔, 外膜对物质通透的选择性不强, 内膜依赖各种跨膜转运蛋白 (transporter)对各种物质的转运。

#### 已学过的产生 NADH 的反应

$\left\{ \begin{array}{l} \text{糖酵解: } 3 - \text{磷酸甘油酸} \rightarrow 1, 3 - \text{二磷酸甘油酸} \\ \text{丙酮酸氧化脱羧: E3} \\ \text{TCA 循环: 异柠檬酸脱氢酶, } \alpha - \text{酮戊二酸脱氢酶; 苹果酸脱氢酶} \\ \text{乳酸脱氢酶} \end{array} \right.$
---

#### 2. NADH 的跨线粒体膜转运

##### 1) 磷酸甘油穿梭系统

主要存在于**脑和骨骼肌中**。

NADH 通过此穿梭系统带一对氢原子进入线粒体, 由于经**琥珀酸氧化呼吸链**进行氧化磷酸化, 故只能产生 1.5 分子 ATP。

##### 2) 苹果酸穿梭系统

主要存在于**肝和心肌中**。

胞液中  $\text{NADH} + \text{H}^+$  的一对氢原子经此穿梭系统带入一对氢原子, 由于经 **NADH 氧化呼吸链**进行氧化磷酸化, 故可生成 2.5 分子 ATP。

### Chap 19-4 氧的不完全还原

### Chap 20-1 戊糖磷酸途径概览

磷酸戊糖途径的发现是从研究糖酵解过程中开始的。

研究糖酵解时, 向组织匀浆中添加碘乙酸和氟化物等抑制剂后, 糖酵解过程停止, 但是葡萄糖的利用仍在继续。

说明在糖酵解之外, 还有其他未知的葡萄糖代谢利用途径。

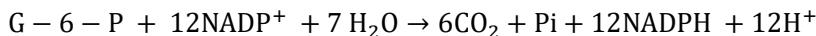
1931 年发现了两个关键酶: **6-磷酸葡萄糖脱氢酶** 和 **6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶**。两个酶可以促使葡萄糖的代谢走向糖酵解以外的未知途径。

随后又发现了一些非糖酵解途径的代谢中间产物:**磷酸戊糖酸**、**磷酸己糖酸**、**景天庚酮糖**、**核糖**、**脱氧核糖**等。

1950 年代, 酶分离纯化技术及同位素标记技术促进了对戊糖磷酸途径的研究。

---

## Chap 20-2 磷酸戊糖通路是糖代谢的第二条重要通路



磷酸戊糖途径是指由葡萄糖生成磷酸戊糖及  $NADPH + H^+$ , 前者再进一步转变成 3-磷酸甘油醛和 6-磷酸果糖的反应过程。

细胞定位: 细胞溶胶

糖酵解和柠檬酸循环是机体内糖分解代谢的主要途径, 但不是唯一途径。

## Chap 20-3 磷酸戊糖途径第一阶段: 氧化反应 生成磷酸戊糖、 $NADPH + H^+$ 及 $CO_2$

### 一、第一阶段 6-磷酸葡萄糖脱氢生成 6-磷酸葡萄糖酸内酯 (1NADPH)

通过 6-磷酸葡萄糖脱氢酶催化

脱氢氧化发生在 C-1

$NADP^+ = e^-$ 受体

产物=6-磷酸葡萄糖 d-内酯 (C1-C5 内酶)

$NADPH$  为变构抑制剂

催化第一步脱氢反应的 6-磷酸葡萄糖脱氢酶是此代谢途径的关键酶。

### 二、第一阶段 6-磷酸葡萄糖酸内酯水解为 6-磷酸葡萄糖酸

通过内酯酶催化

自由酸形式

### 三、第一阶段 6-磷酸葡萄糖酸的氧化脱羧生成核酮糖-5-磷酸 (1 $CO_2 + 1NADPH$ )

6-磷酸葡萄糖酸在 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶的作用下氧化脱羧生成核酮糖-5-磷酸、 $CO_2$  和另一分子的  $NADPH$ 。

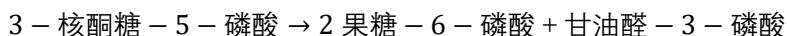
通过 6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶催化

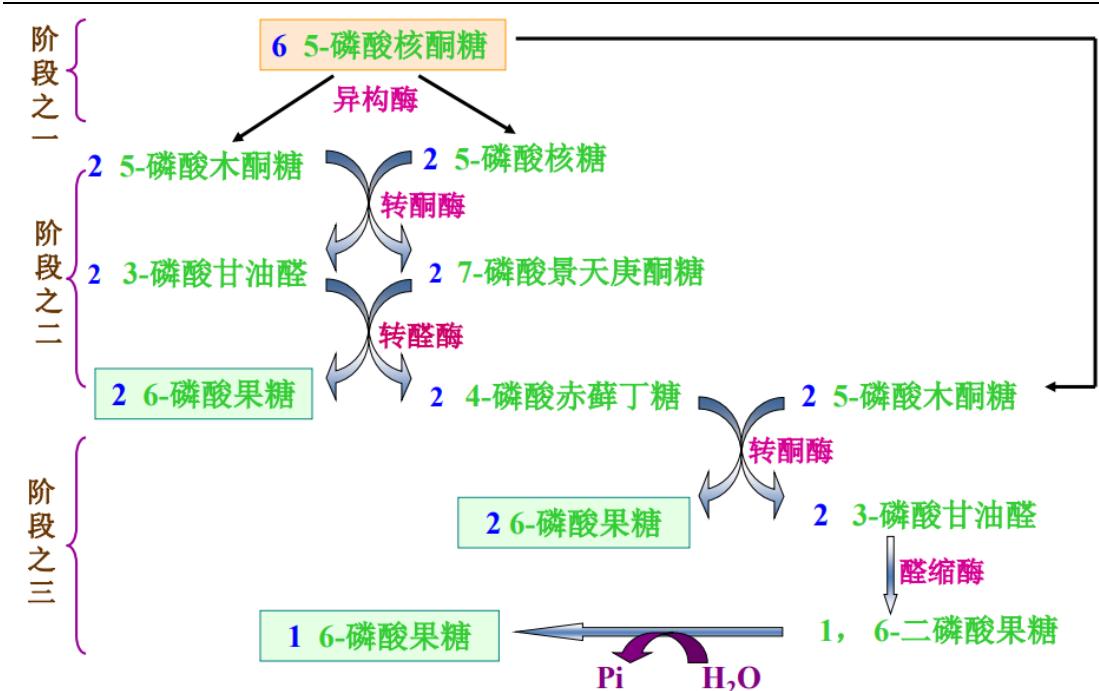
C-1 的  $COO^-$  被脱去

$NADP^+ = e^-$ 受体

产物= D-5-磷酸核酮糖(戊酮糖), 一个非常重要的中间产物

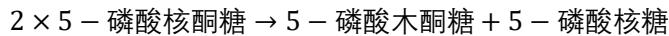
## Chap 20-4 磷酸戊糖途径第二阶段: 非氧化反应 包括一系列基团转移





非氧化阶段反应的意义就在于通过一系列基团转移反应，将核糖转变成 6-磷酸果糖和 3-磷酸甘油醛而进入酵解途径。因此磷酸戊糖途径也称磷酸戊糖旁路 (pentose phosphate shunt)

### 一、阶段一 5-磷酸核酮糖异构化

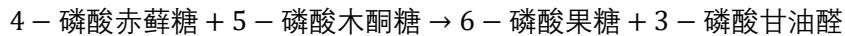
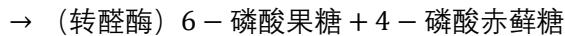
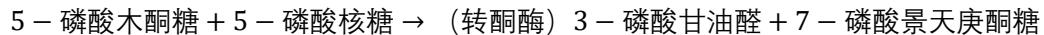


#### 5-磷酸核酮糖差向异构酶

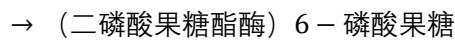
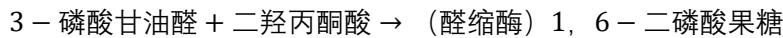
### 二、阶段二 基团转移

#### 催化基团转移的转酮酶和转醛酶

转酮酶：转移含 1 个酮基、1 个醇基的 2 碳基团；接受体都是醛糖。  
 转醛酶：转移 3 碳单位；接受体也是醛糖。



### 三、阶段三 3-磷酸甘油醛异构、缩合与水解



## Chap 20-5 磷酸戊糖途径的调控、生理意义

### 一、磷酸戊糖途径受 NADP<sup>+</sup> /NADPH 比值的调节

#### 1. 6-磷酸葡萄糖脱氢酶

此酶为磷酸戊糖途径的关键酶，其活性的高低决定 6-磷酸葡萄糖进入磷酸戊糖途径的流量。

此酶活性主要受 NADP<sup>+</sup> /NADPH 比值的影响，比值降低则被抑制，升高则被激活。另外 NADPH 对该酶有强烈抑制作用。

### 二、磷酸戊糖途径的生理意义在于生成 NADPH 和 5-磷酸核糖

#### 1. 磷酸戊糖途径为核苷酸的生成提供核糖

#### 2. 提供 NADPH 作为供氢体参与多种代谢反应

(1) NADPH 是体内许多合成代谢的供氢体；

(2) NADPH 参与体内羟化反应；

(3) NADPH 还用于维持谷胱甘肽 (glutathione) 的还原状态。

谷胱甘肽：重要的抗氧化剂，还原型谷胱甘肽可以保护红细胞膜蛋白的完整性。

#### 3. C3-C7 糖分子的重要来源，也为许多化合物的合成提供原料。

产生的磷酸戊糖参加核酸代谢。

4-磷酸赤藓糖与糖酵解中的磷酸烯醇式丙酮酸 (PEP) 可合成莽草酸，经莽草酸途径可合成芳香族氨基酸。

## Chap 21-1 葡糖异生作用 Gluconeogenesis

概念：糖异生(gluconeogenesis)是指从非糖化合物转变为葡萄糖或糖原的过程。

部位：主要在肝、肾细胞的包浆及线粒体

原料：主要有乳酸、甘油、生糖氨基酸

### 一、糖异生途径不完全是糖酵解的逆反应

糖异生途径(gluconeogenic pathway) 指从丙酮酸生成葡萄糖的具体反应过程。

#### 过程：

· 糖异生途径与酵解途径大多数反应是共有的、可逆的；

· 酵解途径中有 3 个由关键酶催化的不可逆反应。在糖异生时，须由另外的反应和酶代替。

#### 1. 磷酸烯醇式丙酮酸→丙酮酸

迂回措施：丙酮酸羧化支路  $\left\{ \begin{array}{l} \text{丙酮酸羧化酶} \\ \text{PEP 羧激酶} \end{array} \right.$

#### 2. 6-磷酸果糖→1, 6-二磷酸果糖

迂回措施：FBP C-1 位酯键水解：FBP 酶

#### 3. 葡萄糖→6-磷酸葡萄糖

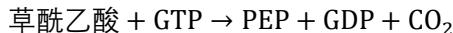
迂回措施：G6P C-6 位酯键水解：G6P 酶

---

## 二、丙酮酸经草酰乙酸转变成磷酸烯醇式丙酮酸（两步反应）



丙酮酸羧化酶(pyruvate carboxylase), 辅酶为生物素 (反应在线粒体)

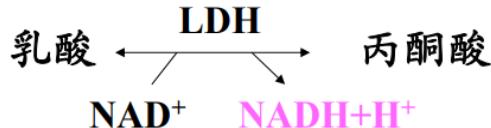


磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (反应在线粒体、胞液)

草酰乙酸转运出线粒体: 转换成天冬氨酸/苹果氨酸

**糖异生途径所需 NADH 和 H<sup>+</sup>来源:** 糖异生途径中, 1,3-二磷酸甘油酸生成 3-磷酸甘油醛时, 需要 NADH 和 H<sup>+</sup>。

1. 由乳酸为原料异生糖时, NADH 和 H<sup>+</sup>由下述反应提供。



2. 由氨基酸为原料进行糖异生时, NADH 和 H<sup>+</sup>则由线粒体内 NADH 和 H<sup>+</sup>提供, 它们来自于脂酸的 β-氧化或三羧酸循环, NADH 和 H<sup>+</sup>转运则通过草酰乙酸与苹果酸相互转变而转运

### 三、1,6-双磷酸果糖转变为 6-磷酸果糖

果糖双磷酸酶

### 四、6-磷酸葡萄糖水解为葡萄糖

葡萄糖-6-磷酸酶 (光面内质网)

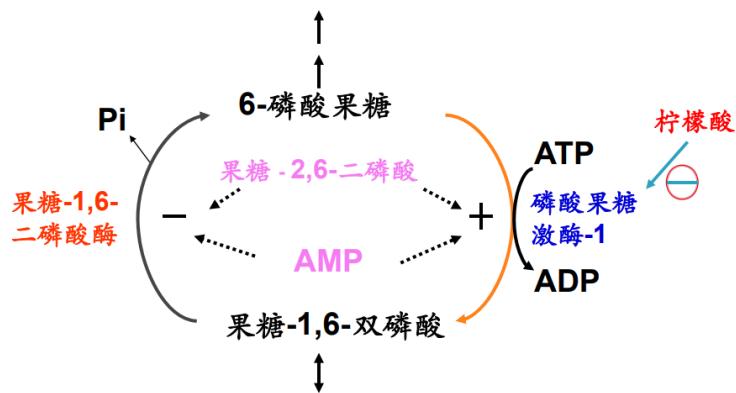
## Chap 21-2 糖异生的调节与糖酵解的调节彼此协调

在前面的三个反应过程中, 作用物的互变分别由不同酶催化其单向反应, 这种互变循环称之为**底物循环**(substrate cycle)

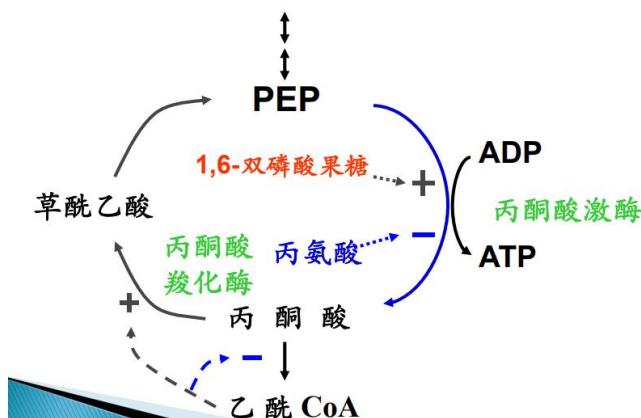
当两种酶活性相等时, 则不能将代谢向前推进, 结果仅是 ATP 分解释放出能量, 因而称之为**无效循环**(futile cycle)。

因此, 有必要通过调节使糖异生途径与酵解途径相互协调, 主要是对前述底物循环中的后 2 个底物循环进行调节。

### 一、第一个底物循环在 6-磷酸果糖与 1,6-双磷酸果糖之间进行



## 二、在磷酸烯醇式丙酮酸与丙酮酸之间进行第二个底物循环



## Chap 21-3 非糖物质进入糖异生的途径

- 一、糖异生的原料转变成糖代谢的中间产物
- 二、上述糖代谢中间代谢产物进入糖异生途径，异生为葡萄糖或糖原

## Chap 21-4 糖异生的主要生理意义是维持血糖浓度的恒定

- 一、维持血糖浓度恒定是糖异生最重要的生理作用
- 二、糖异生是补充或恢复肝糖原储备的重要途径
- 三、肾糖异生增强有利于维持酸碱平衡

## Chap 21-5 糖异生之乙醛酸途径

(见 Chap 18-6)

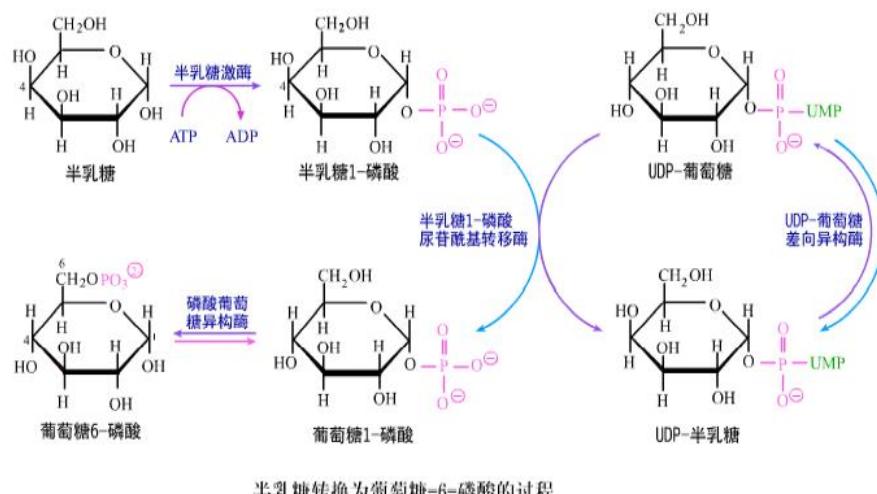
### 生理意义：

- 乙醛酸循环提高了生物体利用乙酰 CoA 的能力，只要极少量的草酰乙酸作引物，乙酰 CoA 就可以无限制地转变为四碳二羧酸和六碳三羧酸，因此某些微生物能以乙酸等二碳化合物作唯一的碳源和能源。
- 乙醛酸循环开辟了一条从脂肪转变成糖的途径。它使萌发的种子将储存的三酰甘油通过乙酰 CoA 转变为葡萄糖。

### Chap 21-6 寡糖类的生物合成和分解(以乳糖为例)

乳糖是由半乳糖和葡萄糖通过 1,4 糖苷键形成的双糖，乳糖有 $\alpha$ 和 $\beta$ -两种构型， $\alpha$ -乳糖比 $\beta$ -乳糖易溶于水，甜度也稍大。乳糖的合成时，需要活化的半乳糖作为半乳糖的供体与 D-葡萄糖反应生成 D-乳糖。

乳糖的活化形式是形成 **UDP-半乳糖**，UDP-半乳糖不仅在乳糖的合成中作为半乳糖的供体，而且在复杂多糖和糖蛋白中也具有重要作用。



### Chap 22-1 糖原的生物学意义

**糖原**：糖原是动物体内糖的储存形式之一，是机体能迅速动用的能量储备。

**淀粉**：植物体内葡萄糖贮存方式

**肝糖原**的作用主要是迅速补充血糖

**肌糖原**主要是供给肌肉收缩时能量

### 一、糖原是葡萄糖高效能的贮存形式

既贮存能力又容易动员

糖原降解为 1-磷酸葡萄糖 (90%) 和葡萄糖 (10%) 葡萄糖转变为糖原可以有 97% 的效能  
肌糖原总量大于肝糖原，但肝脏中糖原占肝湿重的 7-10%，肌糖原只占其重量的 1-2%。

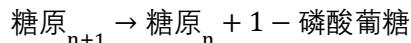
### 二、糖原结构特点

- 
1. 葡萄糖单元以  $\alpha$ -1,4-糖苷键形成长链。
  2. 约 10 个葡萄糖单元处形成分枝，分枝处葡萄糖以  $\alpha$ -1,6-糖苷键连接，分支增加，溶解度增加。
  3. 每条链都终止于一个非还原端，非还原端增多，以利于其被酶分解。

## Chap 22-2 糖原的降解

糖原的分解 (Glycogenolysis) 习惯上指肝糖原分解成为葡萄糖的过程。

### 一、分解过程 糖原的磷酸解



糖原分解主要是磷酸解，而不是水解

**1,4-糖苷键：磷酸解；1,6-糖苷键：水解**

通过糖原磷酸化酶催化

作用于非还原性末端的 1,4-糖苷键

产物：1-磷酸葡萄糖

### 二、分解过程 脱枝酶的作用

将支链残留的 4 个葡萄糖基的 3 个转移至直链

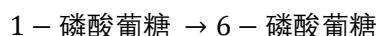
将剩下的 1 个以 1,6-糖苷键连接的葡萄糖基水解

产物：G(少量)

①转移酶活性 转移葡萄糖残基

②水解酶活性 水解  $\alpha$ -1,6-糖苷键 (分枝处)

### 三、分解过程 1-P-G 转变为 6-P-G



磷酸葡萄糖变位酶

### 四、分解过程 6-P-G 转变 G

葡糖-6-磷酸酶

肝，肾有；脑细胞和肌细胞无

肌糖原分解的前三步反应与肝糖原分解过程相同，但是生成 6-磷酸葡萄糖之后，由于肌肉组织中不存在葡糖-6-磷酸酶，所以生成的 6-磷酸葡萄糖不能转变成葡萄糖释放入血，提供血糖，而只能进入酵解途径进一步代谢。

肌糖原的分解与合成与乳酸循环有关

## Chap 22-3 糖原的合成

糖原合成的代谢反应主要发生在肝脏和肌肉

糖原的合成(glycogenesis) 指由葡萄糖合成糖原的过程。

---

组织定位：主要在肝脏、肌肉

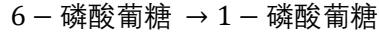
细胞定位：胞浆

引物：至少含有 4 个葡萄糖基

### 一、合成过程 葡萄糖磷酸化生成 6-磷酸葡萄糖

己糖激酶/葡糖激酶（肝）

### 二、合成过程 6-磷酸葡萄糖转变成 1-磷酸葡萄糖



#### 磷酸葡萄糖变位酶

这步反应中磷酸基团转移的意义在于：由于延长形成  $\alpha$ -1,4-糖苷键，所以葡萄糖分子 C1 上的半缩醛羟基必须活化，才利于与原来的糖原分子末端葡萄糖的游离 C4 羟基缩合。

半缩醛羟基与磷酸基之间形成的 O-P 键具有较高的能量。

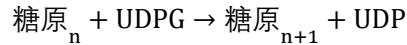
### 三、合成过程 1-磷酸葡萄糖转变成尿苷二磷酸葡萄糖



#### UDPG 焦磷酸化酶催化

UDPG 可看作“活性葡萄糖”，在体内充作葡萄糖供体。UDP 在 C-1。

### 四、合成过程 葡萄糖基加到糖原非还原端



#### 糖原合酶催化

糖原 n 为原有的细胞内的较小糖原分子，称为糖原引物(primer)，作为 UDPG 上葡萄糖基的接受体。

### 五、合成过程 糖原分枝的形成

分支的形成不仅可增加糖原的水溶性，更重要的是可增加非还原端数目，以便磷酸化酶能迅速分解糖原。

从葡萄糖合成糖原是耗能的过程。

### Chap 22-4 1-P-G 的去路

1-磷酸葡萄糖在肝脏和肌肉中的去路是不同的：变为糖原/6-P-G

### Chap 22-5 糖原合成与分解受到彼此相反的调节

关键酶  $\left\{ \begin{array}{l} \text{糖原合成：糖原合酶} \\ \text{糖原分解：糖原磷酸化酶} \end{array} \right.$

---

这两种关键酶的重要特点：

它们的快速调节有共价修饰和别构调节二种方式。

它们都以活性、无(低)活性二种形式存在，二种形式之间可通过磷酸化和去磷酸化而相互转变。

**双向调控**:对合成酶系与分解酶系分别进行调节，如加强合成则减弱分解，或反之。

**双重调节**:别构调节和共价修饰调节。

关键酶调节上存在**级联效应**。

肝糖原和肌糖原代谢调节各有特点：

如：分解**肝糖原**的激素主要为胰高血糖素，

分解**肌糖原**的激素主要为肾上腺素。

## 一、糖原磷酸化酶是糖原分解的关键酶

**磷酸化酶激酶** 依赖 cAMP 的蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase, 简称蛋白激酶 A)，其活性受 cAMP 调节。**磷蛋白磷酸酶-1** 可以去磷酸化。

这种通过一系列酶促反应将激素信号放大的连锁反应称为**级联放大系统** (cascade system)，与酶含量调节相比 (一般以几小时或天计)，反应快，效率高。其意义有二：**一是放大效应；二是级联中各级反应都存在有可以被调节的方式。**

糖原磷酸化酶还受变构调节，**葡萄糖**是其变构调节剂 (抑制)。

磷酸化酶有两种构像：**紧密型(T)**和**疏松型(R)**，其中 T 型的 14 位 Ser 暴露，水解去磷酸，从而被共价修饰调节。

## 二、糖原合酶是糖原合成的关键酶

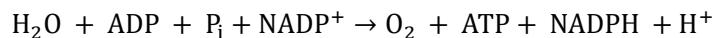
糖原合酶 a 有活性，磷酸化成糖原合酶 b 后即失去活性。磷蛋白磷酸酶-1 可去磷酸化恢复活性。

## Chap 23-1 光合作用概况

**光合作用**:含光合色素主要是叶绿素的植物细胞和细菌，在日光下利用无机物质 ( $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{H}_2\text{S}$  等) 合成有机化合物 ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ )，并释放氧气 ( $\text{O}_2$ ) 或其他物质 (如 S 等) 的过程。

光合作用使得地球上的碳构成一个碳循环，即非光养生物通过氧化糖获得能量，并释放出  $\text{CO}_2$ ，而光养生物捕获  $\text{CO}_2$  并使其还原为糖。

## Chap 23-2 光合作用 光反应阶段



### 一、光能的捕获

光合作用中的色素：叶绿素镁卟啉的共轭双键系统能吸收光谱可见光区域的光子。主要吸收**红橙光**和**蓝紫光**大量的绿光被反射和透射因，此植物呈现绿色。

色素分子在类囊体膜上组织成光合单位，一个光合单位大约由 250~300 个色素分子组成。

类囊体中的光吸收色素是有序排列的，被称为**光合系统**。

光合系统含有：

~200 个分子的叶绿素

~50 个分子的类胡萝卜素

这些色素分子吸收光子(光量子)，激发分子中的电子到达高能级轨道(=激发态)。这种激发能能被传送转移到临近的色素分子(通过直接的电磁相互作用)，最后到达**反应中心**。

反应中心是色素分子中一个小小的子集，能将光能转变为化学能。

## 二、光合细菌与生氧光合生物（光系统 I 和光系统 II）

光合细菌只有一个**光化学反应中心**

高等植物和藻类（生氧光合生物）具有两个**光系统**

**PSI** 主要位于**基质片层**，暴露于叶绿体基质，位于 PSI 反应中心的特殊的 Chla 分子的最大吸收波长为 700nm，所以该 Chla 分子有时也称之为 P700。

**PSII** 主要位于**基粒片层**中，远离基质。而位于 PSII 反应中心的特殊的 Chla 分子的最大吸收波长为 680nm，所以有时也称之为 P680。

**PS II :**

1. 光子激发反应中心色素 680(P680)→P680<sup>\*</sup>(激发态)

2. P680<sup>\*</sup> 是极好的电子供体

3. 电子在电子传递链上“下山”传递：P680<sup>\*</sup> > 脱镁叶绿素 → 质体醌 A → 质体醌 B → Cyt b6f 复合体(从基质泵入到类囊体腔质子数≤4H<sup>+</sup>/e 对)

4. P680<sup>\*</sup> 丢失电子形成 P680<sup>+</sup>，这个 P680<sup>+</sup> 是一个强氧化剂(对 H<sub>2</sub>O 中电子的亲和力超过 O<sub>2</sub>)

5. P680<sup>+</sup> 从 H<sub>2</sub>O 中夺取电子回复到未激发状态 P680，水裂解产生 H<sup>+</sup> 和 O<sub>2</sub>

5.1 光合系统 II (PSII) 中的放氧复合体含有一个 4 锰中心的锰离子串

5.2 复合体中蛋白质亚基上的酪氨酸残基失去一个 H<sup>+</sup> 和一个 e<sup>-</sup>，e<sup>-</sup> 传递给 P680<sup>+</sup> 形成 P680，酪氨酸残基形成电中性的酪氨酸自由基 Tyr<sup>·</sup>

5.3 Tyr 自由基通过氧化锰离子串而得到一个电子：Mn<sup>·-</sup> → Mn<sup>+</sup> + e<sup>-</sup>

5.4 共有 4 个电子从 4 锰离子串移去，经酪氨酸传递给 4 个 P680<sup>+</sup>，4 锰离子串复合体形成 4<sup>+</sup>

5.5 4<sup>+</sup> 锰离子串从 2 个水中获得 4 个电子( 每个水提供一对电子)而恢复为[锰复合体]O<sub>2</sub> 水

被迫裂解释放 O<sub>2</sub>+2H<sup>+</sup>

## 三、Cyt b6f 复合体：质子泵

电子传递的自由能释放使质子泵入类囊体腔 → 质子驱动力 → 光合磷酸化

## 四、光合系统 I NADPH 产生

1. 光子激发反应中心色素 P700→P700<sup>\*</sup>

2. P700<sup>\*</sup> 提供电子给叶绿素受体 A<sub>0</sub>

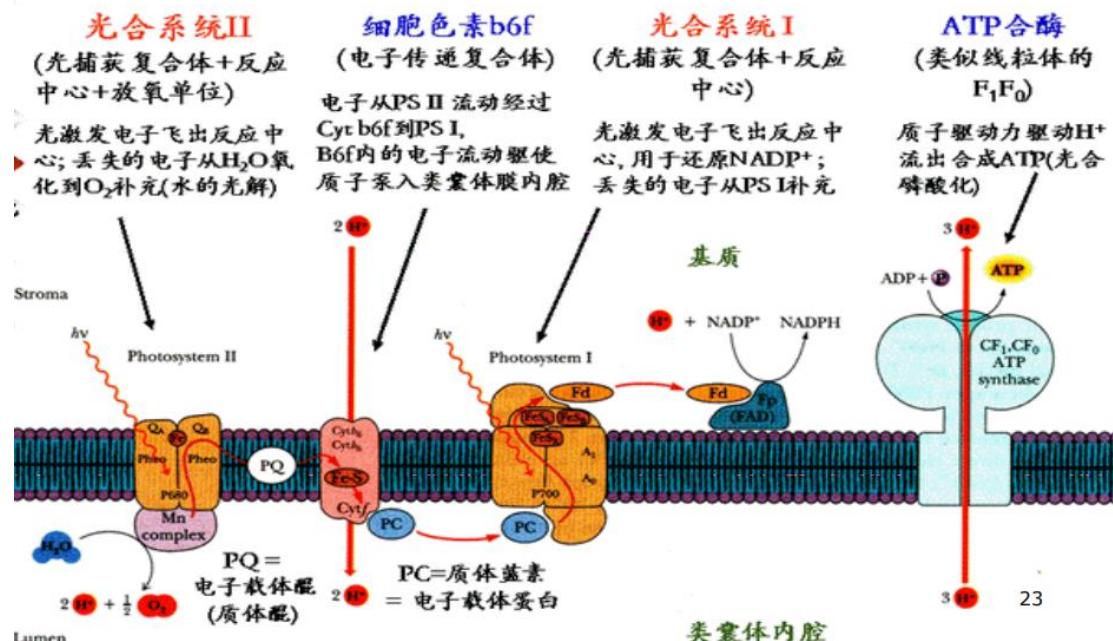
3. 电子在电子传递链上向下传递：P700<sup>\*</sup> → A<sub>0</sub> → A<sub>1</sub> → Fe-S → Fd

4. 2 个还原的 Fd 传递 2 个电子给 Fd：NADP+ 氧化还原酶，形成 NADPH

5. P700\*失去电子形成  $P700^+$ ,  $P700^+$ 从质体蓝素获得一个电子而还原为  $P700$ (电子源来自 PSII, 经由 Cyt b<sub>6</sub>f 传递电子到质体蓝素)

电子也可以从 Fe-S 传递到 Cyt b<sub>6</sub>E,而不产生 NADPH。因此 PS I 可以在不产生还原力的情况下泵入质子=循环光合磷酸化

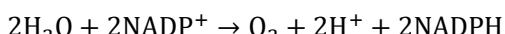
## 五、植物的两个光反应系统



## 六、光合磷酸化

光合磷酸化 (photophosphorylation) 是植物叶绿体的类囊体膜或光合细菌的载色体在光下催化腺二磷 (ADP) 与磷酸 (Pi) 形成腺三磷 (ATP) 的反应。

在  $PS\text{ I} + \text{Cyt}\text{ b}_6\text{f} + PS\text{ II}$  中进行的净反应输出:

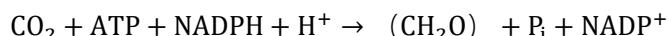


从  $2\text{H}_2\text{O}$  驱动  $4e^-$  到  $2\text{NADPH}$ ,至少需要 8 个光子的吸收:

在  $PS\text{ II}$  反应中心 1 光子/电子  $\rightarrow$  脱镁叶绿素  $\rightarrow$  Cyt b<sub>6</sub>f  $\rightarrow$  PS I = 4

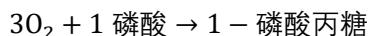
在  $PS\text{ I}$  反应中心 1 光子/电子  $\rightarrow$  Fd, 每 2 个 Fd 还原 1 个 NADP = 4

## Chap 23-2 光合作用 暗反应阶段



### 一、卡尔文循环

净反应:



### 二、卡尔文循环 $\text{CO}_2$ 的固定

---

CO<sub>2</sub>固定于C<sub>5</sub>糖上，并裂解为2分子C<sub>3</sub>酸（3-磷酸甘油酸）

**核酮糖1,5-二磷酸羧化酶/加氧酶:rubisco** 催化

1.通过烯醇中间产物与CO<sub>2</sub>反应生成6-C中间产物

2.6-C中间物在C3位水合羟化

3.不稳定的水合中间物裂解为1分子3-磷酸甘油酸和1个3碳的负碳离子

### Rubisco

含量约占叶绿体蛋白的50%

估计全球有4X10<sup>7</sup>吨

很可能是我们这个星球，上含量最丰富的蛋白质

### 三、卡尔文循环 还原

6个3-磷酸甘油酸还原为甘油醛（丙糖）

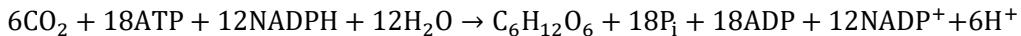
糖异生途径的一部分

### 四、卡尔文循环 RuBP 再生

6个磷酸丙糖中的5个再生出3个1,5-二磷酸核酮糖，净输出1个磷酸丙糖

HMP途径的逆反应

### Chap 23-3 己糖合成能量



光合作用的效率：

1.CO<sub>2</sub>还原至己糖的标准自由能变化ΔG° = +114 kcal/mol

2.已知PS II 和 PSI 需要吸收8个光子才能产生2 NADPH

3.在产生2NADPH过程中形成的质子梯度可以合成约3个ATP

4.1 mol 600nm光子含有能量= 47.6 kcal

5.那么8mol光子输入的能量= 381 kcal

6.则光合作用的总效率是114/381 = 30%

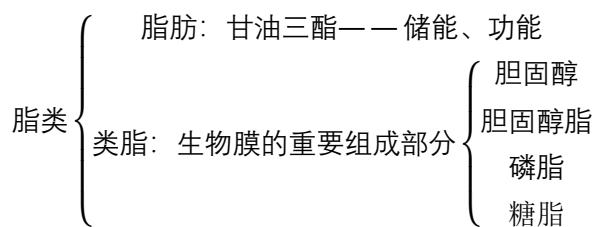
### Chap 23-4 植物的光呼吸

Rubisco有氧化酶活性与羧化酶活性（羧化酶活性在一般光合作用中体现），O<sub>2</sub>含量较高时，Rubisco氧化酶活性up。呼吸基质在被分解转化过程中虽也放出CO<sub>2</sub>，但不能转换成能量ATP，而使光合产物被白白地耗费掉。

禾本科植物的C<sub>4</sub>途径：光呼吸的挽救措施

### Chap 24-1 脂质

脂类(lipid)是一类不溶于水而溶于有机溶剂，并能为机体利用的有机化合物。



1. 甘油三酯  $R_1, R_2, R_3$  可以相同, 也可以不全相同 甚至完全不同,  $R_2$  多是不饱和的。
2. 甘油磷脂
3. 鞘磷脂和鞘糖脂
4. 胆固醇和胆固醇酯

## Chap 24-2 脂质的消化、吸收和转运

### 一、脂类的消化需要脂消化酶及胆汁酸盐

条件: ① 乳化剂 (胆汁酸盐、甘油一酯、甘油二酯等) 的乳化作用;  
 ② 酶的催化作用

食物中的脂类 → (乳化) 微团 → (消化物) 产物

脂肪与类脂的消化产物, 包括甘油一酯、脂酸、胆固醇及溶血磷脂等, 以及中链脂酸 (6~10C) 及短链脂酸 (2~4C) 构成的甘油三酯与胆汁酸盐, 形成混合微团(mixed micelles), 被肠粘膜细胞吸收。

甘油三酯 → (胰脂酶 + 辅脂酶) 2 – 甘油一酯 + 2 FFA

辅脂酶是胰脂酶对脂肪消化不可缺少的蛋白质辅因子

磷脂 → (磷脂酶 A2) 溶血磷脂 + FFA

胆固醇酯 → (胆固醇酯酶) 胆固醇 + FFA

部位: 主要在小肠上段

### 二、脂类消化产物在肠粘膜细胞内再合成

部位: 十二指肠下段及空肠上段

长链脂酸及 2 – 甘油一酯 → 肠粘膜细胞(酯化成 TG)

胆固醇及游离脂酸 → 肠粘膜细胞(酯化成 CE)

溶血磷脂及游离脂酸 → 肠粘膜细胞(酯化成 PL)

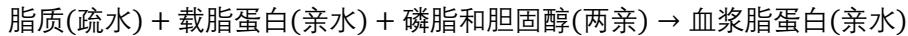
TG、CE、PL + 载脂蛋白(apo) B48、C、AI、AIV

→ 乳糜微粒(chylomicron, CM) → 淋巴管 → 血循环

---

### 三、脂类物质在血液中的运输

脂类物质是疏水的，在血液中不能运输



### Chap 24-3 脂肪酸的氧化概述

甘油三酯的分解代谢是脂肪酸的氧化

#### 一、脂肪分解代谢始于脂肪动员

##### 1. 脂肪动员受脂解激素调节

**脂肪的动员：**储存在脂肪细胞中的脂肪，被脂肪酶逐步水解为游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）及甘油并释放入血以供其他组织氧化利用的过程。

**脂肪动员关键酶：**激素敏感性甘油三酯脂肪酶

**脂解激素：**能促进脂肪动员的激素，如胰高血糖素、去甲肾上腺素、促皮质激素、促甲状腺激素等。

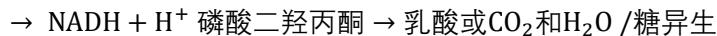
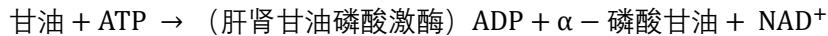
**对抗脂解激素因子：**抑制脂肪动员，如胰岛素、前列腺素 E<sub>2</sub>、烟酸等。

**脂周蛋白(perilipins)：**储存脂肪以储脂颗粒形式存在脂肪细胞内，有一单层磷脂包裹，其外表面覆以的一类特殊蛋白，称为脂周蛋白。

##### 2. 脂肪分解的脂酸及甘油主要供心、肝、骨骼肌等利用

甘油溶于水，直接由血液运送至肝、肾、肠等组织。

##### 3. 甘油的氧化分解



### Chap 24-4 脂肪酸的氧化分4阶段进行

部位：

组织：除脑组织外，大多数组织均可进行，其中肝、肌肉最活跃。

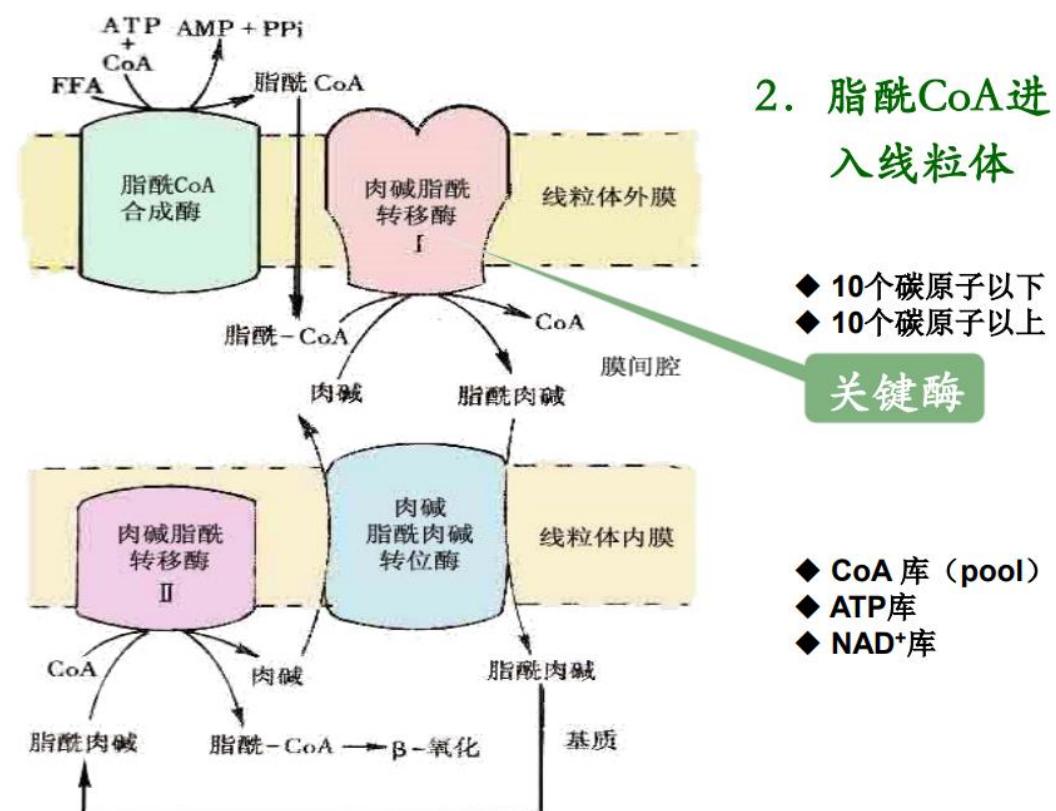
亚细胞：胞液、线粒体

#### 一、脂酸活化为脂酰 CoA



**脂酰 CoA 合成酶(acyl-CoA synthetase)**存在于内质网及线粒体外膜上。

#### 二、脂酰 CoA 进入线粒体

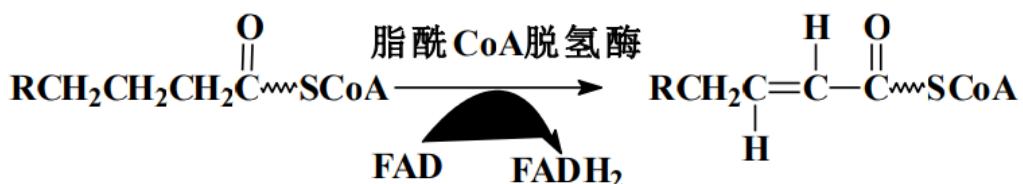


· 10 碳以上的脂酰 CoA 不能透过线粒体内膜

### 三、脂酸经过多次 $\beta$ -氧化转变为乙酰 CoA

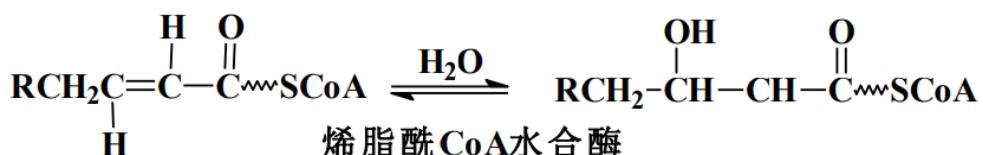
#### 1. 脂酰 CoA 脱氢氧化

在脂酰 CoA 脱氢酶的催化下，在 $\alpha$ -和 $\beta$ -碳原子上各脱去一个氢原子，生成反式 $\alpha,\beta$ -烯脂酰 CoA，氢受体是 FAD。



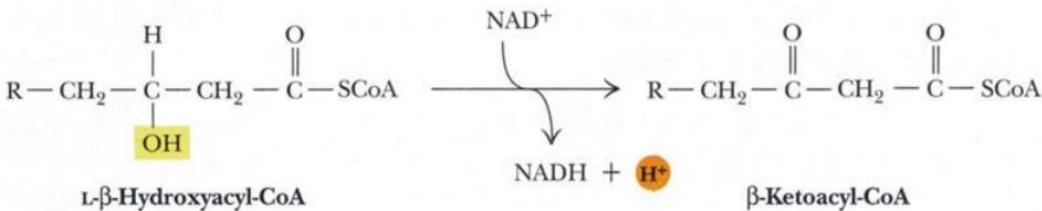
#### 2. 水化

在烯脂酰 CoA 水合酶催化下， $\alpha,\beta$ -烯脂酰 CoA 水化，生成 L(+)- $\beta$ -羟脂酰 CoA。



#### 3. 再脱氢

在 $\beta$ -羟脂酰 CoA 脱氢酶催化下，脱氢生成 $\beta$ -酮脂酰 CoA。反应的氢受体为 NAD<sup>+</sup>。此脱氢酶具有立体专一性，只催化 L(+)- $\beta$ -羟脂酰 CoA 的脱氢。



#### 4. 硫解

在β-酮脂酰 CoA 硫解酶催化下，生成乙酰 CoA 和比原来少两个碳原子的脂酰 CoA。



每次β-氧化的物质能量转化

$$\begin{aligned}
 &\text{每次}\beta\text{-氧化产生} \left\{ \begin{array}{l} 1 \times \text{FADH}_2 \\ 1 \times \text{NADH} + \text{H}^+ \\ 1 \times \text{乙酰 CoA} \\ 1 \times -2\text{C 的脂酰 CoA} \end{array} \right. \\
 &\text{一个软脂酰 (16C)} \left\{ \begin{array}{l} 7 \times \text{FADH}_2 \\ 7 \times \text{NADH} + \text{H}^+ \\ 8 \times \text{乙酰 CoA} \end{array} \right.
 \end{aligned}$$

对 12C 或 12C 以上的脂酰 CoA, 脂酸 β-氧化的后 3 步反应是由位于线粒体内膜的三功能蛋白(trifunction protein, TFP)多酶复合体催化完成的，此三酶的紧密结合，有利于底物高效率完成催化反应。

当 TFP 使长链脂酸 β 氧化缩短到 12C 以下时，则由线粒体基质中的一套四种可溶性酶催化其进一步氧化。

经过一次 β-氧化脂酰 CoA 生成 1 分子比原来少 2 个碳原子的脂酰 CoA 及 1 分子乙酰 CoA, 1 分子的 FADH<sub>2</sub>, 1 分子的 NADH。

#### 四、乙酰 CoA 进入三羧酸循环彻底氧化

乙酰 CoA  $\left\{ \begin{array}{l} \text{三羧酸循环} \rightarrow \text{彻底氧化} \\ \text{生成酮体} \rightarrow \text{肝外组织氧化利用} \end{array} \right.$

FADH<sub>2</sub> 和 NADH 进入呼吸链生成 ATP

#### 五、脂酸氧化产生大量 ATP (以 16 碳软脂酸的氧化为例)

活化：消耗 2 个高能磷酸键

$$\text{一个软脂酰 (16C)} \left\{ \begin{array}{l} 7 \times \text{FADH}_2 \\ 7 \times \text{NADH} + \text{H}^+ \\ 8 \times \text{乙酰 CoA} \end{array} \right.$$

生成 ATP:  $8 \times 10 + 7 \times 2.5 + 7 \times 1.5 = 108$

净生成 ATP:  $108 - 2 = 106$

## Chap 24-5 不饱和脂肪酸的氧化

### 一、不饱和脂酸进行 $\beta$ -氧化时有构型变化

双键的处理方式：

**油酸：**

$\beta$ -氧化移去 3 个乙酰 CoA，形成顺- $\Delta^3$ -12-C 烯脂酰 CoA。...由于双键位置不对，因此它不是烯脂酰 CoA 水合酶的合适底物。

**烯脂酰-CoA 异构酶** 重新排列双键,形成反- $\Delta^2$ -12-C 脂烯酰 CoA(a,  $\beta$  烯脂酰 CoA)，它是烯脂酰 CoA 水合酶的合适底物，经水合形成 $\beta$ -羟脂酰- CoA，...  $\beta$ -氧化继续与硬脂酸相比少产生一个 FADH<sub>2</sub>。

**亚油酸：**

顺 $\Delta^9$ , 顺 $\Delta^{12}$  亚油酰 CoA  $\rightarrow$  ( $\beta$ -氧化 $\times 3$ ) 顺 $\Delta^3$ , 顺 $\Delta^6 \rightarrow$  (烯脂酰-CoA 异构酶) 反 $\Delta^3$ , 顺 $\Delta^6 \rightarrow$  ( $\beta$ -氧化 $\times 1 +$ 一次脱氢) 反 $\Delta^2$ , 顺 $\Delta^4 \rightarrow$  (烯脂酰-CoA 异构酶) 反 $\Delta^3 \rightarrow$  反 $\Delta^2 \rightarrow$  ( $\beta$ -氧化 $\times 4$ )

### 二、过氧化酶体氧化极长链脂酸为较短链脂酸

长链脂酸(C20、C22)  $\rightarrow$  较短链脂酸

**场所：** 过氧化酶体

**酶：** 脂肪酸氧化酶 (FAD 为辅酶)

## Chap 24-6 奇数碳原子脂肪酸的氧化

经 $\beta$ -氧化产生丙酰 CoA

丙酸经羧化变构为琥珀酰 CoA 进行氧化 (TCA)

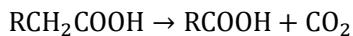
## Chap 24-7 脂肪&乙醛酸循环

过氧化物酶体/乙醛酸循环体的脂肪酸氧化：无呼吸链。

植物使用脂肪酸氧化生成的乙酰 CoA，进行乙醛酸循环产生草酰乙酸，异生为糖。

## Chap 24-8 脂肪酸的 $\alpha$ -氧化

脂肪酸氧化作用发生在  $\alpha$ -碳原子上, 分解出 CO<sub>2</sub>, 生成比原来少一个碳原子的脂肪酸，这种氧化作用称为  $\alpha$ -氧化作用。



---

$\alpha$ -氧化对于降解支链脂肪酸、奇数碳脂肪酸、过分长链脂肪酸（如脑中 C22、C24）有重要作用。

植烷酸的 $\alpha$ -氧化:可以解决脂肪酸链上的支链甲基。

### Chap 24-8 脂肪酸的 $\omega$ -氧化

脂肪酸的 $\omega$ -氧化。脂肪酸的末端甲基（ $\omega$ -端）经氧化转变成羟基，继而再氧化成羧基，从而形成 $\alpha$ ,  $\omega$ -二羧酸的过程。

动物体内多数是 12C 以上的羧酸，它们进行 $\beta$  氧化，但少数的 12C 以下的脂酸可通过 $\omega$ -氧化途径，产生二羧酸，如 11C 脂酸可产生 11C、9C、和 7C 的二羧酸（在生物体内并不重要）。

$\omega$ -氧化涉及末端甲基的羟基化，生成一级醇，并继而氧化成醛，再转化成羧酸。

$\omega$ -氧化在脂肪烃的生物降解中有重要作用。泄漏的石油，可被细菌 $\omega$  氧化，把烃转变成脂肪酸，然后经 $\beta$  氧化降解。

### Chap 24-9 脂肪酸的 $\beta$ -氧化酶的进化

真核生物中：脂肪酸的 $\beta$  氧化可发生在线粒体、过氧化物酶体、乙醛酸循环体。催化各步反应的酶（同工酶）具有明显差异。

动物细胞线粒体：4 种可溶蛋白组成多酶复合体；

过氧化物酶体和乙醛酸循环体及线粒体内膜中：多功能蛋白（多功能酶）。

多功能酶比多酶复合体更有效地提高了酶的催化效率，这是生物进化的结果。

### Chap 24-10 酮体

酮体的定义：

脂肪酸在分解代谢过程中生的乙酰乙酸 (acetoacetate)、 $\beta$ -羟丁酸 ( $\beta$ -hydroxybutyrate) 及丙酮 (acetone)，三者统称酮体 (ketone bodies)。

- ◆ 当血糖浓度降低时肝脏将脂肪酸氧化产生酮体输出
- ◆ 酮体是一种优质的能源物质
- ◆ 心、肾、骨骼肌、脑能够利用酮体

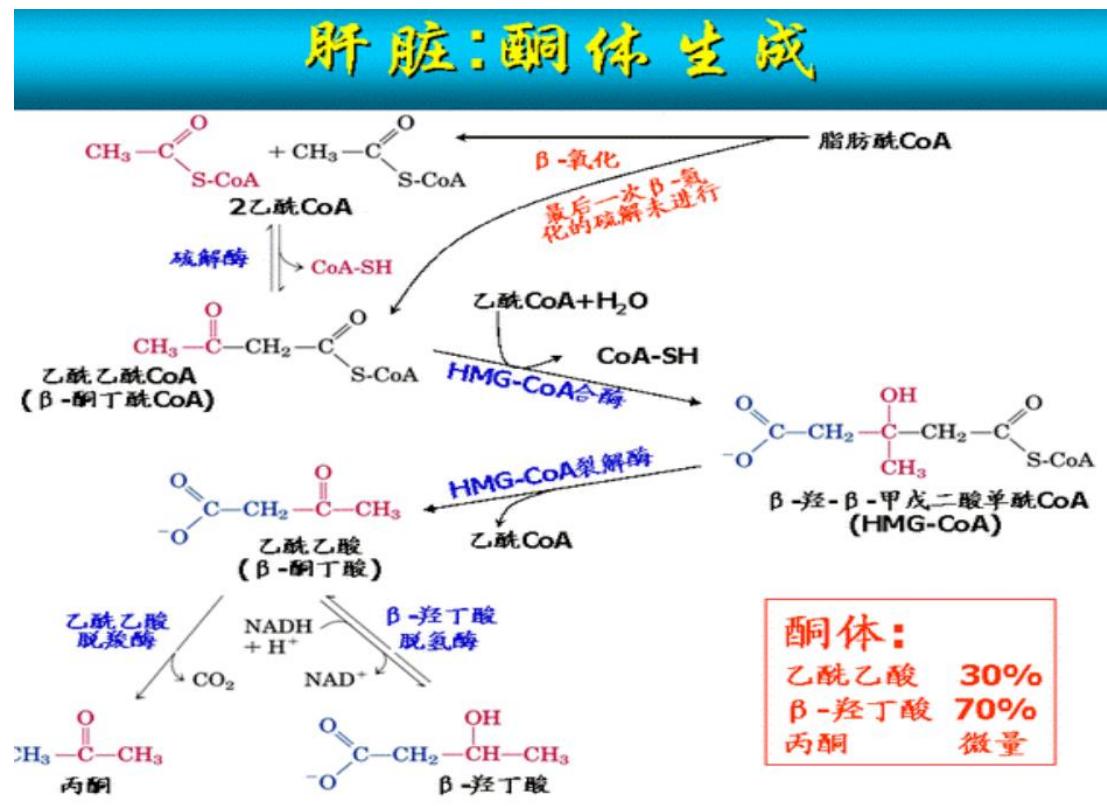
### Chap 24-11 酮体的代谢

#### 一、酮体在肝内生成

生成部位：肝细胞线粒体

原料：脂酸经 $\beta$ -氧化生成的乙酰 CoA

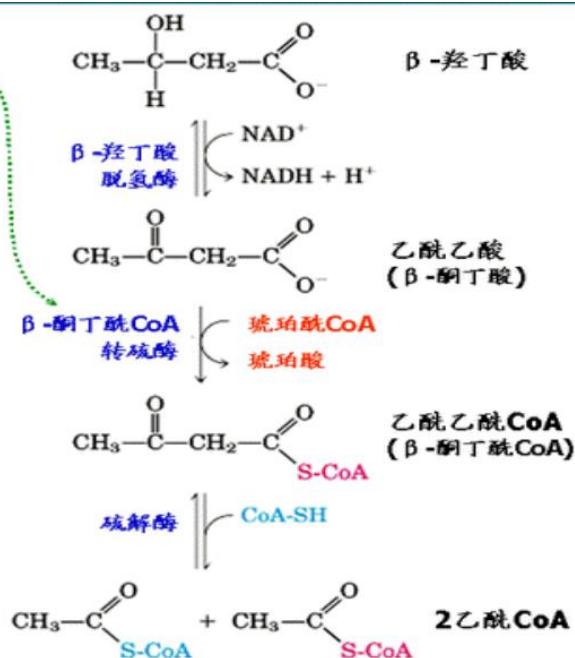
生成过程：



## 二、酮体在肝外组织氧化分解

反应部位：肝外组织(心、肾、脑、骨骼肌等)线粒体

- ◆ 在肝外组织广泛地存在利用酮体的酶：酰基化酶(肝内缺乏)
- ◆ 酮体的生成相当于只进行了β-氧化的前3步，而留下硫解步骤给肝外
  - ① 脱氢
  - ② 加水
  - ③ 再脱氢
- ◆ 肝外酮体的利用是完成β-氧化的最后一步-硫解



## 三、酮体是脂酸在肝内正常的中间代谢产物 代谢的意义

意义：

酮体是肝脏输出能源的一种形式。

---

酮体可通过血脑屏障，是脑组织的重要能源。

酮体利用的增加可减少糖的利用，有利于维持血糖水平恒定，节省蛋白质的消耗。

### 酮症酸中毒：

在饥饿、高脂低糖膳食及糖尿病时，脂酸动员加强，酮体生成增加。尤其在未控制糖尿病患者，血液酮体的含量可高出正常情况的数十倍，这时丙酮约占酮体总量的一半。

酮体生成超过肝外组织利用的能力，引起血中酮体升高，可导致酮症酸中毒。

### 酮尿：

酮症酸中毒时酮体随尿液排出引起酮尿可高达 5000mg/24h 尿，正常为  $\leq 125$  mg/24h 尿。

## 四、酮体代谢的调节

1. 调节脂肪动员的因素影响酮体生成（激素）

2. 丙二酰 CoA 抑制脂酰 CoA 进入线粒体

丙二酰 CoA 竞争性抑制肉碱脂酰转移酶 I，抑制脂酰 CoA 进入线粒体，脂酸  $\beta$  氧化减弱，酮体生产减少。

3. 肝细胞糖原含量及代谢影响酮体生成

## Chap 24-12 脂肪酸代谢的调节

### 一、脂肪酸进入线粒体的调控

肉碱酰基转移酶 I 受丙二酰-CoA 的强烈抑制，丙二酰 CoA 含量高有利于脂肪酸的合成。

### 二、心脏中脂肪酸氧化的调节

心脏以脂肪酸的氧化为主要能源，若耗能减少，乙酰-CoA 和 NADH 含量增高，抑制脂肪酸的氧化。

### 三、激素对脂肪酸代谢的调节

肾上腺素和胰高血糖素使脂肪组织的 cAMP 含量增高，促进脂肪酸的氧化，抑制脂肪酸的合成。胰岛素促进脂肪酸的合成。

### 四、根据机体代谢需要的调控

若软脂酰-CoA 过量，会抑制脂肪酸的合成。柠檬酸过量促进脂肪酸的合成。

### 五、长时间膳食的改变导致相关酶水平的调整

长时间食用低脂肪饲料的大鼠，乙酰-CoA 羧化酶的活力会大幅度提高，可能是提高了基因转录的速度。

Chap 24-12 作业

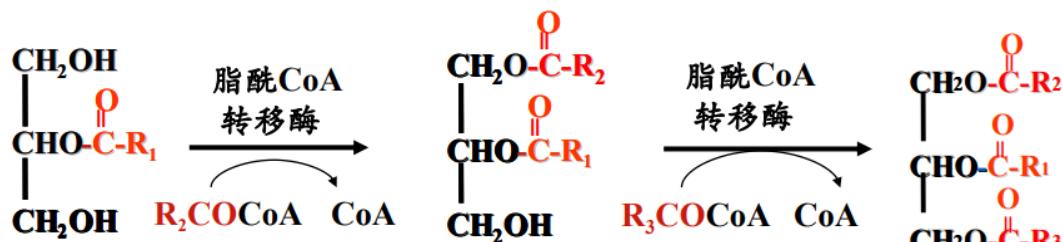
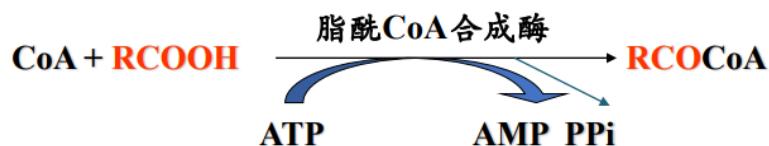
- 一、P274 2, 3, 8.  
二、为什么缺乏肉碱酰基移位酶Ⅱ的个体会发生肌无力，尤其是节食期间这些症状会加重？

Chap 24.5-1 脂肪合成总览

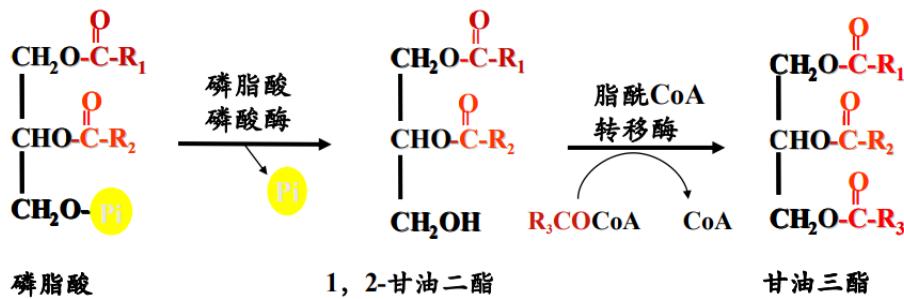
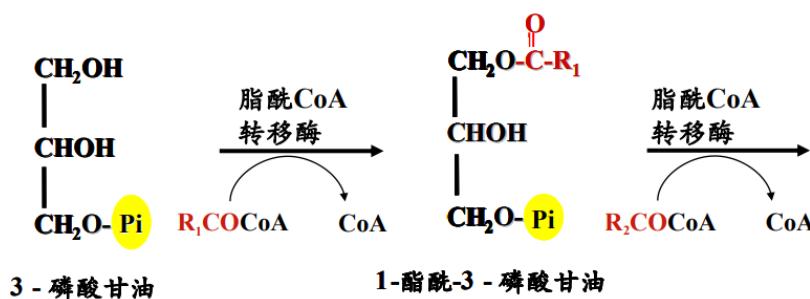
主要场所：肝脏、脂肪组织、小肠黏膜

直接原料： $\alpha$ -磷酸甘油，脂肪酰辅酶 A

在肠粘膜中甘油一酯合成脂肪的途径称为甘油一酯合成途径。



甘油二酯途径



## Chap 24.5-2 乙酰 CoA 在脂酸合成酶系催化下合成脂酸

### 一、软脂酸可在体内直接被合成

#### 1. 肝是合成脂酸的主要场所(胞液)

所有的生物都可用糖合成脂肪酸，有两种合成方式。

$\left\{ \begin{array}{l} \text{从头合成(乙酰 CoA)——胞液中, 16C一下} \\ \text{延长途径——线粒体或微粒体中} \end{array} \right.$

#### 2. 乙酰 CoA 是合成脂酸的主要原料

合成原料：乙酰 CoA 、ATP、NADPH、 $\text{HCO}_3^-$  及  $\text{Mn}^{2+}$

乙酰 CoA 全部在线粒体内产生，通过**柠檬酸-丙酮酸循环 (citrate pyruvate cycle)** 出线粒体。

NADPH 的来源：

**磷酸戊糖途径** (主要来源)

胞液中**异柠檬酸脱氢酶及苹果酸酶**催化的反应

光合作用中的光反应

乙酰 CoA 的转运：

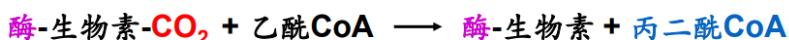
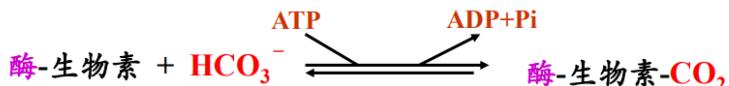
①乙酰 CoA 在线粒体内产生

②通过**柠檬酸**将乙酰 CoA 运出线粒体 (转入时通过苹果酸或丙酮酸载体)

③在胞浆中合成脂肪酸

#### 3. 脂酸合成酶系催化脂酸合成

##### 1) 乙酰 CoA 羧化活化成丙二酰 CoA



**总反应式**



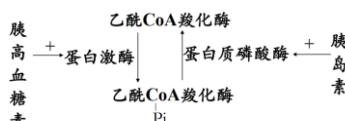
生物素作为辅酶，

第一步酶：**生物素羧化酶**

第二步酶：**羧基转移酶**

乙酰 CoA 羧化酶 (acetyl CoA carboxylase) 是脂酸合成的限速酶，存在于胞液中，其辅基是生物素， $\text{Mn}^{2+}$  是其激活剂。

调节：**柠檬酸**正调节，**软脂酰 CoA** 变构抑制，**磷酸化**



---

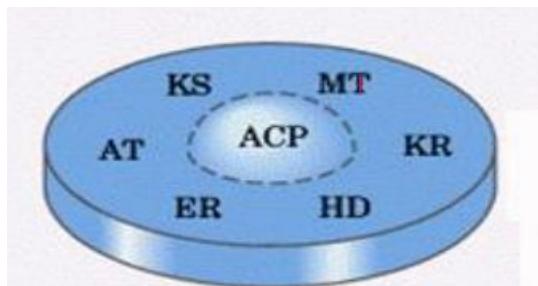
## 2) 脂酸合成是一个重复加成反应过程

从乙酰 CoA 及丙二酰 CoA 合成长链脂酸，是一个重复加成过程，每次延长 2 个碳原子。各种生物合成脂酸的过程基本相似。

## 二、脂肪酸合酶

6 个酶活性部位和 1 个 ACP (酰基载体蛋白)

ACP：酰基载体蛋白(acyl carrier protein，一般缩写为 ACP)是一类具有保守丝氨酸残基的小分子量(9 KDa)酸性蛋白，在脂肪酸合成过程中，ACP 携带酰基链完成缩合、还原和脱氢等酶促反应。



7 种酶活性都在一条多肽链上，属多功能酶，由一个基因编码；有活性的酶为两相同亚基首尾相连组成的二聚体。

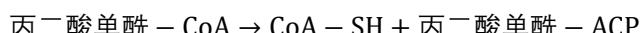
**反应历程：**

### 1.启动/进位



乙酰基和脂酰基加载于  $\beta$ -酮酰-ACP 合酶(KS)之-SH 上

### 2.装载



丙二酸单酰基加载于 ACP-磷酸泛酸巯基乙胺的-SH 上

### 3.缩合



$\beta$ -酮酰 ACP 合酶，KS

一分子软脂酸合成时，8 个 2C 单位中，第 1 个为乙酰 CoA，其它 7 个为丙二酸单酰 CoA

缩合反应中， $\beta$ -酮脂酰-ACP 合酶对链长有专一性，仅对 14C 及以下脂酰-ACP 有催化活性，故从头合成只能合成 16C 及以下饱和脂酰-ACP。

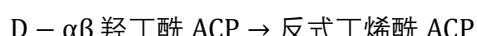
### 4.还原



$\beta$ -酮酰 ACP 还原酶，KR



### 5.脱水



---

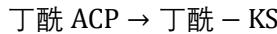
$\beta$ -羟脂酰-ACP 脱水酶, HD

### 6.还原



烯脂酰-ACP 还原酶, ER

转位



AT 催化

### 7.释放

动物细胞: 终产物是软脂酰-ACP

在软脂酰-ACP 硫酯酶的作用下水解, 生成软脂酸。

## 三、软脂酸合成结算

总反应:



## 四、脂肪酸的 $\beta$ -氧化和从头合成的异同

比较项目	脂肪酸从头合成	脂肪酸 $\beta$ -氧化
进行部位	细胞质(动、植物) 叶绿体、线粒体(植物)	线粒体(动物、某些植物) 乙醛酸体(植物)
运载系统	柠檬酸(转移乙酰 CoA)	肉毒碱(转移脂酰 CoA)
酰基载体	ACP	CoA
二碳单位参加的形式	丙二酰 CoA	乙酰 CoA
中间产物 $\beta$ -脂酰基的构型	D-型	L-型
电子供体/受体	电子供体 NADPH	电子受体 FAD、NAD <sup>+</sup>
CO <sub>2</sub> 参加否	参加	否
有无多酶复合体	有(脂肪酸合成酶系)	无
过程	缩合—还原—脱水—还原	活化—脱氢—水化—氧化—硫解
总反应	$8 \text{ 乙酰 CoA} + 7\text{ATP} + 14\text{NADPH} + 14\text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{软脂酸} + 7\text{ADP} + 7\text{Pi} + 14\text{NADP}^+ + 8\text{CoA} + 6\text{H}_2\text{O}$	$\text{软脂酸} + 7\text{NAD}^+ + 7\text{FAD} + 8\text{CoA} + 7\text{H}_2\text{O} + \text{ATP} \longrightarrow 8 \text{ 乙酰 CoA} + 7\text{NADH}_2 + 7\text{FADH}_2 + \text{AMP} + \text{PPi}$

## Chap 24.5-3 脂酸碳链的加长

- 脂酸合成酶催化合成的脂酸是软脂酸。
- 更长碳链的脂酸则是对软脂酸的加工, 使其碳链延长。
- 碳链延长在肝细胞的内质网或线粒体中进行。

### 一、内质网延长酶体系以丙二酰 CoA 为二碳单位供给体

以丙二酰 CoA 为二碳单位供体，由 NADPH + H<sup>+</sup> 供氢经缩合、加氢、脱水、再加氢等一轮反应增加 2 个碳原子，合成过程类似软脂酸合成，但脂酰基连在 CoASH 上进行反应，而不是以 ACP 为载体。

一般可延长至 24 碳，以 18 碳硬脂酸为最多。

## 二、线粒体酶体系以乙酰 CoA 为二碳单位供给体

以乙酰 CoA 为二碳单位供体，由 NADPH + H<sup>+</sup> 供氢，过程与 β 氧化的逆反应基本相似。

每一轮反应增加 2 个碳原子，可延长至 24 碳或 26 碳，以硬脂酸最多。

## Chap 24.5-4 多不饱和脂肪酸的合成需要多种去饱和酶的催化

### 单不饱和脂肪酸的合成

单烯不饱和脂肪酸大多为顺式，双键多在 C9-C10 之间（棕榈酸和油酸）

在合成软脂酸或硬脂酸后去饱和（去饱和酶）

动物：有 Δ4 、Δ5 、Δ8 、Δ9 去饱和酶，镶嵌在滑面内质网上，脱氢过程有线粒体外电子传递系统参与。

植物：有 Δ9 、Δ12 、Δ15 去饱和酶

## Chap 24.5-5 脂酸合成受代谢物和激素调节

### 一、脂酸分解抑制、糖分解促进脂酸合成

乙酰 CoA 羧化酶的别构调节物

抑制剂：软脂酰 CoA 及其他长链脂酰 CoA

激活剂：柠檬酸、异柠檬酸

进食糖类而糖代谢加强，NADPH 及乙酰 CoA 供应增多，有利于脂酸的合成。

大量进食糖类也能增强各种合成脂肪有关的酶活性从而使脂肪合成增加。

### 二、胰岛素促进、胰高血糖素抑制脂酸合成

胰岛素诱导合成 → 乙酰 CoA 羧化酶、脂酸合成酶、ATP-柠檬酸裂解酶 → 促进脂酸合成

胰高血糖素 → PKA → 磷酸化 乙酰 CoA 羧化酶 ↓ → 抑制脂酸合成

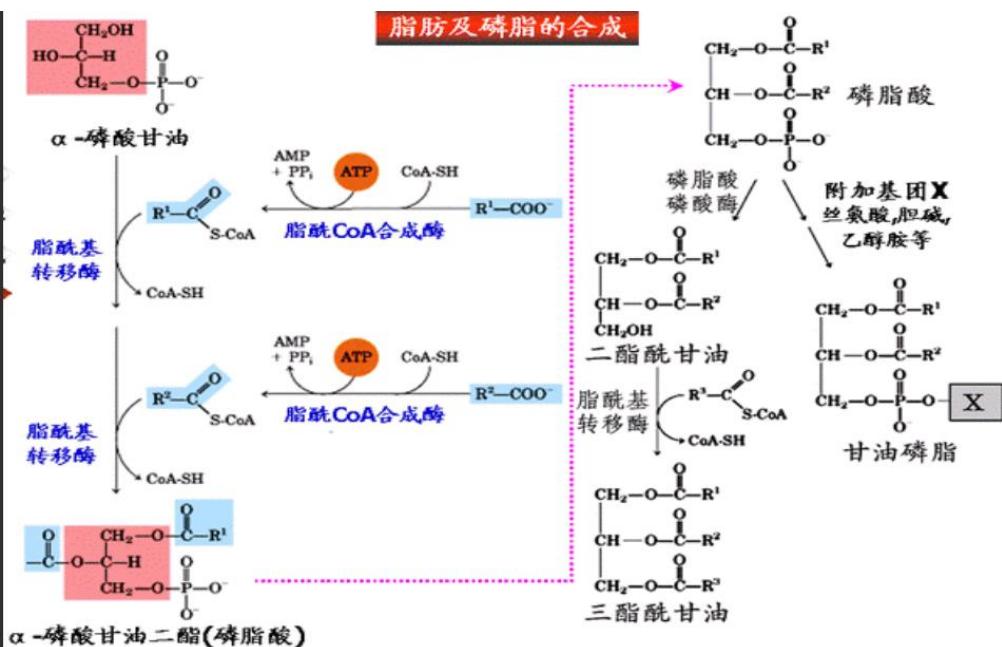
肾上腺素、生长素 → 乙酸 CoA 羧化酶 ↓ → 抑制脂酸合成

## Chap 24.5-6 三脂酰甘油的合成

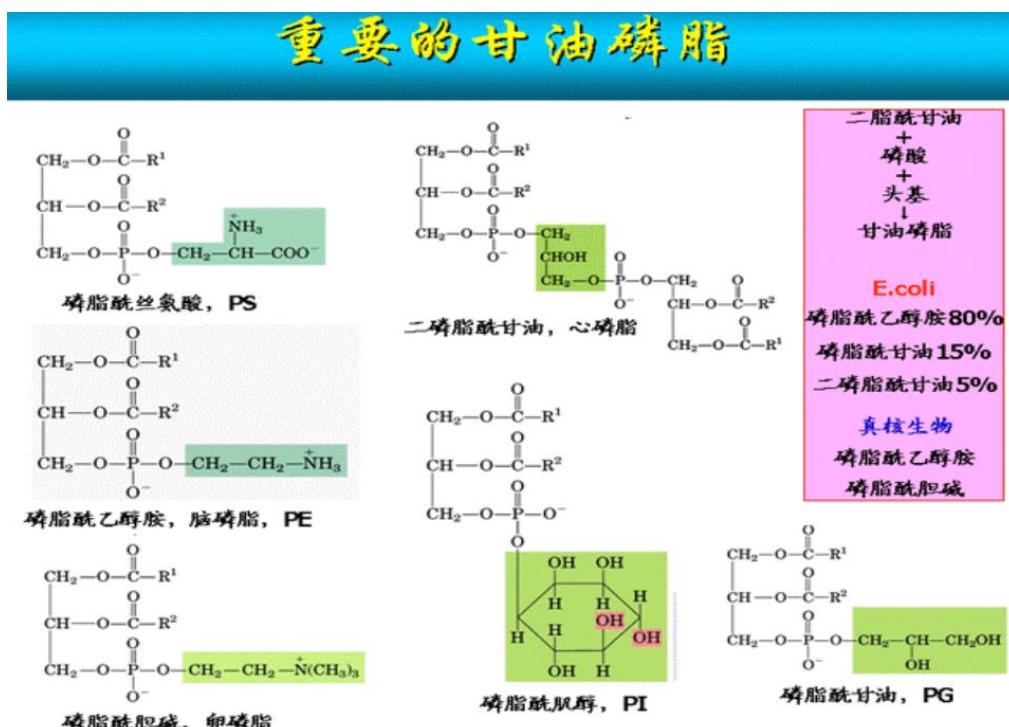
合成脂肪的原料之一 α-磷酸甘油来自于

1. 糖酵解之磷酸二羟丙酮还原

2. 现成甘油的激活



### 重要的甘油磷脂



甘油磷脂由 3 部分脱水构成

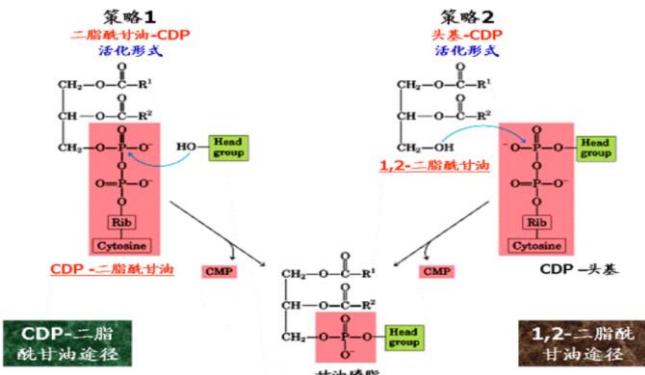
- ①二脂酰甘油
- ②磷酸
- ③头基(乙醇胺, 胆碱等)

但是底物必须被活化

用 CTP 提供活化能, 就像糖原, 合成时葡萄糖被 UTP 活化一样

2 种活化方式

- ①CDP-二脂酰甘油活化形式
- ②CDP-头基活化方式



### Chap 24.5-7 胆固醇合成概要

合成场所: 脑和红细胞之外的所有组织, 主要在肝细胞溶胶和滑面内质网。

功能:

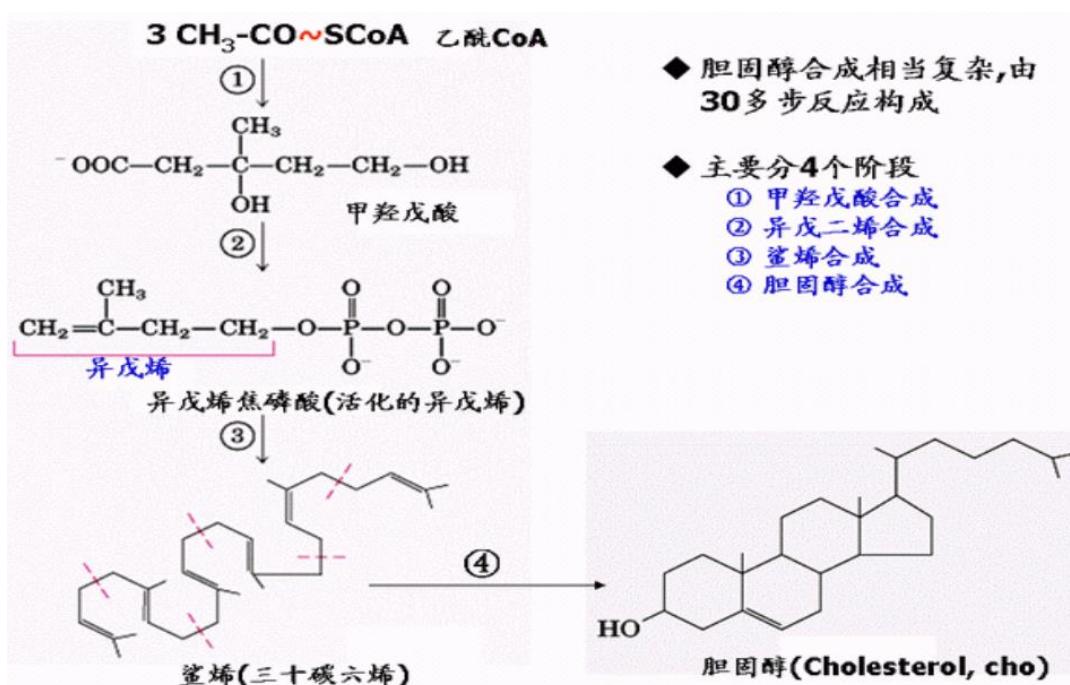
生物膜的组分之一

组成血浆脂蛋白

转变为固醇激素

转变为 Vit D

转化为胆汁酸(排泄形式)

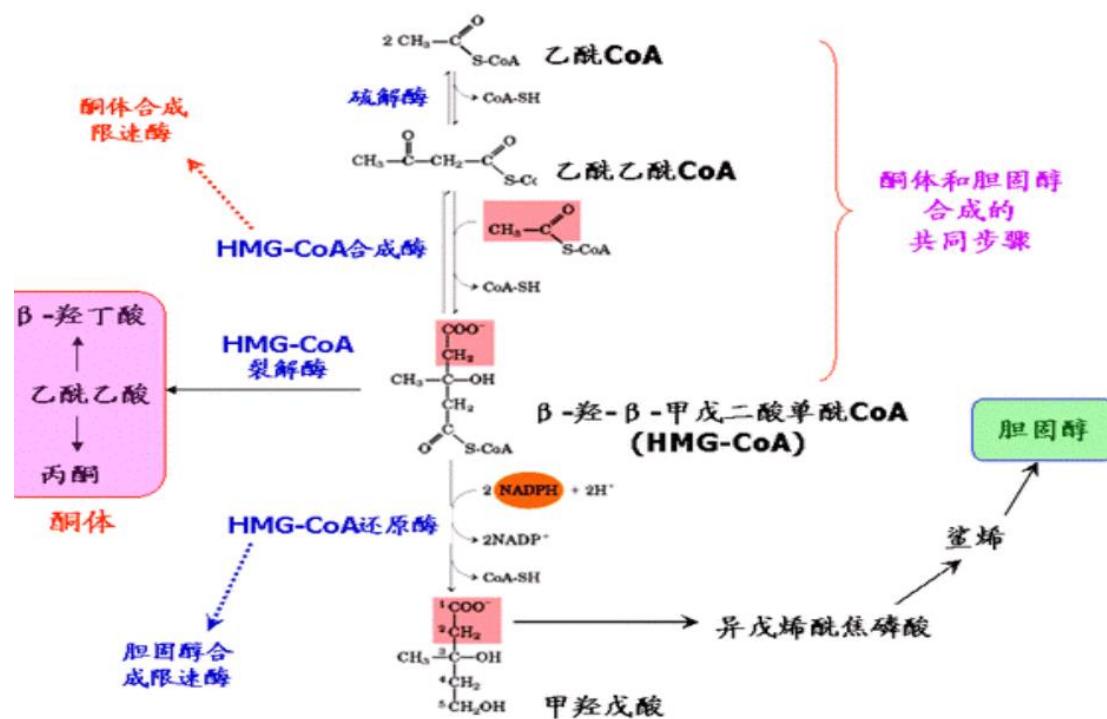


②由乙酰 CoA 合成异戊烯焦磷酸

③由异戊烯焦磷酸形成鲨烯

胆固醇与酮体合成的联系

(HMG-CoA 还原酶限速)



### Chap 24.5-8 作业

- 1、P274: 9, 11, 22
- 2、简述甘油磷脂合成的“CDP-二酯酰甘油”及“二酯酰甘油”二条途径。(参考提要)
- 3、简述胆固醇生物合成步骤，调控合成的关键酶是什么？酶活性如何调节？

### Chap 25-1 蛋白质的酶促降解

据水解肽键部位的不同分为两类：

$\left\{ \begin{array}{l} \text{内肽酶：胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、弹性蛋白酶（水解蛋白质内部肽键）} \\ \text{外肽酶：氨基肽酶、羧基肽酶（从肽链两端开始水解肽键）} \end{array} \right.$

#### 一、溶酶体途径

**无选择地降解蛋白质。**胞内蛋白进入溶酶体，胞外蛋白通过胞吞作用或胞饮作用进入细胞，在溶酶体中降解的过程。

- o 组织蛋白酶 o 最适 pH=5.0 o 无选择性 o 防止蛋白质加速崩溃

#### 二、泛素途径

**给选择降解的蛋白质加以标记，在蛋白酶体中降解。**细胞周期蛋白 Cyclin、纺锤体相关蛋白、细胞表面受体、转录因子如 NF-KB、肿瘤抑制因子如 P53、癌基因产物等；应激条件下胞内变性蛋白及异常蛋白。

○ 泛素共价地结合于底物蛋白质，蛋白酶体（proteasome）特异性地识别被泛素标记的蛋白质并将其迅速降解。

○ 泛素的这种标记作用是非底物特异性的，称为泛素化（ubiquitination）。

### 泛素介导的蛋白质降解过程

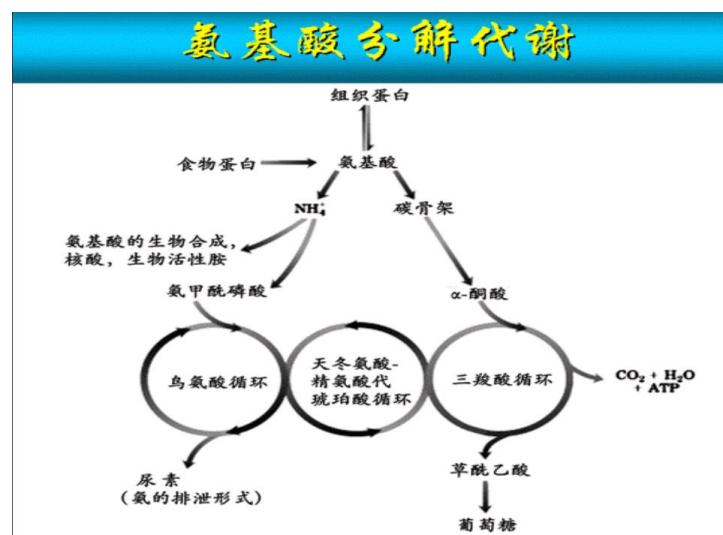
#### 1. 泛素化使蛋白质贴上了被降解的标签

泛素与选择性被降解蛋白质形成共价连接，并使其激活。

#### 2. 泛素化的蛋白质在蛋白酶体降解

蛋白酶体对泛素化蛋白质的降解。

## Chap 25-2 氨基酸的分解代谢

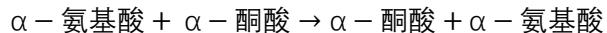


### 一、氨基酸的脱氨基作用

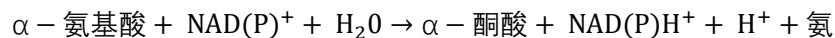


#### 1. 三种脱氨基方式

##### ① 转氨基作用: 氨基转移酶



##### ② 氧化脱氨基作用: 氨基酸氧化酶



##### ③ 联合脱氨基=转氨基+氧化脱氨基

a. 转氨酶与谷氨酸脱氢酶的联合脱氨基作用: 肝肾脑等器官

b. 嘧啶核苷酸循环: 肌肉

#### 2. 转氨基作用

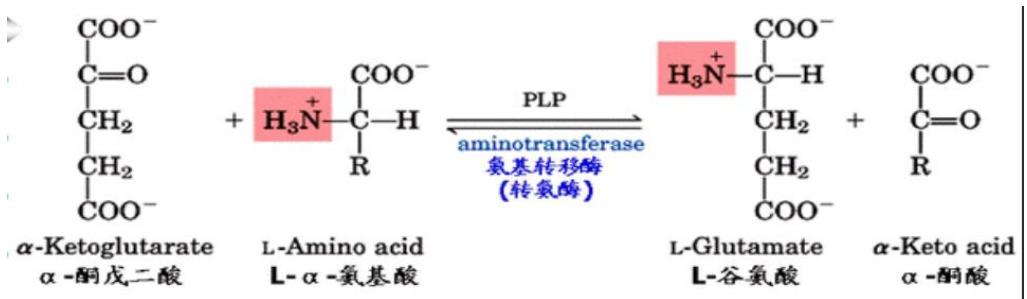
**氨基转移酶(转氨酶)**催化转氨基反应

转氨酶种类多, 分布广, 活性高, 在细胞溶胶和线粒体中都有

氨基酸的α-氨基转移至α-酮戊二酸形成谷氨酸(α-氨基戊二酸)

不同的氨基酸需要不同的氨基转移酶催化

氨基转移酶具有相同的催化机制催化，并且使用专门的氨基载体——磷酸吡哆醛(PLP)



### 3. 磷酸吡哆醛 (PLP)

磷酸吡哆醛通过 Schiff 碱与酶蛋白的  $\text{Lys-}\varepsilon\text{-NH}_2$ 结合磷酸吡哆醛可参与多种涉及氨基酸的反应

转氨基作用

氨基酸脱羧

氨基酸消旋

.....

$B_6$  广泛地存在于动植物中，肠道细菌可合成，因此不易缺乏。

大多数转氨酶，优先利用  $\alpha\text{-酮戊二酸}$  作为氨基的受体，生成 Glu。如丙氨酸转氨酶，可生成 Glu，叫谷丙转氨酶 (GPT)。肝细胞受损后，血中此酶含量大增，活性高。肝细胞正常，血中此酶含量很低。

动物组织中，Asp 转氨酶的活性最大。在大多数细胞中含量高，Asp 是合成尿素时氮的供体，通过转氨作用解决氨的去向。

## 二、氨基酸的脱氨基作用 (谷氨酸)

### 氨基酸氧化脱氨的主要酶

$\left\{ \begin{array}{l} \text{L - 氨基酸氧化酶：活性低，分布于肝及肾脏，辅基为 FAD} \\ \text{D - 氨基酸氧化酶：活性强，但体内 D - 氨基酸少，辅基为 FAD} \\ \quad \text{L - 谷氨酸脱氢酶} \end{array} \right.$

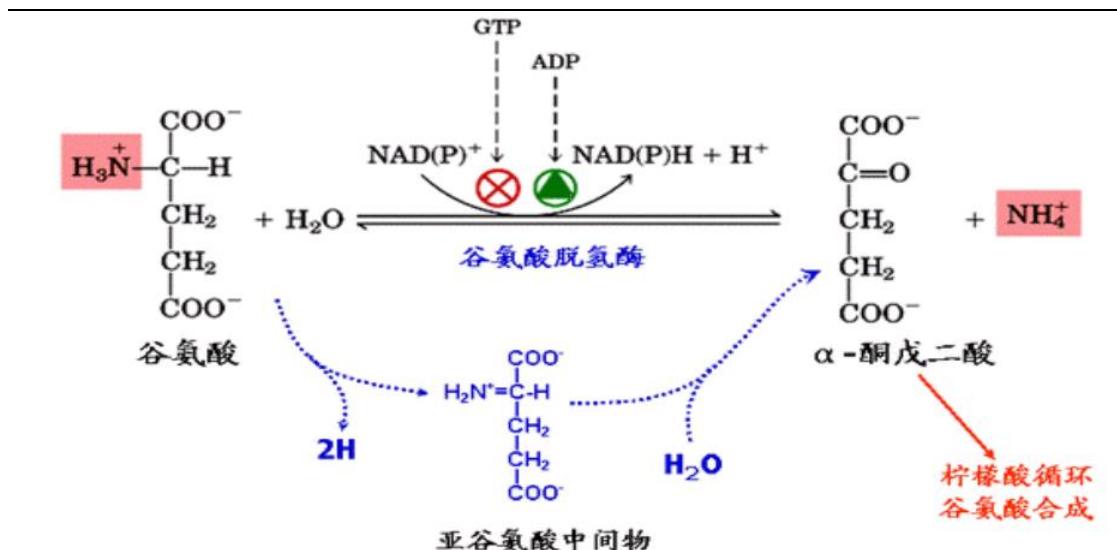
### 谷氨酸的氧化脱氨基

在肝细胞线粒体基质，通过谷氨酸脱氢酶催化，该酶在肌肉中缺乏。

辅酶是  $\text{NAD(P)}^+$

别构激活剂 ADP，别构抑制剂 GTP

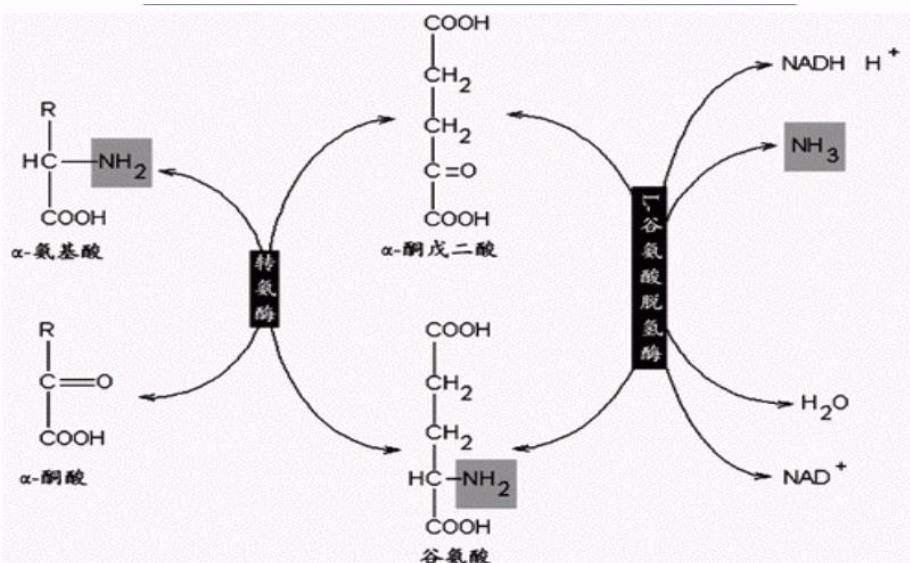
例如：低[NTP]/[ADP] (“能量匮乏”) 加速氨基酸的氧化



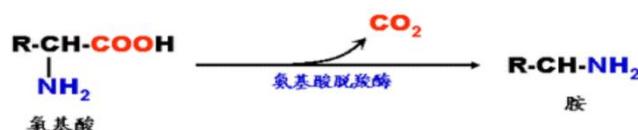
### 三、联合脱氨基

联合脱氨基=转氨基+氧化脱氨基

1. 转氨酶与谷氨酸脱氢酶的联合脱氨基：肝, 肾, 脑
  2. 嘧啶核苷酸循环：肌肉, 肝, 脑
- ◆ 肌肉中由于缺乏谷氨酸脱氢酶，因此不能进行这种联合脱氨基，它采取另一条道路——嘌呤核苷酸循环，它也在肝脑中进行



### 四、个别氨基酸脱羧基产生胺



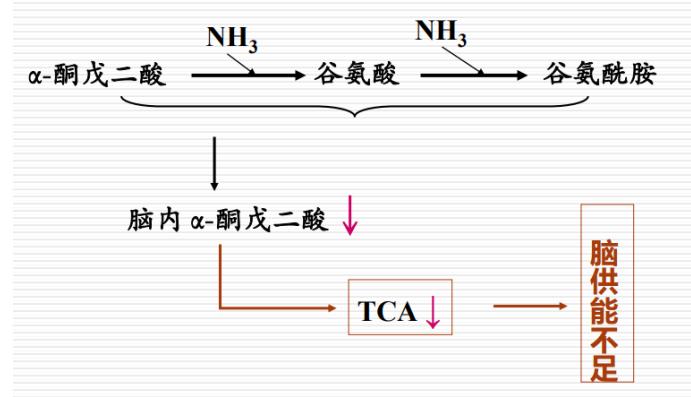
由氨基酸脱羧酶催化，辅酶: 磷酸吡哆醛(组氨酸不需要此辅酶)

很多胺具有生理活性(细胞间信息物质),类似于激素,因此...

胺是一把“双刃剑”-微量有调节作用，过量造成伤害

生理活性物质或药物，毒物等必须在体内灭活或转化：生物转化

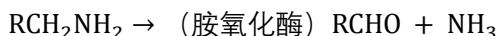
### 氨中毒的可能机制



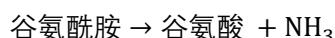
### Chap 25-3 氨的来源与去路

#### 一、体内氨有三个主要来源与去路

1. 氨基酸脱氨基作用和胺类的分解均可以产生氨



2. 肠道细菌腐败作用产生氨
  - a. 氨基酸在肠道细菌作用下产生的氨
  - b. 尿素经肠道细菌尿素酶水解产生的氨
3. 肾小管上皮细胞分泌的氨主要来自谷氨酰胺



1. 合成尿素（肝）
2. 合成谷氨酰胺（大脑、肝、肌肉）
3. 合成其他含氮物（嘌呤、嘧啶）

氨的排泄形式：

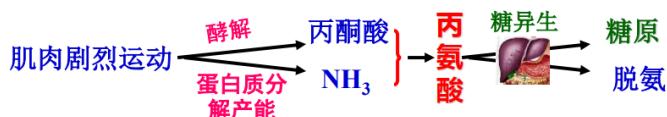
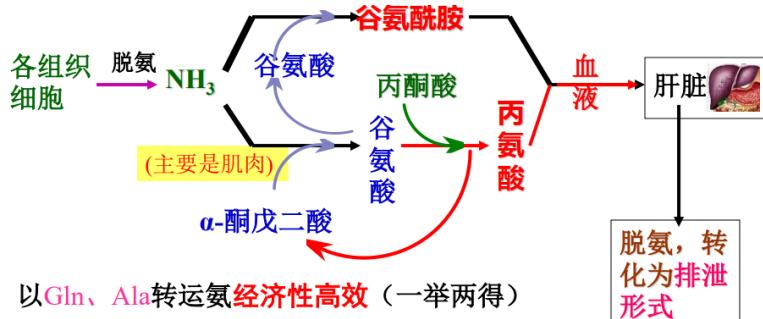
**氨**——排氨动物：大部分水生脊椎动物，例如硬骨鱼和两栖动物的幼体(水生阶段)释放 $\text{NH}_4^+$ 到水环境,被水稀释。

**尿素**——排尿素动物：大部分陆生脊椎动物，例如哺乳类，两栖动物的成体(陆生阶段)，也包括鲨鱼通过尿液排泄尿素，这些动物体内的水比水生动物少，但比鸟类和爬行类多

**尿酸**——排尿酸动物:鸟类和爬行动物，因不能提供足够的水分将尿素排出，因此将氨基 N 转化形成嘌呤，然后嘌呤经分解代谢产生半固体的尿酸进行排泄。

高等植物，以 Gln/Asn 形式储存氨，不排氨。

葡萄糖-丙氨酸循环



## Chap 25-4 尿素的形成

肝脏是合成尿素的主要器官

### 一、在肝进行的鸟氨酸循环合成尿素

场所:肝细胞

原料:  $\text{CO}_2$   $\text{NH}_3$

过程:尿素循环

产物:尿素

排泄:肾脏,皮肤,肠

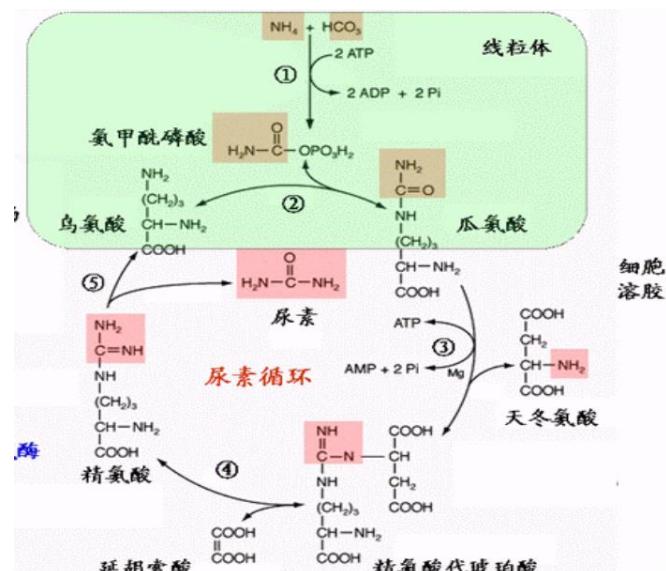
① 氨甲酰磷酸合成酶 I

② 鸟氨酸转氨甲酰酶

③ 精氨酸代琥珀酸合成酶

④ 精氨酸代琥珀酸酶

⑤ 精氨酸酶



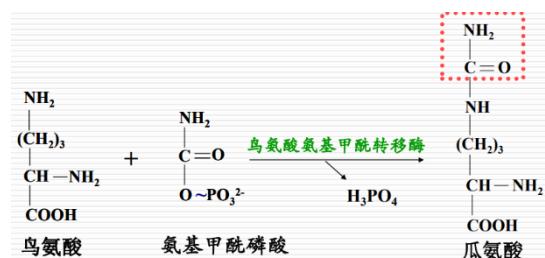
### 二、合成步骤

#### 1. $\text{CO}_2$ 、氨和ATP缩合形成氨基甲酰磷酸

反应在线粒体中进行

反应由氨基甲酰磷酸合成酶 I (carbamoyl phosphate synthetase I , CPS- I ) 催化。

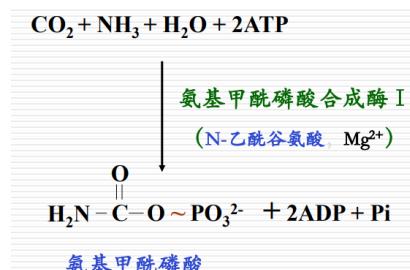
N-乙酰谷氨酸为其激活剂, 反应消耗 2 分子 ATP。



## 2. 氨基甲酰磷酸与鸟氨酸反应生成瓜氨酸

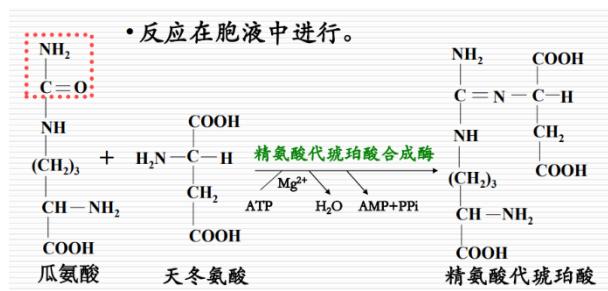
由鸟氨酸氨基甲酰转移酶(ornithine carbamoyl transferase,OCT)催化, OCT 常与 CPS- I 构成复合体。

反在线粒体中进行, 瓜氨酸生成后进入胞液。



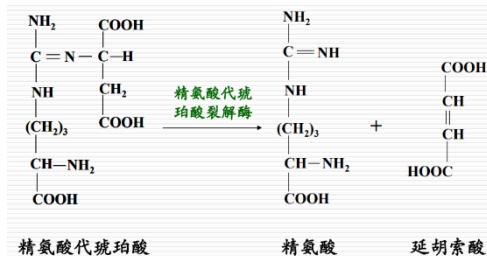
## 3. 瓜氨酸与天冬氨酸反应生成精氨酸代琥珀酸

反应在胞液中进行。



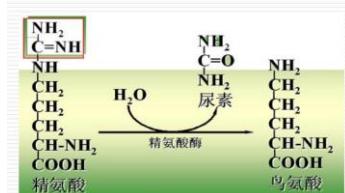
肝昏迷 (血氨升高, 使  $\alpha$ -酮戊二酸下降, TCA 受阻) 可加 Asp 或 Arg 缓解。

## 4. 精氨酸代琥珀酸裂解成精氨酸和延胡索酸

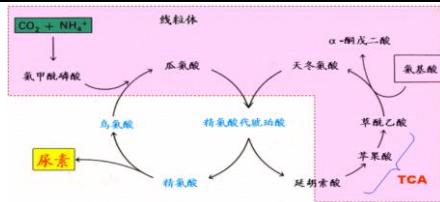


## 5. 精氨酸裂解释放出尿素并再形成鸟氨酸

反应在胞液中进行。



## 三、鸟氨酸循环与柠檬酸循环的联系



#### 四、反应小结

原料：2 分子氨，一个来自于游离氨，另一个 来自天冬氨酸。

过程：先在线粒体中进行，再在胞液中进行。

耗能：3个ATP，4个高能磷酸键。

限速酶：氨甲酰磷酸合成酶

## 五、尿素合成的调节

尿素循环的第一步反应由氨甲酰磷酸合成酶 I 催化，该酶是调控尿素循环的关键酶，其别构效应剂是 N-乙酰谷氨酸。

N-乙酰谷氨酸是在 N-乙酰谷氨酸合酶的催化下，由谷氨酸和乙酰-CoA 合成的，体内氨的浓度增高时，谷氨酸的浓度会增高，引起 N-乙酰谷氨酸合成的增加，**N-乙酰谷氨酸激活氨甲酰磷酸合成酶 I**，使尿素循环加速。

Chap 25-5 氨基酸的碳骨架氧化途径



Chap 25-6 生糖氨基酸和生酮氨基酸

**生糖氨基酸：**凡能分解产生 TCA 中间产物的氨基酸

## 亮、赖、苯丙、色、酪

**生酮氨基酸**: 凡能分解产生乙酰 CoA 的氨基酸

甘、丝、丙……等多种氨基酸

**生糖兼生酮氨基酸**: 既能产生乙酰 CoA 又能产生 TCA 中间产物的氨基酸。

苯丙、酪

## Chap 25-7 由氨基酸衍生的其他重要物质

### 一、某些氨基酸产生一碳单位

#### 1. 一碳单位.

- ①某些氨基酸代谢产生的含有一个碳原子的基团
- ②不能独立存在,

2.一碳单位的来源: 甘氨酸、苏氨酸、丝氨酸、组氨酸等.

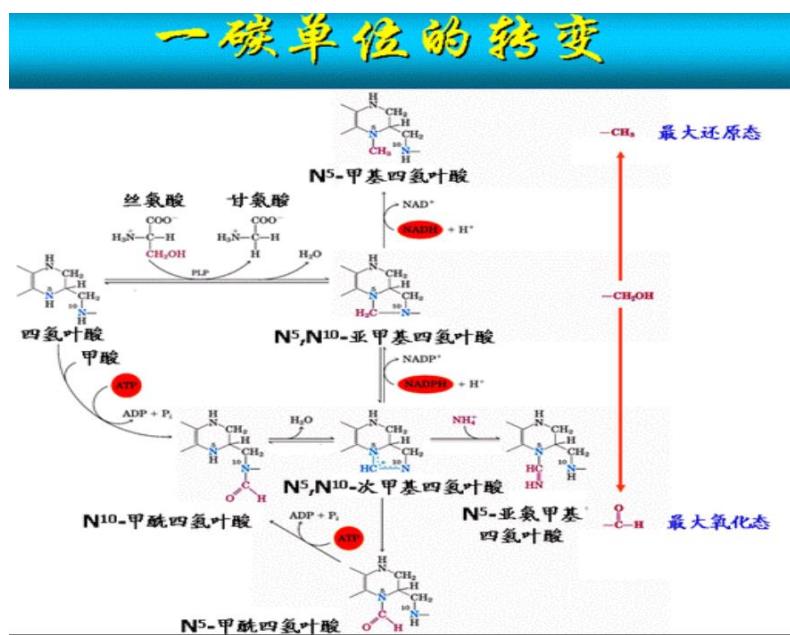
3.载体: 四氢叶酸, S-腺苷蛋氨酸, 甲基 B<sub>12</sub>、生物素(运载 CO<sub>2</sub>)

4.常见的一碳单位: 甲基, 亚甲基, 次甲基, 亚氨甲基, 甲酰基, 羟甲基

5.一碳单位是核苷酸合成的原料: 胆碱、肌酸、肾上腺素合成时需 S-腺苷蛋氨酸提供甲基

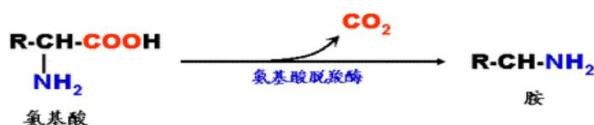
6.人体不能合成叶酸, 必须从食物进行补充

细菌: 对氨基苯甲酸→二氢叶酸→四氢叶酸



### 二、氨基酸与生物活性物质

胺是生理活性物质



$\gamma$ -氨基丁酸, 谷氨酸脱羧形成, 抑制性神经递质, 对中枢神经有抑制作用

牛磺酸, 半胱氨酸加氧脱羧形成, 强极性物质, 是结合胆汁酸的组成部分

组胺, 组氨酸脱羧形成, 强烈的血管舒张剂, 能刺激胃酸及胃蛋白酶的分泌

5-羟色胺, 色氨酸脱羧形成, 抑制性神经递质, 在外周有收缩血管作用

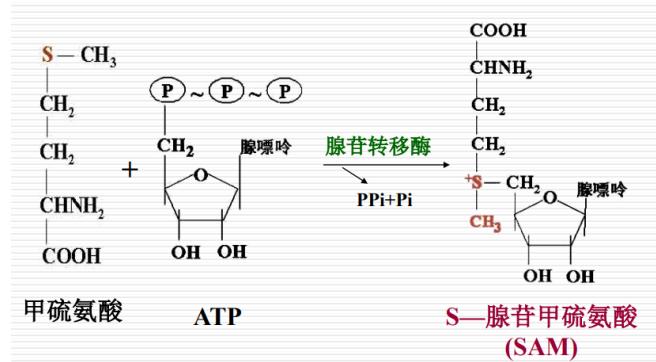
多胺, 精氨酸脱羧生成腐胺, 腐胺转化形成亚精胺(精脒)和精胺, 细胞生长调节物质(类似生长激素的作用)

#### 1. 3 种含硫氨基酸的代谢途径有联系又有差别



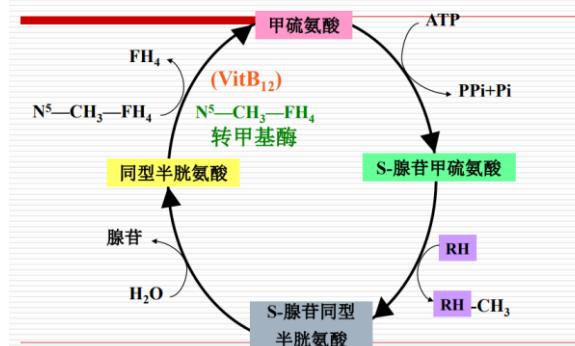
### 1) 甲硫氨酸与转甲基作用

① 甲硫氨酸转甲基作用与甲硫氨酸循环有关：



• SAM 为体内甲基的直接供体

甲硫氨酸循环(methionine cycle)



② 甲硫氨酸为肌酸合成提供甲基：

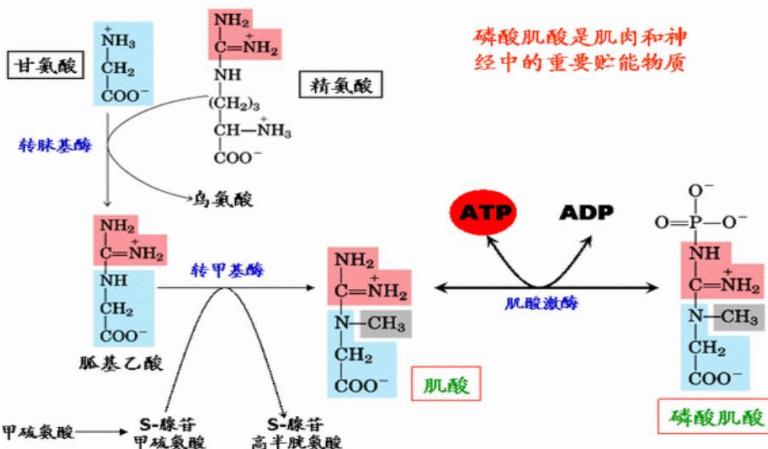
肌酸(creatine)和磷酸肌酸(creatine phosphate) 是能量储存、利用的重要化合物。

肝是合成肌酸的主要器官。

肌酸以甘氨酸为骨架，由精氨酸提供脒基，SAM 提供甲基而合成。

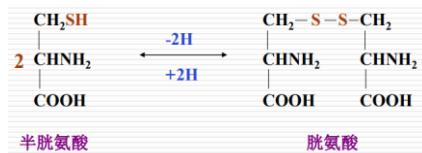
肌酸在肌酸激酶的作用下，转变为磷酸肌酸。

肌酸和磷酸肌酸代谢的终产物为肌酸酐 (creatinine)。



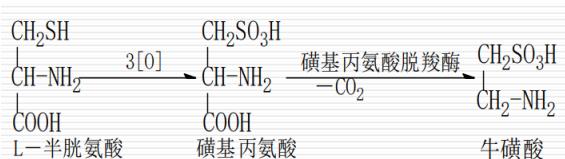
## 2) 半胱氨酸有多种代谢途径

### ①半胱氨酸与胱氨酸的互变



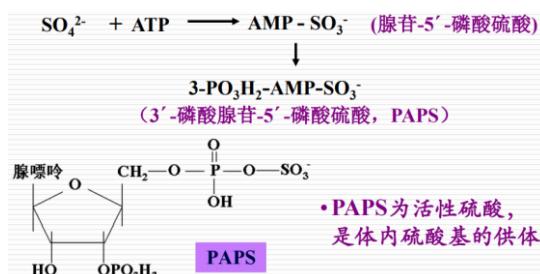
②半胱氨酸可生成牛磺酸

牛磺酸是结合胆汁酸的组成成份之一



### ③半胱氨酸生成活性硫酸根

含硫氨基酸分解可产生硫酸根，半胱氨酸是主要来源。



#### ④半胱氨酸与谷氨酸及甘氨酸合成谷胱甘肽

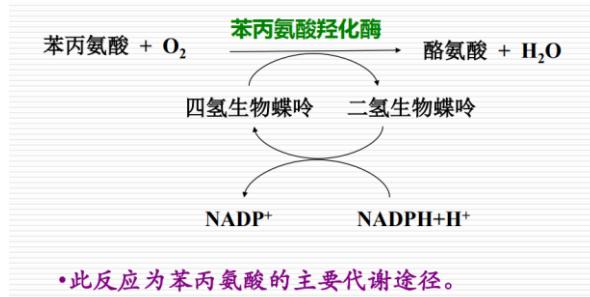
还原型谷胱甘肽（GSH）有保护酶分子上巯基及抗氧化作用。

## 2. 苯丙氨酸、酪氨酸与色氨酸代谢途径不同



### 1) 苯丙氨酸和酪氨酸代谢有联系又有区别

#### ① 苯丙氨酸羟化转变为酪氨酸



•此反应为苯丙氨酸的主要代谢途径。

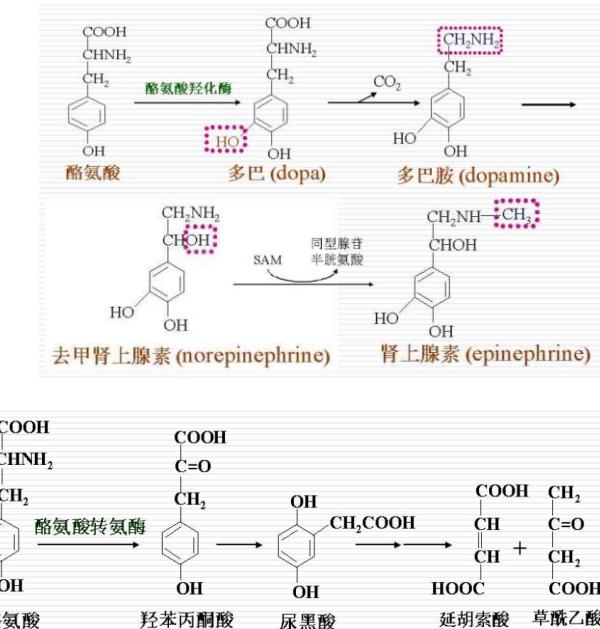
苯丙酮酸尿症(phenyl karonuria, PKU) 体内苯丙氨酸羟化酶缺陷，苯丙氨酸不能正常转变为酪氨酸，苯丙氨酸经转氨基作用生成苯丙酮酸、苯乙酸等，并从尿中排出的一种遗传代谢病。

#### ② 酪氨酸可彻底氧化分解或转变为儿茶酚胺和黑色素

**儿茶酚胺**是有邻苯二酚的胺类化合物，指去甲肾上腺素 (NA 或 NE)、肾上腺素 (Adr) 和多巴胺 (DA) 及其衍生物。

**黑色素**是一种生物色素，是酪氨酸或 3,4-二羟苯丙氨酸经过一连串化学反应所形成，动物、植物与原生生物都有这种相同色素。

#### ③ 酪氨酸经尿黑酸转变成乙酰乙酸和延胡索酸



**帕金森病**(Parkinson disease)患者多巴胺生成减少。

在黑色素细胞中，酪氨酸可经酪氨酸酶等催化合成黑色素。

人体缺乏酪氨酸酶，黑色素合成障碍，皮肤、毛发等发白，称为白化病(albinism)。

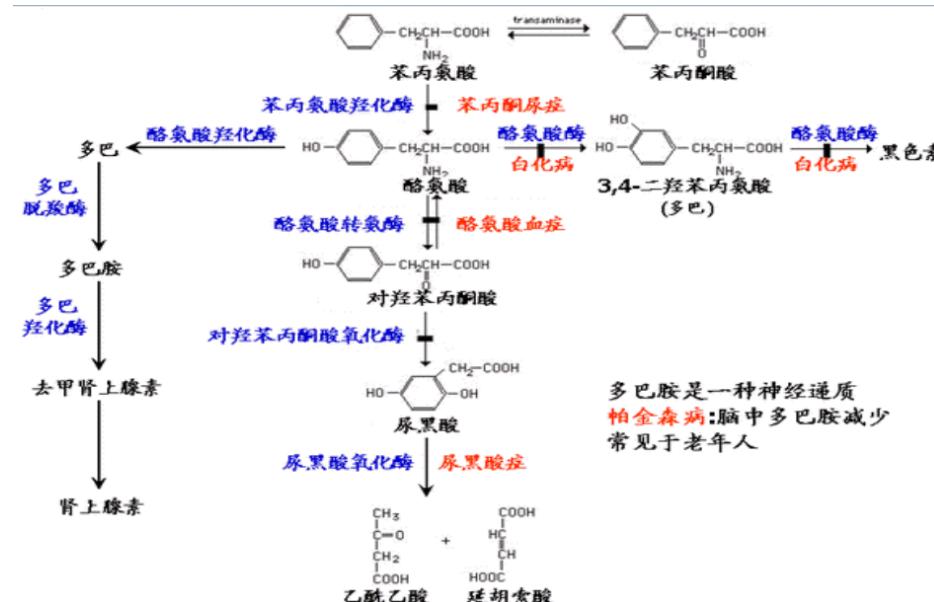
#### ④ 苯丙氨酸和酪氨酸脱羧羟化产生假性神经递质

两种氨基酸在脑内脱羧羟化产生假性神经递质——苯乙醇胺及  $\beta$ -羟酪胺(樟胺)，假性神经递质产量增多可能与肝昏迷的发生有关。

#### ⑤ 酪氨酸参与甲状腺激素合成

## 2) 色氨酸分解可生成乙酰乙酰 CoA

5-羟色胺、一碳单位、丙酮酸+乙酰乙酰 CoA、维生素 PP



## Chap 26-1: 氨基酸代谢一览

不同生物合成氨基酸的能力不同；

不同生物合成氨基酸的种类也不完全相同。

必需氨基酸 (essential amino acid) : 机体不能自己合成，必需自外界获得的氨基酸。  
人类和大鼠的必需氨基酸相同——Val、Ile、Leu、Phe、Met、Lys、Trp、Thr、His、Arg

## 氨基酸 C 骨架来源：

(1) 丙氨酸族 丙酮酸→ Ala、Val、Leu

(2) 丝氨酸族 甘油酸-3-磷酸→ Ser、Gly、Cys

(3) 谷氨酸族 α-酮戊二酸→ Glu、Gln、Pro、Arg

(4) 天冬氨酸族 草酰乙酸→ Asp、Asn、Lys、Met、Thr、Ile、

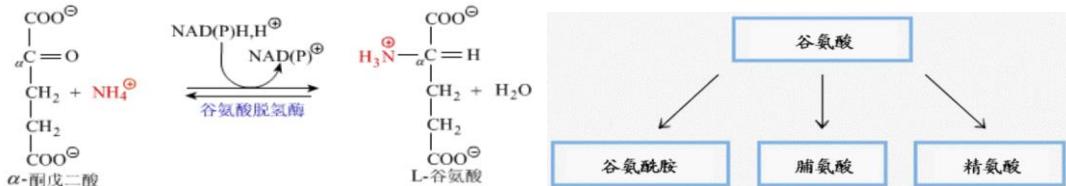
(5) 组氨酸和芳香氨基酸族

磷酸核糖焦磷酸→ His

磷酸赤藓糖+PEP → Phe、Tyr、Trp

## Chap 26-2: 氨基酸的生物合成

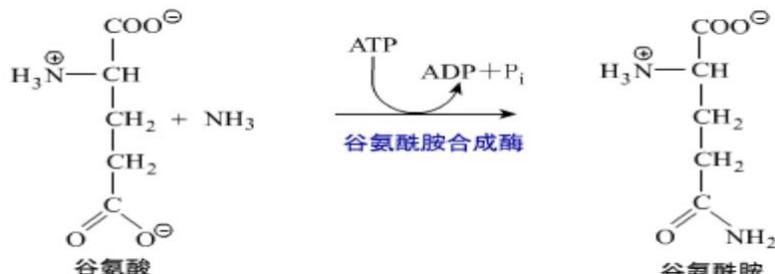
### 一、谷氨酸族氨基酸的 生物合成: L-谷氨酸, L-谷氨酰胺, L-脯氨酸 , L-精氨酸



#### 1. 氨整合到谷氨酸

- ◆ 由  $\text{N}_2$  或氮氧化物生物合成形成的氨可以整合到大量的低分子量的代谢物中。
- ◆ 氨的  $pK$  值为 9.2, 因此在中性水溶液中, 氨主要是以氨离子 ( $\text{NH}_4^+$ ) 形式存在; 然而在酶的催化中心处, 可反应类型分子是未质子化的、亲核的  $\text{NH}_3$ 。
- ◆ 在植物和动物中,  $\alpha$ -酮戊二酸在谷氨酸脱氢酶的催化下还原氨基形成谷氨酸是一个将氨整合到氨基酸代谢中心途径的最有效的途径。
- ◆ 有的谷氨酸脱氢酶需要 NADH 作为辅酶, 有的需要 NADPH, 有的两者都可以。
- ◆ 脑中谷氨酸脱氢酶、谷氨酰胺合成酶这 2 种酶含量高, 有利于消除  $\text{NH}_4^+$  的作用。
- γ 在许多生物合成反应中, 谷氨酰胺是氮的供体, 例如谷氨酰胺的酰胺氮是核苷酸中嘌呤和嘧啶环的几个氮原子的直接供体。
- γ 谷氨酰胺在哺乳动物中有着特殊的作用, 它可以在组织之间转移氮和碳, 由此可以减少有毒的  $\text{NH}_4^+$  的循环水平。
- γ 在哺乳动物中, 谷氨酰胺主要是在肌肉中合成的, 然后经循环系统转运到其它组织, 例如肝脏和肾脏。

- ◆ 谷氨酰胺是氨的一个重要载体。



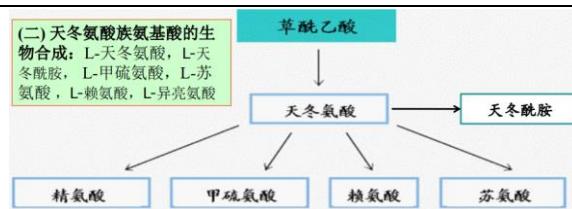
- ◆ 谷氨酰胺合成酶是催化胺转变为有机含氮物的主要酶, 其活性受到复杂的反馈系统控制及共价修饰调控:

九种含氮物为别构抑制剂——氨基葡萄糖 -6- 磷酸、Trp、Ala、Gly、Ser、His、CTP、AMP 和氨甲酰磷酸;

除 Ala、Gly、Ser 外, 其他 6 种含氮物的氮都直接来源于 Gln, 并且都是由 Gln 导出的反应最终产物;

Ala、Gly、Ser 的氨基也来源于 Gln, 但不是由 Gln 导出的反应最终产物。

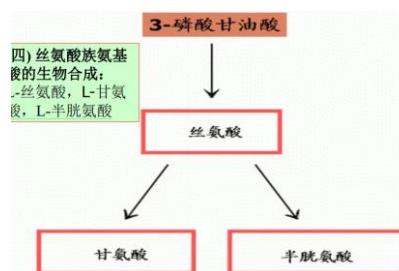
### 二、天冬氨酸族氨基酸的生物合成: L-天冬氨酸, L-天冬酰胺, L-甲硫氨酸, L-苏氨酸, L-赖氨酸, L-异亮氨酸



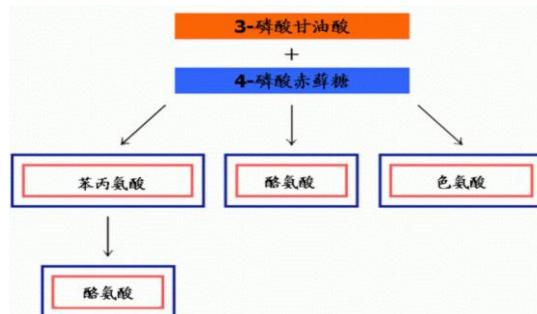
### 三、丙氨酸族氨基酸的生物合成: L-丙氨酸, L-缬氨酸, L-亮氨酸



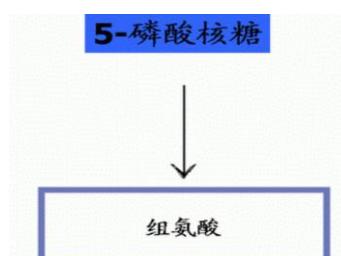
### 四、丝氨酸族氨基酸的生物合成: L-丝氨酸, L-甘氨酸, L-半胱氨酸



### 五、芳香族氨基酸的合成



### 六、组氨酸的生物合成



### Chap 26-3: 氨基酸生物合成的调节

#### 一、通过终端产物对氨基酸生物合成的抑制

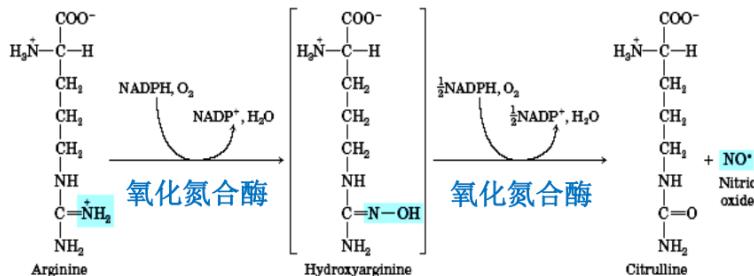
1. 简单的终端产物抑制
2. 不同终端产物对共经合成途径的协同抑制
3. 不同分支产物对多个同工酶的特殊抑制——酶的多重性抑制
4. 连续产物抑制，又称连续反馈控制或逐步反馈抑制

## 二、通过酶生成量的改变调节氨基酸的生物合成

1. 通过有关酶编码基因活性的改变
2. 通过细胞控制酶的合成量——阻遏酶

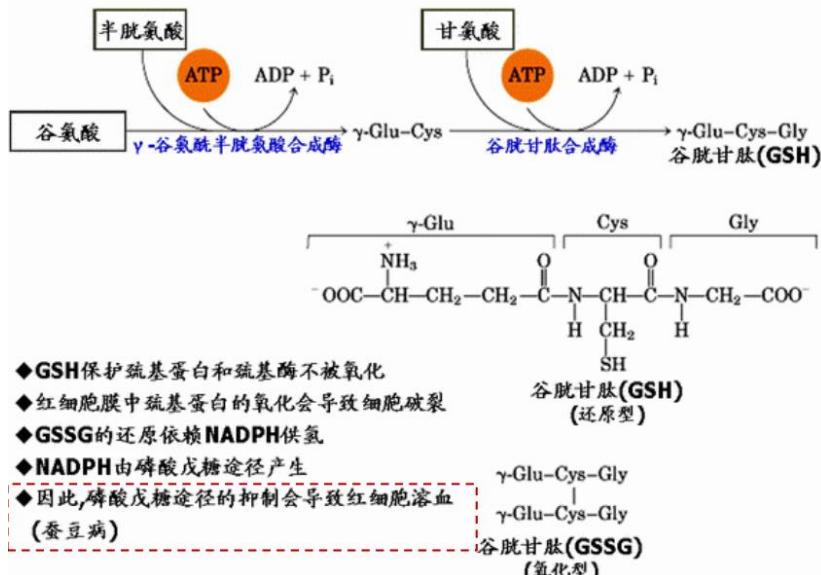
## Chap 26-4: 氨基酸的转化 氨基酸及其代谢衍生物

### 一、氧化氮 (NO) 的形成 —— 脊椎动物体内重要的信息分子

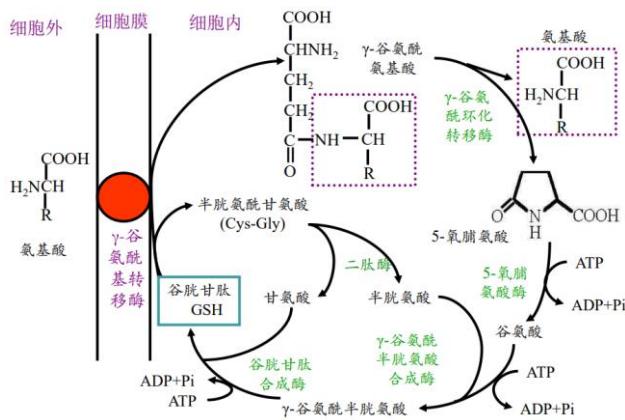


## 二、谷胱甘肽

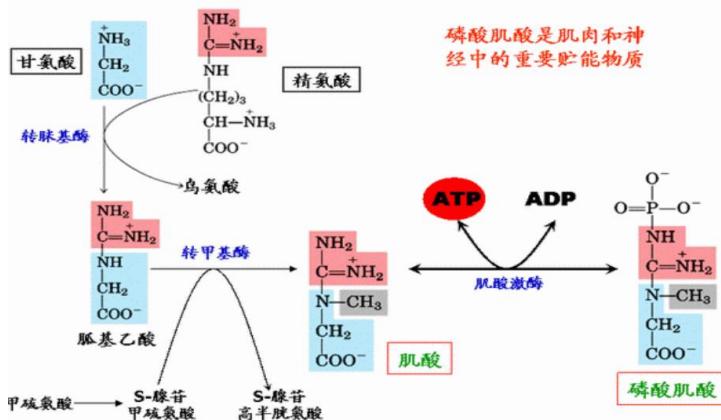
谷胱甘肽保护红细胞不受氧化损伤



谷胱甘肽参与氨基酸的转运（氨基酸吸收）



### 三、肌酸的合成



### 四、血红素和叶绿素的合成

血红素的生物合成：

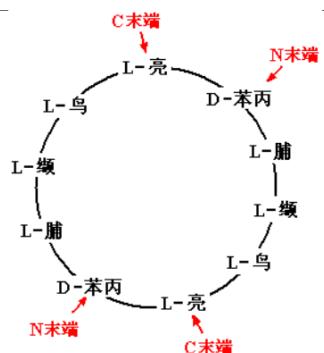
- 合成原料：甘氨酸、琥珀酰 CoA、Fe<sup>2+</sup> 中合成。
  - 合成的组织定位：骨髓的幼红细胞和网织红细胞
  - 合成亚细胞定位：合成的起始和终末阶段均在线粒体内进行，而中间阶段在胞浆内进行。
- 合成过程：见 ppt

**特点：**

- ① 合成的主要部位是骨髓和肝脏的幼红细胞 和网织红细胞，但成熟红细胞不能合成；
- ② 合成的原料简单：琥珀酰 CoA、甘氨酸、 Fe<sup>2+</sup> 等小分子物质；
- ③ 合成过程的起始与最终过程在线粒体，中间过程在胞液。

### 五、短杆菌肽 S 的结构

短杆菌肽 S 是由短芽孢杆菌合成的一种抗生素。它不是通过基因转录和翻译合成的，而是通过酶促合成。短杆菌肽 S 的氨基酸序列是由酶 E I 及 E II 的空间安排和作用特异性决定的。



两个相同的五肽头尾相接成环肽

### Chap 27-1：核酸的降解和核苷酸代谢

食物中的核酸，经肠道酶系降解成各种核苷酸，再在相关酶作用下，分解产生嘌呤、嘧啶、核糖、脱氧核糖和磷酸，然后被吸收。

吸收到体内的嘌呤和嘧啶，大部分被分解，少部分可再利用，合成核苷酸。

人和动物所需的核酸无须直接依赖于食物，只要食物中有足够的磷酸盐、糖和蛋白质，核酸就能在体内正常合成。



核酸降解的一般顺序：

- ① 磷酸二酯酶(核酸酶), 将核酸降解为核苷酸
- ② 磷酸单酯酶(核苷酸酶)将核苷酸降解为核苷和磷酸
- ③ 核苷水解酶或核苷磷酸化酶, 将核苷降解为含氮碱基

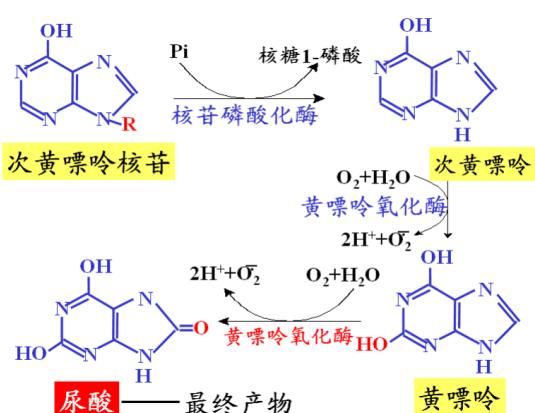
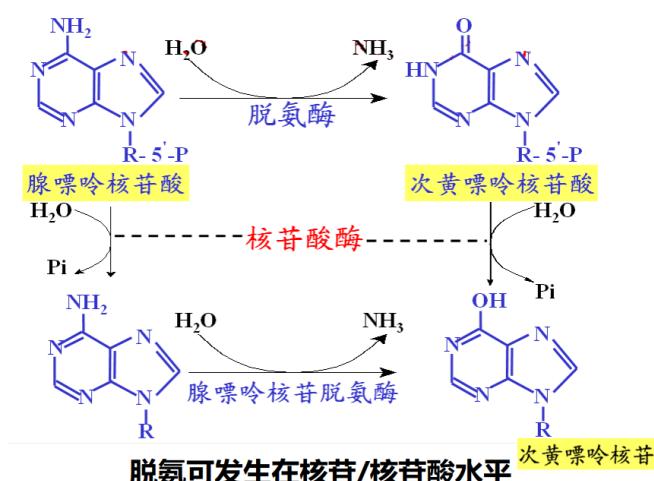
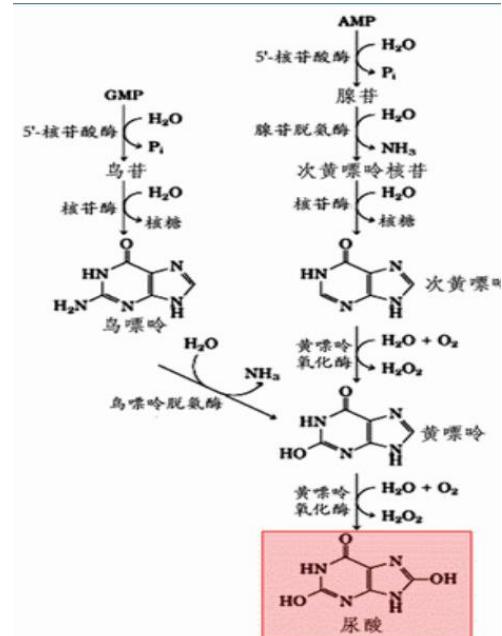


### Chap 27-2：磷酸二酯酶

### Chap 27-3：内切酶

内切酶作用于特异的回文序列，可产生 2 种末端中的其中一种：粘性末端；平头末端  
限制性内切酶：主要降解外源 DNA 具有严格的碱基序列专一性。

## Chap 27-4: 嘌呤分解——尿素



黄嘌呤氧化酶(XO)主要存在于肝,小肠和肾中,能将黄嘌呤氧化为尿酸  
人类和其他灵长类排泄尿酸于尿中,但是大多数的 N 是形成尿素的  
而鸟,爬行动物和昆虫 N 的主要排泄形式是尿酸

尿酸的水溶性较差,因此尿酸过多容易引起结晶而沉积于关节,软组织,软骨及肾等处(结石),导致痛风

痛风多见于成年男性;原因可能是嘌呤代谢酶缺陷

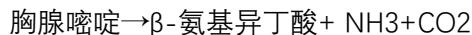
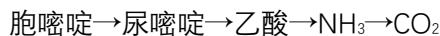
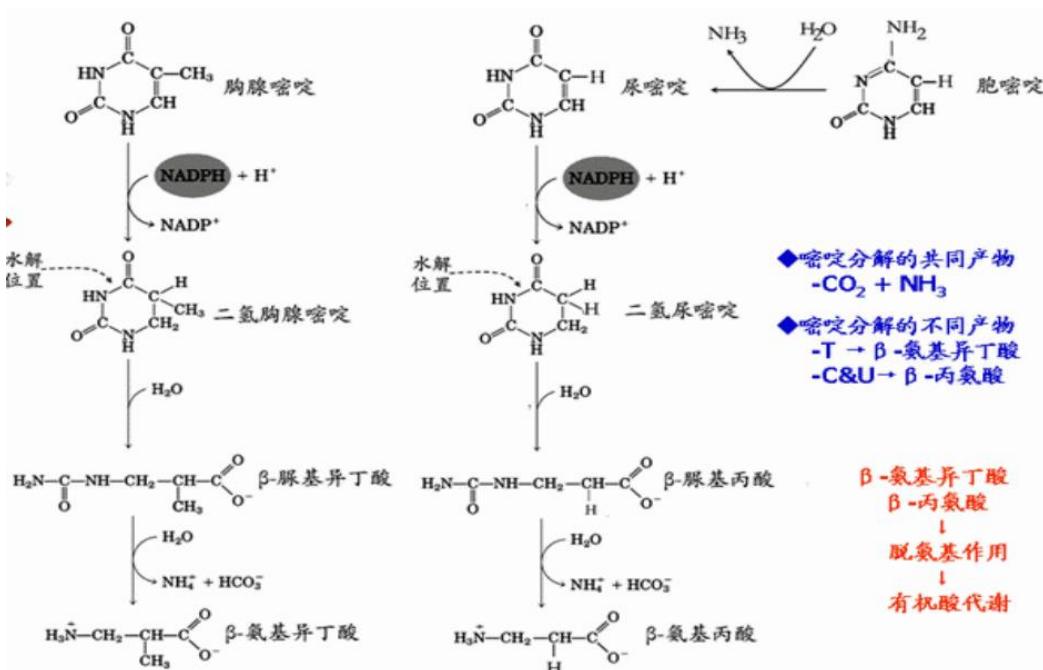
另外,进食高嘌呤饮食,体内核酸大量分解(白血病;恶性肿瘤等)及肾疾病导致尿酸排泄障碍均可导致尿酸升高

**别嘌呤醇**是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂,因此被用于痛风的治疗

### 小结:

- > 腺嘌呤在嘌呤核苷和核苷酸水平上脱氨
- > 鸟嘌呤主要在鸟嘌呤脱氨酶作用下水解脱氨生成黄嘌呤
- > 次黄嘌呤和黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下氧化生成尿酸
- > 别嘌呤醇为结构与次黄嘌呤相似,被黄嘌呤氧化酶作用生成别黄嘌呤,结合酶活性中心的 Mo(IV),减少尿酸生成。

### Chap 27-5: 嘧啶分解代谢



### 嘧啶碱的分解

- > 胞嘧啶在嘧啶、核苷和核苷酸水平上脱氨  
主要在**胞嘧啶脱氨酶**作用下生成尿嘧啶
- > 尿嘧啶和胸腺嘧啶先还原生成二氢嘧啶,再水解脱氨  
**二氢尿嘧啶脱氢酶**、**二氢嘧啶酶**、**脲基丙酸酶**

### 嘧啶与嘌呤代谢的差异:

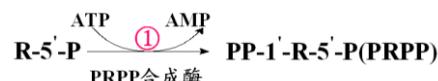
嘧啶核苷酸与嘌呤核苷酸分解代谢最大的不同是嘧啶环的裂解,最后生成**β-氨基酸**

嘧啶碱的降解产物易溶于水，故嘧啶代谢异常的疾病较少

### Chap 27-6: 嘌呤核苷酸的合成

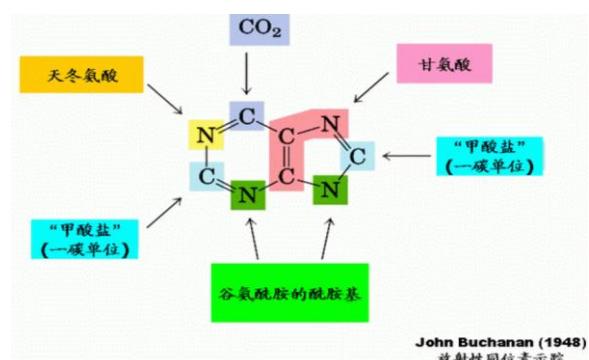
#### 1. 次黄嘌呤核苷酸的从头合成

##### ① 5'-磷酸核糖的活化



5'-磷酸核糖磷酸核糖焦磷酸

##### ② PRPP 合成次黄嘌呤核苷酸 (IMP)



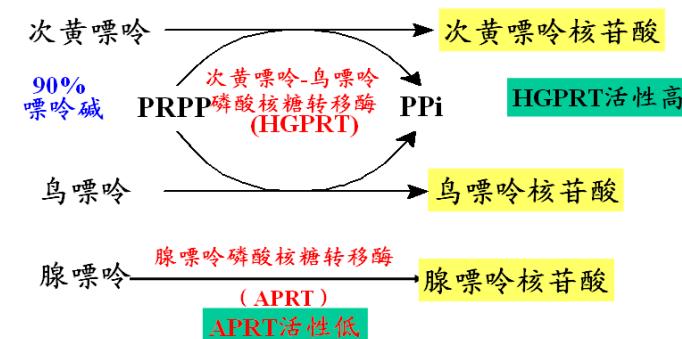
##### ③ IMP → AMP&GMP N1 位置(来自天冬氨酸)插碱基

#### 2. 由嘌呤碱和核苷合成核苷酸的补救途径：脑和骨髓

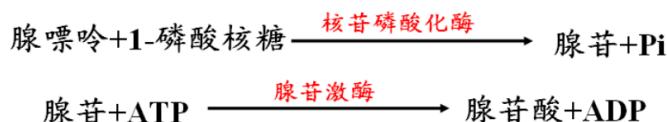
从头合成：通常情况下占 95%

**补救途径：脑和骨髓**

##### ① 嘌呤碱与 PRPP 直接合成嘌呤核苷酸



##### ② 腺嘌呤与 1-磷酸核糖生成腺苷，再生成腺嘌呤核苷酸



#### 生理意义：

节省：减少从头合成时能量和原料的消耗

作为某些器官(脑,骨髓和脾)合成核苷酸的途径

#### 3. 嘌呤核苷酸生物合成的调节

① 嘌呤核苷酸从头合成的调节：主要通过产物的负反馈调节

调节包括：2个长反馈：产物对 PRPP 合成酶和酰胺转移酶的负反馈调节

2个短反馈：AMP 和 GMP 分别对 IMP 向 AMP 和 GMP 的转换的负反馈  
(ATP 促进 IMP 向 GMP 的转化，GTP 促进 IMP 向 AMP 的转化，)

## Chap 27-7：嘧啶核苷酸的合成

### (QaQ)

先合成嘧啶环，然后再与磷酸核糖连接生成嘧啶核苷酸。

#### 1. 尿嘧啶

尿嘧啶核苷酸的合成——6步反应

第一步的酶：氨基甲酰磷酸合成酶 II

#### 两种氨基甲酰磷酸合成酶的比较

	氨基甲酰磷酸合成酶 I (CPS-I)	氨基甲酰磷酸合成酶 II (CPS-II)
分布	线粒体(肝)	胞液(各种细胞)
氮源	氨	谷氨酰胺
变构激活剂	N-乙酰谷氨酸	无
变构抑制剂	无	UMP(哺乳动物)
功能	尿素合成	嘧啶合成

#### 2. 胞嘧啶 UMP→UTP→CTP

U、UM、UMP 都不能氨基化生成相应的胞嘧啶化合物，只能由 UTP 生成 CTP

#### 3. 补救途径（两条途径）

#### 嘧啶补救合成的两条途径

##### ① 磷酸核糖转移酶途径



- 胞嘧啶不能直接与 PRPP 反应

##### ② 尿苷激酶途径



- 胞苷和尿苷都能在尿苷激酶作用下生成

核苷酸

- 因此该途径是重要的

#### 4. 嘧啶核苷酸生物合成的调节

对三个关键酶的负反馈调节

酶 1: CPS-I (UMP)

酶 2: 天冬氨酸氨基甲酰转移酶 (CTP)

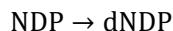
酶 3: CTP 合成酶 (CTP)

#### 5. 烟酰胺核苷酸与嘧啶核苷酸合成的比较

	嘌呤核苷酸	嘧啶核苷酸
相同点	1. 合成原料基本相同 2. 合成部位对高等动物来说主要在肝脏 3. 都有2种合成途径 4. 都是先合成一个与之有关的核苷酸,然后在此基础上进一步合成核苷酸	
不同点	1. 在5'-P-R基础上合成 2. 先合成IMP 3. 在IMP基础上完成AMP和GMP的合成	1. 先合成嘧啶环再与5'-P-R结合 2. 先合成UMP 3. 以UMP为基础,完成CTP, dTMP的合成

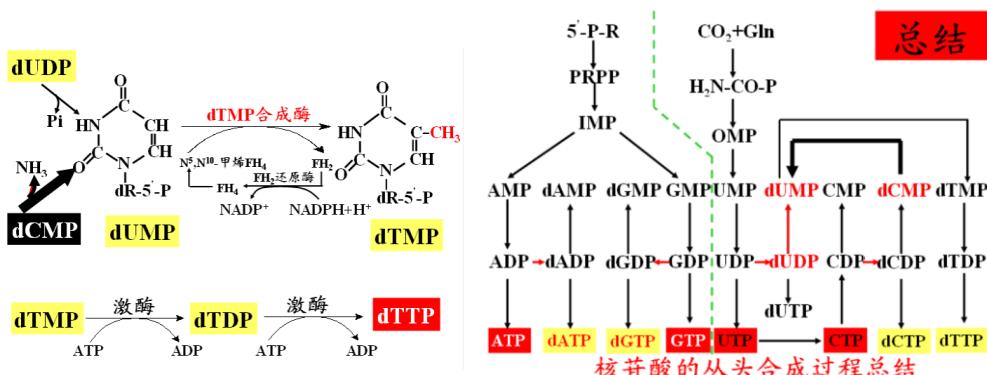
## Chap 27-8: 脱氧核糖核苷酸的合成

### 1. 在核苷二磷酸水平被还原

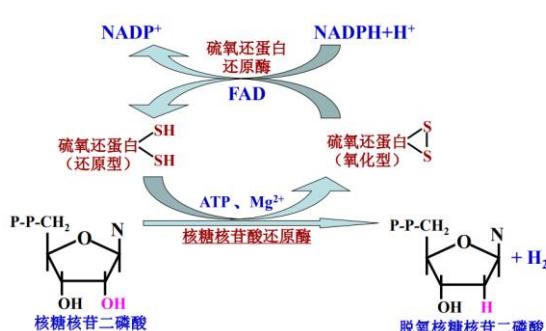


酶: 核糖核苷酸还原酶

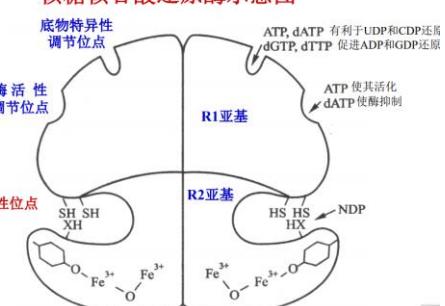
### 2. 胸腺嘧啶核苷的合成



### 3. 脱氧核苷酸的具体生成过程



核糖核苷酸还原酶示意图



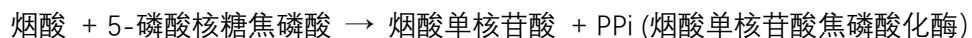
---

## Chap 27-9：药物对核苷酸合成的影响

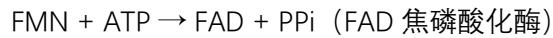
- ① **叶酸类似物** 氨基蝶呤、氨甲基蝶呤等与叶酸结构相似，能与二氢叶酸还原酶发生不可逆结合，阻止 FH4 的生成，从而抑制 FH4 参与的各种一碳单位转移反应。其中氨基蝶呤在临幊上常用于白血病等癌瘤的治疗。
- ② **Gln 的结构类似物** 重氮乙酰丝氨酸、6-重氮-5-氧正亮氨酸，是 Gln 的结构类似物，抑制 Gln 参与的反应
- ③ **羽田杀菌素** 与 Asp 竞争腺苷酸琥珀酸合成酶，阻止 IMP 转化成 AMP。
- ④ **嘧啶类似物** 5-氟尿嘧啶结构与胸腺嘧啶相似，在体内转化为相应的核苷一磷酸及核苷三磷酸后，可阻断 TMP 的合成，或掺入 RNA 分子破坏其结构与功能。是临幊上使用较多的抗癌药。此外，某些改变了核糖结构的核苷类似物，如阿糖胞苷、环胞苷等也是重要的抗癌药。

## Chap 27-10：辅酶核苷酸的生物合成

### 1. 烟酰胺核苷酸的合成



### 2. 黄素核苷酸的合成



### 3. 辅酶 A 的合成

