

生物化学讲义

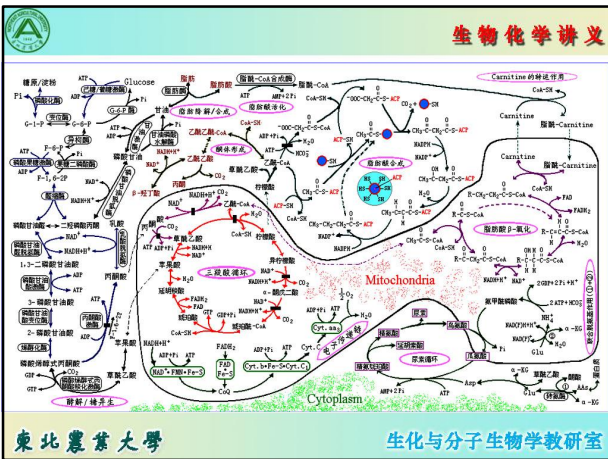
第十一章 代谢调节

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

第一节 代谢途径的相互联系

东北农业大学 生化与分子生物学教研室



生物化学讲义

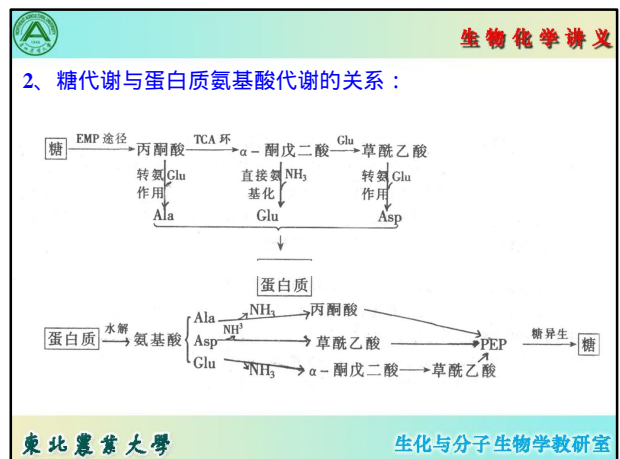
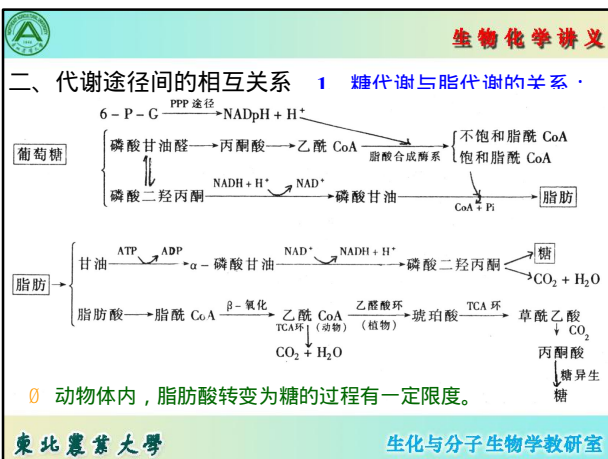
一、代谢途径交叉形成网络

细胞中生物分子成千上万，但它们最终都与几类基本代谢联系，进入一定的代谢途径，从而使物质代谢有条不紊进行。不同的代谢途径又通过交叉点上关键共同中间代谢产物得以沟通，形成经济有效、运转良好的代谢网络。

4大类基本物质代谢：**糖代谢、脂类代谢、蛋白质代谢、核酸代谢**

3个最关键的中间代谢物：**G-6-P、丙酮酸、乙酰辅酶A**

东北农业大学 生化与分子生物学教研室



生物化学讲义

3、脂类代谢与蛋白质氨基酸代谢的关系：

脂类分解过程中产生较多的能量，可作为体内贮藏能量的物质。

脂类分子中的甘油 → 丙酮酸

脂肪酸 $\xrightarrow{\beta\text{-氧化}}$ 乙酰辅酶A

乙酰辅酶A $\xrightarrow{\text{TCA循环}}$ 草酰乙酸 $\xrightarrow{\alpha\text{-酮戊二酸}}$ 氨基酸

乙酰辅酶A $\xrightarrow{\text{乙酰辅酶A}}$ 脂肪酸 \rightarrow 脂肪

甘油 \rightarrow 丙酮酸 \rightarrow 乙酰辅酶A \rightarrow 丙二酰辅酶A

蛋白质 \rightarrow 生酮氨基酸 \rightarrow 乙酰辅酶A \rightarrow 脂肪酸 \rightarrow 脂肪

蛋白质 \rightarrow 生糖氨基酸 \rightarrow 丙酮酸 \rightarrow 甘油 \rightarrow 脂肪

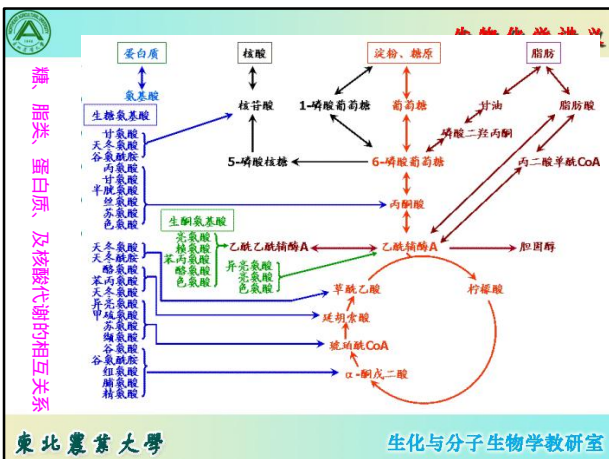
东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

4、核酸代谢与糖、脂肪及蛋白质代谢的相互联系：

- 核酸(DNA、RNA)是细胞重要的遗传物质,控制着蛋白质的合成(mRNA、tRNA、rRNA)影响细胞的成分和代谢类型;
- 核酸本身也受到其他物质,特别是蛋白质的作用与控制:
 - 嘌呤:嘌呤环的合成需要 Gly, Asp, Gln
 - 核酸的合成需要酶及多种蛋白质因子.
- 各类物质的代谢都离不开具有高能磷酸键的各种核苷酸:
 - ATP是能量和磷酸基的供体,广泛参与各种代谢;
 - UTP参与多糖合成;
 - CTP参与磷脂的合成;
 - GTP参与蛋白质的合成和糖异生作用.
- 许多重要的辅酶含核苷酸,如 CoA、NAD、NADP、FAD是腺嘌呤核苷酸衍生物.

东北农业大学 生化与分子生物学教研室



生物化学讲义

第二节 代谢调节

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

一、代谢调节的四级水平

在漫长的生物进化历程中,机体的结构、代谢和生理功能越来越复杂,代谢调节机制也随之更为复杂.生物体内的代谢调节,在四个不同水平上进行.

- 神经水平
- 激素水平
- 细胞水平
- 酶水平

多细胞整体水平调节

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

二、细胞区域化调节

1 细胞有着精细的结构

真核细胞质膜内有着很多结构复杂的内膜系统和细胞器.各类代谢反应的酶定位于不同的细胞区域中,使各代谢在空间上彼此隔开,互不干扰.

细胞核: DNA复制、RNA合成(转录)及加工

细胞溶胶: EMP、PPP、糖异生、糖原合成、脂肪酸从头合成、氨基酸和核苷酸合成、核糖体上蛋白质合成、**尿素循环**

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

线粒体：丙酮酸氧化脱羧；TCA；脂肪酸 β -氧化；呼吸链；氧化磷酸化；尿素循环；氨基酸分解代谢；少量DNA、RNA、蛋白质的合成；脂肪酸碳链延长

内质网：分泌型蛋白和跨膜蛋白合成、加工（**粗面内质网**）；磷脂、糖脂、胆固醇的合成；脂肪酸碳链延长（**光面内质网**）

高尔基体：对细胞合成物或吸收物加工、浓缩、包装和运输的功能，参与细胞分泌和吸收过程。

溶酶体：含有各种水解酶类，主要功能是消化、吸收、防御以及吞噬作用和细胞自溶作用。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

2、细胞内不同区域各种代谢物浓度不均一

绝大多数代谢物不能自由通过细胞膜，必需由膜上专门的运输系统才能从膜一侧转移到另一侧。膜上物质通道及膜运输系统的调节，使各代谢在可调控下又能互相沟通。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

三、酶水平调节

- u **酶含量的调节**：改变酶的含量是通过调节其合成速度和降解速度来实现的。（**基因表达调控**）
- u **酶活性的调节**：通过改变酶的构象或结构
 - o 酶的别构效应——酶活性的前馈和反馈调节
 - o 同工酶反馈抑制
 - o 共价修饰和级联放大机制
 - o 辅因子对酶活性的调节
 - o 酶原激活

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

1、酶的别构效应——前馈（feedforward）和反馈（feedback）

前馈：正前馈（前馈激活）、负前馈（前馈抑制）
反馈：正反馈（反馈激活）、负反馈（反馈抑制）

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

- o 限速步骤和标兵酶

限速步骤：在代谢过程的一系列反应中，如果其中一个反应进行得慢，便成为整个过程的限速步骤。

标兵酶：催化限速步骤的酶。标兵酶是一种调节酶，通常也是别构酶。
- o 反馈抑制

反馈抑制：指在系列反应中对反应序列前头的标兵酶发生的抑制作用，从而调节了整个系列反应速度。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

反馈抑制的种类：

单价反馈抑制：指一个单一代谢途径的末端产物对催化关键步骤的酶活性，通常是第一步反应酶活性的抑制作用。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

二价反馈抑制：在分支代谢途径中，催化共同途径第一步反应的酶活性可以被两个或两个以上的末端产物抑制的现象。

① 顺序反馈抑制

② 协同反馈抑制

③ 积累反馈抑制

④ 同工酶反馈抑制

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

顺序反馈抑制

积累反馈抑制

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

前馈激活

在一反应系列中，前面的代谢物可对后面的酶起激活作用。

G-6-P对糖原合酶的前馈激活

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

2. 共价修饰与级联放大机制

许多酶翻译后都要进行共价修饰。生理意义广泛，反应灵敏，加之它们常受激素甚至神经的指令，导致级联式放大反应。

共价修饰的类型：

- U 磷酸化 / 去磷酸化
- U 乙酰化 / 去乙酰化
- U 腺苷酰化 / 去腺苷酰化
- U 尿苷酰化 / 去尿苷酰化
- U 甲基化 / 去甲基化
- U 氧化 (S-S) / 还原 (2SH)

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

糖原磷酸化酶的共价修饰：

磷酸化反应具有高度放大效应，1个活化的激酶能在很短时间催化数百个靶蛋白的磷酸化，新被激活的激酶又能催化下一个激酶，由此引起级联放大反应，信号呈指数级递增，迅速达到生理效果。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

级联系统调控示意图

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

这种激活是由于机体受环境刺激后，激素分泌作用于其靶细胞膜的特异受体，经级联放大作用，使微弱的原始信号（肾上腺素浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-10}M$ ）引起强烈的效应（产生的葡萄糖达 $5 mM$ ），整个过程大约放大了 **8个数量级**。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

3、辅因子对酶活性的调节

- 0 能荷对代谢的调节
 - ATP、ADP和磷酸盐不仅参与产能和需能反应，还是许多重要调节酶的变构效应物。
- 0 $[NADH]/[NAD^+]$ 比对代谢的调节
- 0 金属离子浓度的调节

4、酶原激活

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

第三节 基因表达的调节

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

一、原核生物基因表达的调节

1961年 Monod 和 Jacob 提出了 **操纵子学说**，该学说很好地说明了原核生物基因表达的调节机制，并为许多实验证实，现已普遍接受，1965年获诺贝尔奖。

操纵子 (operon)：在细菌基因组中，编码一组在功能上相关的蛋白质的几个 **结构基因**，与共同的控制位点（**启动子**和 **操纵基因**）组成一个基因表达的协同单位。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

1 乳糖操纵子

乳糖操纵子编码一组与大肠杆菌乳糖代谢相关的酶类。

乳糖操纵子的结构

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

- lac Z**：-半乳糖苷酶基因
- lac Y**：-半乳糖苷透性酶基因
- lac A**：-半乳糖苷乙酰基转移酶基因
- lac O**：不编码任何蛋白质，是调节基因 **lac I** 所编码的阻遏蛋白的结合位点。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

乳糖操纵子的负调控

当无诱导物时，调节基因转录和翻译出乳糖阻遏蛋白，它对操纵基因上特殊序列核苷酸的碱基有很强的亲和力，故紧密结合，使结构基因的表达受到抑制。

Without inducer

DNA: lacI, P, O, lacZ, lacY, lacA

mRNA: lacI, lacZ, lacY, lacA

Repressor monomer

Repressor tetramer

No transcription

诱导物：通常是结构基因编码蛋白（酶）催化反应的底物或底物类似物。乳糖、IPTG（异丙基硫代半乳糖苷）

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

当有诱导物存在时，诱导物与阻遏蛋白结合，使阻遏蛋白变构失活，不能与操纵基因结合而使结构基因转录。

With inducer

DNA: lacI, P, O, lacZ, lacY, lacA

mRNA: lacI, lacZ, lacY, lacA

Repressor monomer

Repressor tetramer

Inducer

Transcription

Translation

β -galactosidase

Permease

Transacetylase

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

乳糖操纵子的正调控（降解物阻遏）

当细菌在含有乳糖和葡萄糖的培养基中生长时，通常优先利用葡萄糖，而不利用乳糖。只有在葡萄糖耗尽后，才在乳糖诱导下开始合成 β -半乳糖苷酶，细菌才能利用乳糖。

葡萄糖降解物与cAMP的关系

ATP $\xrightarrow{\text{腺苷酸环化酶}}$ cAMP $\xrightarrow{\text{磷酸二酯酶}}$ 5'-AMP

葡萄糖 $\xrightarrow{\text{抑制}}$ 腺苷酸环化酶

分解代谢产物 $\xrightarrow{\text{激活}}$ 腺苷酸环化酶

cAMP是*E. coli*“饥饿”的信号。调节基因的产物CAP（降解物基因活化蛋白）能与之结合并被活化，cAMP-CAP作用于操纵子的启动子的一部位，促进转录的进行。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

CRP基因: R, T

CRP结合部位

RNA聚合酶

结构基因: LacZ, LacY, LacA, T

mRNA: mRNA Z, mRNA Y, mRNA A

基因表达

CRP $\xrightarrow{\text{降低cAMP浓度}}$ cAMP-CRP

降低cAMP浓度使CAP呈失活状态

葡萄糖降解物

CRP（环腺苷酸受体蛋白）= CAP（降解物基因活化蛋白）

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

上述降解物阻遏调控与阻遏蛋白引起的负调控不同，它在酶合成中主要起促进作用，所以是一种正调控。

受降解物阻遏的酶类包括代谢乳糖、半乳糖、阿拉伯糖及麦芽糖等的操纵子。

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

2 色氨酸操纵子

色氨酸操纵子的结构

DNA: trpE, trpD, trpC, trpB, trpA

Control sites

mRNA

Leader mRNA

Attenuator

Anthranilate synthase component I

Anthranilate synthase component II

Tryptophan synthase β subunit

Tryptophan synthase α subunit

Anthranilate synthase (CoI, CoII)

N-(5-Phosphoribosyl)-anthranilate isomerase

Indole-3-glycerol phosphate synthase

Tryptophan synthase (trpA)

Indole-3-glycerol phosphate

L-Tryptophan

Glyceroldehyde-3-P

Chorismate \rightarrow Anthranilate \rightarrow N-(5-Phosphoribosyl)-anthranilate \rightarrow Indole-3-glycerol phosphate \rightarrow L-Tryptophan

Glutamine + Pyruvate \rightarrow Chorismate

PRPP \rightarrow N-(5-Phosphoribosyl)-anthranilate

Enol-1-carboxyphenylamino-L-deoxyribulose phosphate

东北农业大学 生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

U 色氨酸操纵子的阻遏作用

一般情况下，阻遏蛋白没有活性，不影响后续结构基因的转录。

当细胞内有过量色氨酸存在时，色氨酸作为**辅阻遏物**与阻遏蛋白结合，阻遏蛋白被活化，作用于操纵基因，阻止转录的进行。

图 16-27 TrpR 被 Trp 激活后可阻遏 *trp* 操纵子的转录
(仿 B.Lewin: GENES IV, 1990, Fig. 13.16)

东北农业大学生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

U 色氨酸操纵子的衰减作用

除了阻遏物-操纵基因的调节外，Trp操纵子还存在另一种**转录水平上**调节基因表达的**衰减作用 (attenuation)**。

衰减子 (attenuator)：位于结构基因上游前导区调节基因表达的功能单位，前导区转录的前导mRNA通过构象变化终止或减弱转录。

阻遏和衰减机制虽然都是在转录水平上进行调节，但作用机制完全不同。**阻遏作用控制转录的起始，衰减作用控制转录起始后是否继续下去。**因此，衰减作用是更为精细的调节。

东北农业大学生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

色氨酸操纵子mRNA的5'端有**162个核苷酸的前导序列 (trpL)**，包含**4个彼此互补的区域**，可形成特殊的茎环结构，实质是一种位于结构基因上游前导区的终止子。

该前导序列还能翻译成一个**14肽 (前导肽)**，其中第**10、11位都是 Trp**。

东北农业大学生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

当**细胞内有充足的色氨酸存在时**，前导肽顺利合成，核糖体占据1和2，使3和4形成发夹结构，转录被终止。

东北农业大学生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

当**细胞内色氨酸供应不足时**，则前导肽翻译至Trp密码子 (UGG) 处停止，核糖体占据1的位置，2与3配对，终止信号不能形成，转录继续进行。

东北农业大学生化与分子生物学教研室

生物化学讲义

除Trp外，Phe、Thr、Leu、Ile、Val、His的有关基因组中都存在衰减子的调节位点，其mRNA前端有一段前导RNA，可编码一小肽，能在翻译水平上抑制基因的转录，对遗传信息的表达起着阻止或衰减的作用。

Operon	Amino acid Sequence
<i>his</i>	Met - Thr - Arg - Val - Gln - Phe - His - His - His - His - His - His - Phe - Asp
<i>trp</i>	Met - Thr - Ala - Leu - Leu - Arg - Trp - Trp - Ser - Leu - Val - Val - Met - Ser - Val - Val - Met - Trp - Trp - Trp - Phe - Cys - Cys - Met - Leu - Gln - Arg - Gln - Lys - Ala
<i>leu</i>	Met - Leu - His - Ile - Val - Arg - Phe - Thr - Gln - Leu - Leu - Leu - Leu - Asn - Ala - Phe - Ile - Val - Arg - Gln - Arg - Phe - Val - Gln - Cys - Ile - Gln - His
<i>pheA</i>	Met - Lys - His - Ile - Phe - Phe - Phe - Phe - Met - Phe - Phe - Phe - Thr - Phe - Phe
<i>trp</i>	Met - Lys - Arg - Trp - Ser - Phe - Thr - Thr - Thr - Thr - Thr - Thr - Thr - Thr - Thr - Gln - Asn - Gln - Ala - Gln
<i>trp</i>	Met - Lys - Ala - Ile - Phe - Val - Leu - Lys - Gln - Trp - Trp - Arg - Thr - Ser

东北农业大学生化与分子生物学教研室

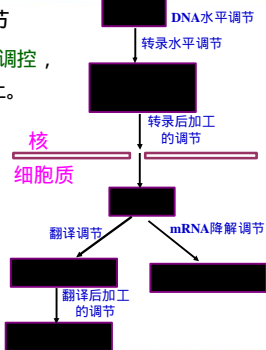


二、真核生物基因表达的调节

真核生物的基因调控主要是正调控，而且这些调控发生在不同的水平上。

真核基因表达调控的五个水平：

- U 转录前水平调节
- U 转录水平调节
- U 转录后水平的调节
- U 翻译水平调节
- U 翻译后水平的调节



一、名词解释

标兵酶、反馈抑制、单价反馈抑制/二价反馈抑制、顺序反馈抑制、协同反馈抑制、累计反馈抑制、同工酶反馈抑制、操纵子、衰减子

二、简答

1. 简述糖代谢与脂类代谢的相互关系？
2. 简述糖代谢与蛋白质代谢的相互关系？
3. 简述蛋白质代谢与脂类代谢的相互关系？
4. 以乳糖操纵子为例说明酶诱导合成的调控过程。
5. 以色氨酸操纵子为例说明衰减作用的机理。