

Lec1-4

生导复习 Lec 1 Virus

virus 是什么? 一个有传染性的, protein 外衣包含着 gene 的 particle
△ virus 不算 cell; 在宿主外无法复制

Smallpox 天花, DNA virus, 用 vaccination 于 1980 清除

HPV 宫颈癌 virus, DNA, > 100 type

COVID 19: RNA Virus (mRNA), 2023 mRNA vaccine: Nobel

HIV: RNA virus, 复制时: RNA 逆转录 DNA 链, 然后整合进宿主 cell 染色体 DNA 中

Influenza: RNA virus, 不稳定

Lec2 Material Basis of life

Life 中的 Elements:

O > C > H > N, 共占 96.3%; 剩余 4% 绝大部分为 Ca, P, K, S

碘: ⇒ 甲状腺激素, 缺 I: IDD, 甲状腺肿

过量 I: 甲亢

化学键: 共价 & 离子

弱的键 (Bonds):

氢键:

范德华力

作溶剂: 灵活

粘附行为 (氢键) → 如植物: 水分上传

可调节温度 (比热容)

冻结时膨胀 (且冰浮水面上)

★ 水的 4 大 property 以促成生命

Carbon: 碳基

聚合反应: 合成: 一个脱-OH 一个脱-H (脱氢) 半乳
 碳水化合物: } 单糖: ① 醛糖, -CHO 核糖/果糖/葡萄糖
 大分子 } 二糖: ② 酮糖, -CO- 果糖
 糖: 麦芽糖 (葡 $\times$ 2); 蔗糖 (葡-OH, 果-OH)
 淀粉, 糖原, 纤维素
 还有蛋白质 & 核酸

脂质: 大分子, 大多疏水 因为是烃

① Fats: 由甘油与脂肪酸构成 $\Rightarrow$ 酯化后: 甘油三酯 (脂肪)

饱和与否: 是否全为单键 (C-C)

氢化: 不饱和 $\rightarrow$ 饱和

Fat 可存 energy & 保暖

② 磷脂: 尾疏水, 头亲水 $\Rightarrow$ 磷脂双分子层 (低)

③ 胆固醇: 以4种环为标识。胆固醇是其一种, LDL: bad!
 高 $\rightarrow$ HDL: Good!

Lec3: Protein & Nucleic Acids

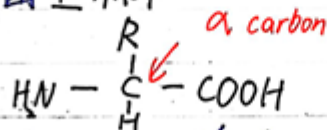
Protein: 单位: amino acid 脱水缩合 $\leftrightarrow$ 水解: 肽键

Protein Structure: 一~四级结构

侧链 & 结构 决定蛋白质功能

Amino Acid: 1 氨基 1 羧基 -NH₂ & -COOH

在侧链 R 基团上不同:



Δ 所有已知生物均用左旋 Amino Acid 用于蛋白质合成

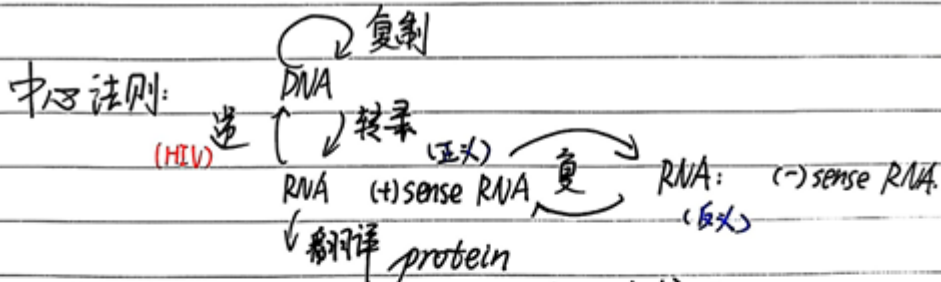
因R不同, 有的Amino Acid 疏水/亲水/带电 (+/-)

脱水缩合: 方向: $N \rightarrow C$, 肽键一个个合成, 一个新加入的 amino acid 给 $-OH$, 大肽链给 $-NH_2$ 上的 $-H$
水解方向便由蛋白酶性质决定

四级结构

- 一: Amino Acid Chain 范德华力
- 二: 多肽主链原子间形成氢键 α 螺旋 / 折叠 氢/离子/二硫键 (共价键)
- 三: 侧链相互作用形成稳定三维结构
- 四: 两个或更多肽链结合 $\Rightarrow$ 有功能

镰状 C 贫血症: Glu 被 Val 氨基酸代替
Protein function: 酶, 细胞骨架, 受体蛋白



cell核中转录, $DNA \rightarrow mRNA$, 出核后核糖体 $mRNA \rightarrow protein$

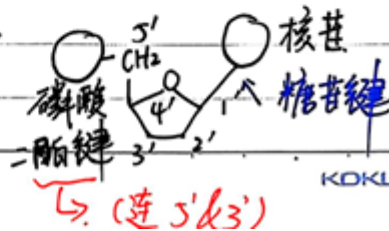
Δ : DNA & RNA 均为右旋

核酸: 多聚核苷酸, 一个核苷酸: 碱基 + 五碳糖 + 磷酸基团
2' 碳上有/无 O: 核/脱氧核糖, RNA/DNA

CAGT/U 胞腺鸟胸/尿

$[A]=[T]$, $[G]=[C]$, 用氢键相连 ($A=T$, $G=C$)

DNA 合成方向 $5' \rightarrow 3'$



KOKUYO

DNA: double helix; RNA 单链: 在 form 上更多变
RNA 在碱性溶液中水解, $A=U$, $G=C$

Lec 4 Cell

Basic features: 膜/质膜、质、染色体、核糖体

原核 c: 无 c 核, DNA: 类核 (unbounded region)
无具膜 c 器

真核 c: DNA 由 c 核膜 bound、有膜结合 c 器

■ 细胞核

细胞合理里面储存着**绝大部分**的DNA和基因（换言之，**部分不在细胞核里面**）。细胞核将其从细胞质中分离出来。核膜是两层的膜：两个脂质层。核膜上有孔，管制着分子进出细胞核。

■ 染色体

在细胞核中，DNA组织为离散的单元，叫做染色体。每一个染色体由一个DNA分子与蛋白质组成。染色体与染色质是同一物质在细胞分裂过程中所呈现的形态。染色质在形态上是一种细长的丝状物，在高度的螺旋作用下形成染色体。核仁位于细胞核内，是核糖体RNA（rRNA）合成的场所。

■ 核糖体

由核糖体rRNA和蛋白质组成，在两个场所承担着蛋白质合成的任务：一个是在细胞质（在这里负责合成的核糖体称为free ribosome）；在内质网或核膜的外侧（附着型核糖体）。

■ 内膜系统

内膜系统管理着蛋白质的运输和细胞内的代谢功能。内膜系统由核膜、内质网、高尔基体、溶酶体、细胞膜组成。这些膜结构要么是连续的（continuous）或者是通过囊泡连接的。

■ 内质网

内质网的膜结构占据了真核细胞里面膜结构的一半即以上。与核膜相连。分为光面和粗面内质网：

光面：合成脂质；代谢碳水化合物；肝脏细胞中，光面内质网具有解毒作用；储存钙离子

粗面：与核糖体一起合成糖蛋白；转运囊泡，囊泡包裹的是合成的分泌蛋白；是细胞的膜工厂，因为是磷脂合成的重要场所。

■ 高尔基体

是囊泡的收发中心，接受粗面内质网的蛋白质，进行加工，然后分类并打包近囊泡。

■ 溶酶体

包含水解酶，可以分解微小的分子。水解酶在溶酶体的酸性环境中工作是最好的。溶酶体也可以利用酶回收利用细胞自己的细胞器。

■ 线粒体

几乎所有的真核细胞都有。有着光滑的外膜和折叠成嵴的内膜。内膜折叠式为了给合成ATP的酶提供更大的表面空间。

内共生学说：线粒体和细菌很像：由两个膜包裹，有自己的free核糖体和环形的DNA分子，它的生长的复制相对来说在细胞中算是独立的。学说认为古老的真核细胞可能吞并了一个需氧型原核细胞。

■ 细胞骨架

组织着细胞的结构和活动，固定了许多的细胞器。由三种分子结构组成：微管、微丝和中间丝。

■ 细胞膜

磷脂是细胞膜中最多的脂质。磷脂有亲水和疏水基团。流动镶嵌模型（The fluid mosaic model）认为细胞膜是一种流动的结构，其中嵌入了各种蛋白质，形成了“镶嵌”的图案。脂质在细胞膜的两层范围内可以流动，而绝大部分的脂质、部分的蛋白质，都是侧向移动的。（实验：老鼠和人类细胞膜融合，两种荧光标记的膜蛋白融合）

含有更多不饱和脂肪酸的膜流动性更好。这也就是为什么胆固醇作为一种饱和脂肪酸会降低膜的流动性。

同时膜还有方向性。细胞膜具有明确的内侧和外侧，其蛋白质、脂质和相关糖类的分布是不对称的（asymmetrical distribution）。例如：人类的血型A、B、AB和O反映了红细胞膜上糖蛋白和糖脂的糖类成分的差异。

蛋白质决定了细胞膜的大部分特定功能。

- **膜周边蛋白（Peripheral proteins）**：这些蛋白质附着在细胞膜的表面，通常通过非共价键与膜表面的脂质或膜内在蛋白相互作用。它们主要参与细胞识别、信号传导和物质运输等功能。
- **膜内在蛋白（Integral proteins）**：这些蛋白质穿透细胞膜的疏水核心，通常是跨膜蛋白（transmembrane proteins）。它们可以完全或部分嵌入磷脂双分子层中，具有多种功能，如作为通道、载体、受体或酶等。

细胞必须与其周围环境进行物质交换。

- **细胞膜的选择性通透性**：细胞膜具有选择性通透性，能够控制物质的进出。这种选择性通透性使得细胞能够维持内部环境的稳定，同时允许必要的物质进出。
- **疏水分子的快速通过**：疏水分子（如二氧化碳（CO₂）和氧气（O₂））可以溶解在磷脂双分子层中，并迅速通过细胞膜。这是因为它们与脂质的疏水核心具有相似的化学性质，能够自由扩散。
- **亲水分子和极性分子的难以通过**：亲水分子（如水（H₂O））和极性分子（如离子）不容易通过细胞膜。这是因为它们与脂质双分子层的疏水核心不相容，无法自由扩散。
- **运输蛋白的作用**：运输蛋白允许亲水物质通过细胞膜。这些蛋白质包括通道蛋白（channel proteins），它们形成通道，允许特定的离子和小分子通过；以及载体蛋白（carrier proteins），它们通过结合和转运机制帮助物质通过膜。

总结：细胞膜有流动性、方向性、选择透过性

- 被动运输

再不需要能量的情况下，物质扩散穿过膜的现象。在动态平衡中，两方各自穿透到另一方的速度相当。

- 协助扩散

通道蛋白提供通道，允许特定的分子或例子穿过膜。例子通道可开可关，而转运蛋白通过结构上的改变来转运物质（不像通道）。

- 主动运输

花费能量将物质逆浓度差运输至细胞内。由膜中特定的蛋白执行。例如钠钾泵就是。

Lec5-新陈代谢

热力学第一定律：能量是守恒的，能进行转移，但是不能凭空出现或消失。第二定律：能量转移导致熵增。代谢指的是有机生命体的化学反应的总和。代谢通路从一个分子开始然后以一个产物结尾，每一步都需要特定的酶来进行催化。分解代谢产生能量，而合成代谢消耗能量。

每一个化学反应都需要先吸收能量，然后到达阈值之后再释放能量。而吸收从而到达阈值能的能量称为活化能。吉布斯自由能（Gibbs free energy）是热力学中一个重要的概念，它是一个系统的能量状态的度量，可以用来预测化学反应或物理变化的方向。吉布斯自由能的符号是 G 。

ΔG 的值可以告诉我们一个过程是否是自发的：

- 如果 $\Delta G < 0$ ，则过程是自发的，即系统会自然地向吉布斯自由能较低的状态变化。而且这是一个放能反应。
- 如果 $\Delta G > 0$ ，则过程是非自发的，即系统不会自然地向吉布斯自由能较高的状态变化，需要外部能量的输入。而且这是一个吸能反应。

酶可以降低反应的活化能，并不会改变吉布斯自由能或者是 ΔG 。工作原理为：酶和反应的底物结合，形成酶-底物复合体，然后结合处的活性位点会结合所有的底物并转化为新产物。酶催化具有高特异性。

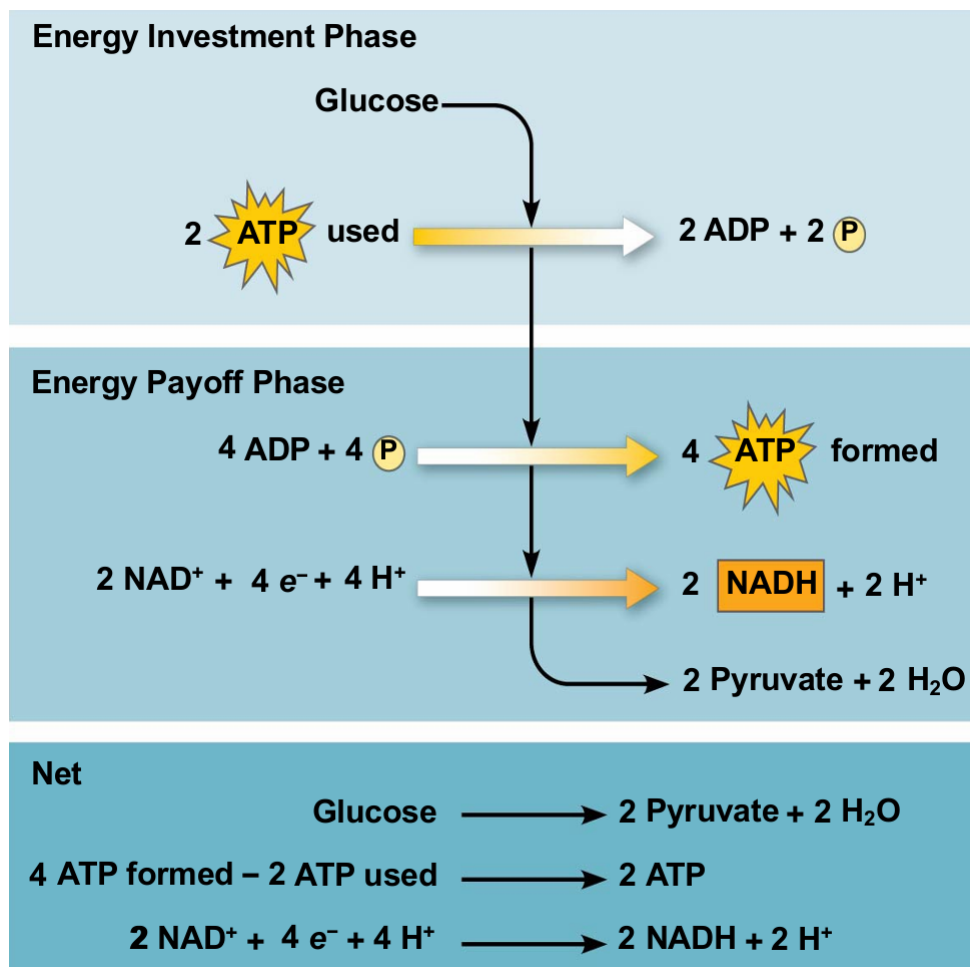
温度和PH都会导致酶的活性的改变。同样，各自的酶有各自的最优温度和PH。对于呼吸反应的酶储存在线粒体中。三磷酸腺苷ATP是能量货币，水解之后产生ADP二磷酸腺苷，并释放能量。

大自然中的碳循环：植物光合作用下吸收水和二氧化碳，储存能量和释放氧气；然后线粒体会消耗氧气释放能量，并释放水和二氧化碳。

- 细胞呼吸

两步：第一步是糖酵解，将一个葡萄糖分子分解为两个丙酮酸分子，产生ATP，该过程不需要氧气；第二步是丙酮酸氧化，柠檬酸循环和氧化磷酸化，需要氧气。

糖酵解中葡萄糖转化为两个丙酮酸，发生在细胞质中，有两个主要的阶段：Energy investment phase and energy payoff phase。不需要氧气。如下：



丙酮酸氧化：在有氧气的情况下，丙酮酸进入线粒体，完成葡萄糖的氧化过程。在柠檬酸循环开始之前，丙酮酸必须被转化为乙酰辅酶A（Acetyl CoA），它将糖酵解与柠檬酸循环联系起来。

柠檬酸循环，也称为克雷布斯循环，完成了丙酮酸到二氧化碳的分解过程。在每一圈循环中，该循环氧化来自丙酮酸的有机燃料（乙酰辅酶A，在即将进入循环的时候，CoA酶会离开），产生1个ATP、3个NADH和1个FADH₂。

氧化磷酸化：NADH和FADH₂将电子传递给电子传递链，电子传递链通过氧化磷酸化为ATP合成提供动力。电子传递链使电子势能转变为质子跨膜运动，将质子从线粒体基质泵入线粒体内膜中。质子跨膜运动，产生电位差。质子通过ATP合成酶回返线粒体基质，伴随ATP生成，这一过程又称化学渗透。2H⁺ + 2e⁻ + 1/2 O₂ = H₂O。电子传递链不直接产生ATP。

质子流入线粒体基质的过程称为化学渗透：圆柱状蛋白质复合物嵌入膜内，充当分子马达，当质子流经过其内部时可推动马达顺时针转动；转轴与分子马达和催化蛋白质相连，可与分子马达一道转动并激活催化蛋白质。催化蛋白质位于基质一侧，可将无机磷酸根连接到ADP上生成ATP。

发酵与细胞呼吸的对比

- **发酵：**
 - **利用糖酵解**（净产生2个ATP）来氧化葡萄糖。
 - **氧化NADH的机制：**发酵过程中，一个有机分子（丙酮酸或乙醛）作为最终的电子受体。
 - **每分子葡萄糖产生2个ATP。**
- **细胞呼吸：**
 - **利用糖酵解**（净产生2个ATP）来氧化葡萄糖。
 - **氧化NADH的机制：**细胞呼吸过程中，电子被转移到电子传递链。
 - **每分子葡萄糖产生30个ATP。**

代谢的多样性

- **糖酵解：**接受多种碳水化合物。
- **蛋白质：**必须被消化成氨基酸；氨基可以进入糖酵解或柠檬酸循环。
- **脂肪：**被消化成甘油（进入糖酵解）和脂肪酸（进入乙酰辅酶A）。
- **脂肪的能量产出：**1克脂肪可以产生的ATP比1克碳水化合物多出两倍以上。

Lec6-细胞周期

细胞复制最重要的是将DNA传给下一代的细胞。细菌中的二分裂是无丝分裂。染色体复制，然后两个子染色体分开，然后细胞膜内陷，细胞分成两个。

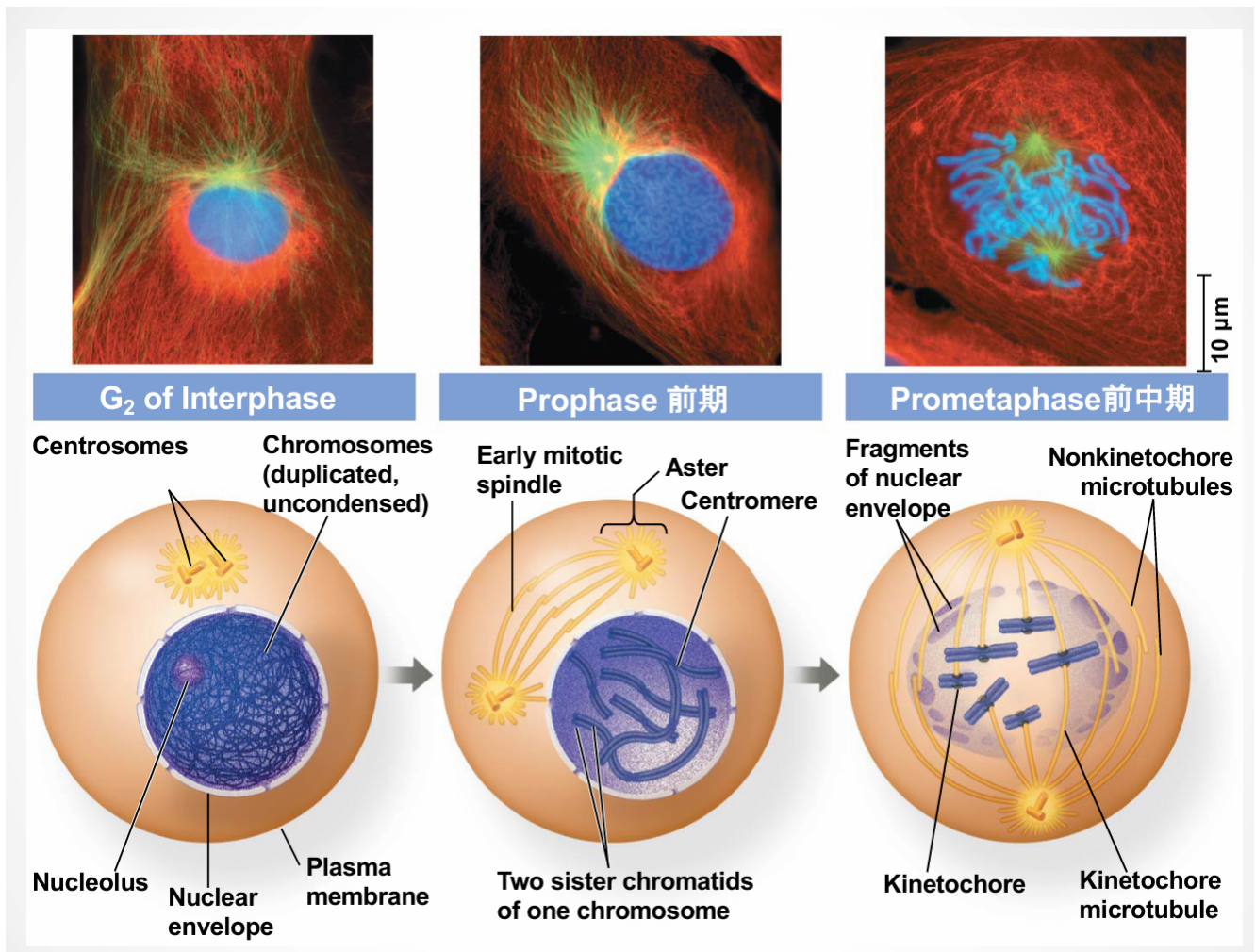
真核细胞的复制：首先在开始前，DNA将会复制一份出来，并且染色体凝聚。复制过后的染色体，每一个都有姐妹染色单体，通过着丝粒相连。在分裂期间，两个姐妹染色单体分离然后移向两极，分开之后的姐妹染色单体又能被称为染色体了。上述便是有丝分裂的过程。

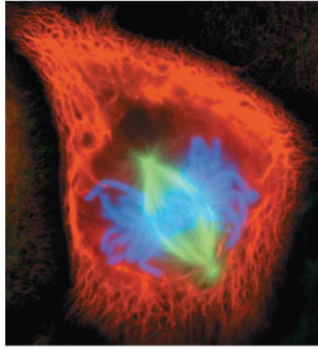
有丝分裂的阶段可以分为：细胞分裂期和细胞分裂间期。其中90%的时间都是间期，其可以又概括为三个阶段：

间期G1: 蛋白质，RNA，脂肪的合成；S: DNA复制；G2: 蛋白质和RNA的合成。可以看出：染色体是在细胞分裂间期的S时期进行复制的。

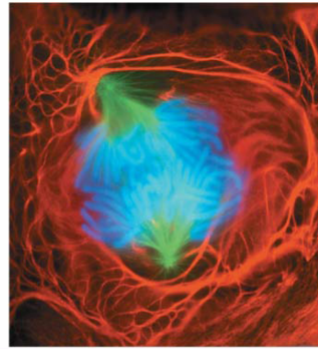
注意：部分的细胞是不能分裂的

在复制期间，中心粒在有丝分裂早期复制并移动到细胞的两极，形成纺锤体的两极，染色体都会排列在赤道板上。

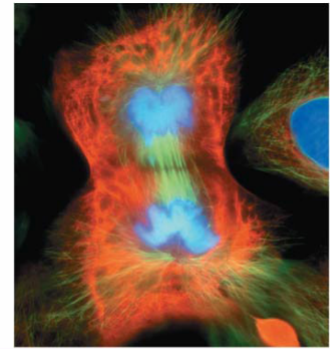




Metaphase中期

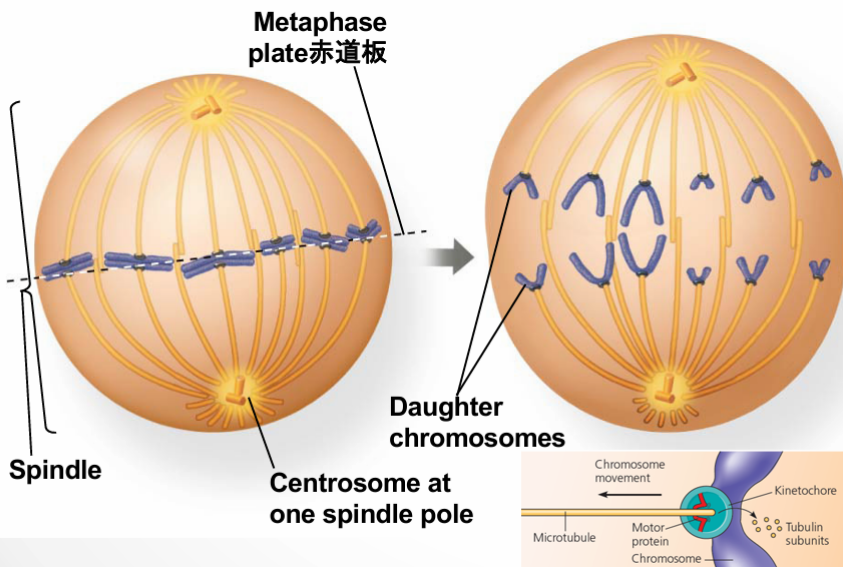


Anaphase后期

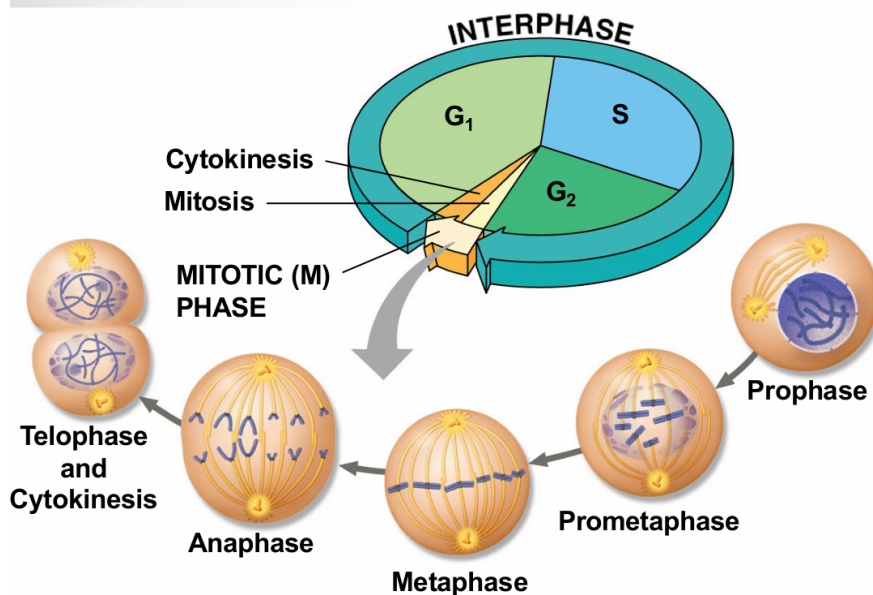


Telophase and Cytokinesis

10 μ m



Summary



- 前期：姐妹染色单体、微管星体出现，中心粒开始移动，产生早期纺锤体。
- 前中期：核膜核仁消失，微管和蛋白质共同形成纺锤体，染色体进一步紧缩，着丝粒连上微管，被微管拉扯着移动
- 中期：着丝点被两侧中心粒拉到中央，分布在赤道版上。
- 后期：着丝粒分裂，姐妹染色单体分离，受微管牵拉向两级移动
- 末期及胞质分裂期：核膜核仁重新出现，细胞通过缢缩，完成胞质分裂。

细胞周期控制系统

细胞周期 (Cell Cycle) 是指细胞从一次分裂完成到下一次分裂完成所经历的全过程，包括间期 (Interphase) 和有丝分裂期 (M phase)。细胞周期的调控涉及内部和外部两种机制，确保细胞分裂的准确性和有序性。

1. 内部调控机制

1.1 细胞周期的阶段

细胞周期分为以下几个阶段：

- **G1期 (Gap 1 phase)**：细胞生长和准备进入S期。
- **S期 (Synthesis phase)**：DNA复制发生，每个染色体复制成两个姐妹染色单体。
- **G2期 (Gap 2 phase)**：细胞继续生长，准备进入M期。
- **M期 (Mitosis phase)**：细胞分裂，包括有丝分裂和细胞质分裂。

1.2 细胞周期的调控点 (Checkpoints)

细胞周期的调控系统在关键点设置了检查点，以确保细胞在进入下一个阶段之前处于正确状态。主要的检查点包括：

- **G1检查点 (G1 checkpoint)**：这是细胞周期中最关键的检查点，通常称为限制点 (Restriction Point)。在这个点，细胞评估其内部和外部环境，决定是否继续进入S期。如果条件不满足，细胞会进入G0期（静止期），暂时停止分裂。
- **S期检查点 (S checkpoint)**：确保DNA复制的完整性。如果DNA复制过程中出现错误或损伤，细胞会暂停在S期，进行修复。
- **G2检查点 (G2 checkpoint)**：确保DNA复制完成且无损伤，细胞准备进入M期。
- **M期检查点 (M checkpoint)**：确保染色体正确排列在纺锤体上，确保姐妹染色单体能够正确分离。

1.3 调控蛋白

细胞周期的内部调控主要依赖于两类蛋白质：

- **细胞周期蛋白 (Cyclins)**：细胞周期蛋白的浓度随细胞周期的进展而周期性变化。它们与细胞周期素依赖性激酶 (Cdks) 结合，激活其活性。
- **细胞周期素依赖性激酶 (Cdks)**：Cdks是一类蛋白激酶，需要与细胞周期蛋白结合才能被激活。激活后的Cdks通过磷酸化其他蛋白质，调控细胞周期的进程。

例如：

- **G1期**：Cyclin D与Cdk4/6结合，激活后推动细胞从G1期进入S期。
- **S期**：Cyclin E与Cdk2结合，激活后促进DNA复制。
- **G2期**：Cyclin A与Cdk2结合，激活后准备细胞进入M期。
- **M期**：Cyclin B与Cdk1结合，激活后启动有丝分裂。

2. 外部调控机制

2.1 生长因子 (Growth Factors)

生长因子是细胞外的化学信号，能够促进细胞的生长和分裂。它们通过与细胞表面的受体结合，激活细胞内的信号传导通路，影响细胞周期的进程。例如：

- **表皮生长因子 (EGF)**：促进表皮细胞的增殖。
- **成纤维细胞生长因子 (FGF)**：促进成纤维细胞的增殖。

2.2 密度依赖性抑制 (Density-dependent Inhibition)

这是一种物理调控机制，当细胞密度达到一定程度时，细胞会停止分裂。这种机制在细胞培养中尤为明显，当细胞覆盖培养皿表面时，它们会停止增殖。密度依赖性抑制有助于维持组织的正常结构和功能。

- 肿瘤

癌细胞不需要生长因子就能分裂。如果异常的细胞一直停留在一个地方，那么就是良性肿瘤；而如果会入侵周围的组织并且可以转移，那么就是恶性肿瘤。

- 无性繁殖和有性繁殖

无性：一个单一个体可以自己将基因传给后代，而不需要配子的结合；有性反之

- 染色体

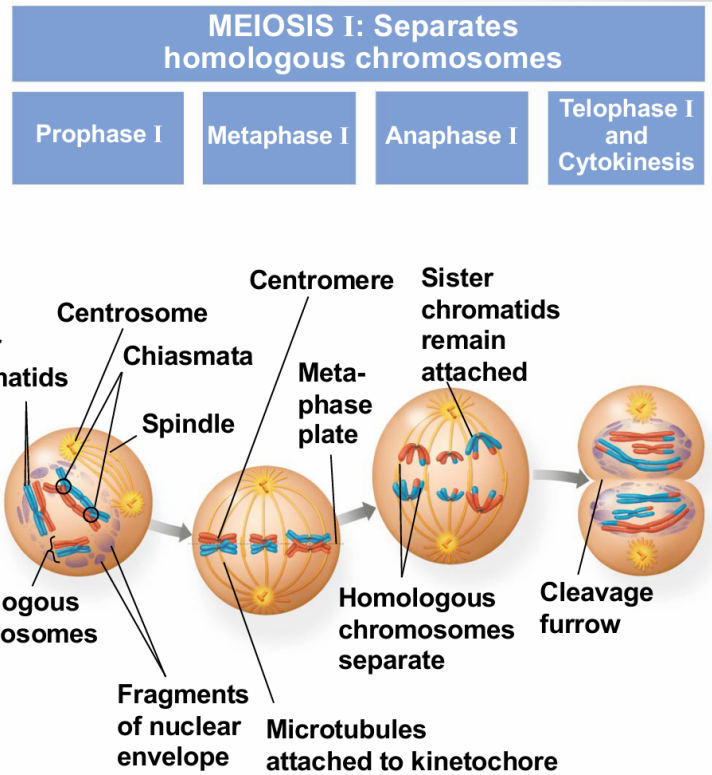
一般认为生物体内有多少对染色体，一对是两个，称为同源染色体。当然在复制了之后，那么同一个染色体上的两个，称为姐妹染色单体；而一对同源染色体上的两个各自套一个出来，认为是非姐妹染色单体。

- 减数分裂

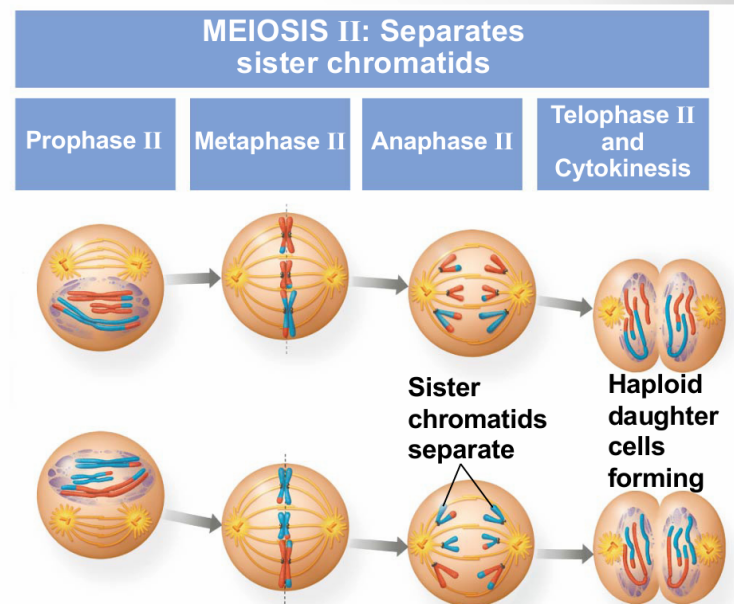
染色体在细胞分裂间期进行复制，将会进行两次的减数分裂阶段，最终将会产生four daughter cell。每一个子细胞认为只有遗传信息的一半，因此称为单倍体，相对应的，原来细胞认为是二倍体因为是一对，有两套的遗传信息。

两个阶段的具体过程如下：

- **Prophase I:** each chromosome pairs with its homolog 同源染色体配对联会 and cross over 交叉
- **Metaphase I** pairs of homologs line up at the metaphase plate 同源染色体排列于赤道板
- **Anaphase I,** pairs of homologous chromosomes separate, Sister chromatids remain attached 同源染色体分离, 姐妹染色体不分离
- **Telophase I and Cytokinesis** each cell has a **haploid** set of chromosomes 单倍体 (*2)



- **Prophase II:** a spindle forms
- **Metaphase II,** the sister chromatids are arranged at the metaphase plate
- **Anaphase II the sister chromatids separate** 姐妹染色单体分开
- **Telophase II and Cytokinesis,** the chromosomes arrive at opposite poles. Nuclei form, and the chromosomes begin decondensing
- At the end, there are **4** daughter cells, each with a **haploid** set of chromosomes



■ 人类体中的染色体：

人体一共有23对，一对中的两个称为同源染色体。其中有性染色体，男XY，女XX，另外有22对常染色体。然而性染色体上的数量错误会导致不同的疾病。

受精是精子和卵子（这两种统称配子）的结合，受精卵（也成合子）有了齐全的遗传信息。合子通过有丝分裂产生体细胞，并发育成成体。配子是唯一通过减数分裂产生的人类细胞类型。

■ 减数分裂中的不同之处

首先是最终产生细胞的数量，是4，同时类型也因性别而不一样：男性是细胞质均等分裂，形成四个精细胞；而女性是细胞质非均等分裂，形成一个卵细胞和三个极体。

其次是减数分裂第一阶段中的三个特殊现象：联会和交叉（同源染色体的非姐妹染色单体可以交换基因片段）：同源染色体相互连接并交换遗传信息；**同源染色体配对**；同源染色体分离。这导致了互为姐妹染色单体的两个染色体其实在减数分裂I中是一直在一起的，即使同源染色体分离，姐妹也是在一起的。

■ Genetic Variation

减数分裂和受精中的机制，让基因多样性代代延传，它们是：自由组合、交叉、随机受精。其中的交叉：人类的一个染色体上平均发生1-3次的交叉。

Lec7 Animal

绝大部分的动物都是特定的细胞组成组织，组织有不同的功能；组织又组成了器官，器官们组成了器官系统。这其实拓宽了组织和器官的定义，比如说皮肤就可以是器官，而且是最大的器官。

组织分为四大类：上皮、结缔、肌肉、神经组织

- 上皮组织：覆盖身体外部，并且衬在身体内部的器官和腔室里，含有紧密连接的细胞。上皮细胞的排列可能是单层的（单层细胞）、分层的（多层细胞）或假复层的（单层但细胞高度不等）。
- 结缔组织：连接并支撑其他组织。疏松结缔组织将上皮组织连接到其下方的组织，并将器官固定在适当位置。纤维结缔组织存在于肌腱（将肌肉连接到骨骼）和韧带（在关节处连接骨骼）中。骨头、脂肪组织、血液和软骨都属于结缔组织。血液由血细胞和血浆中的细胞碎片组成。
- 肌肉组织：肌细胞由肌动蛋白和肌球蛋白的蛋白丝构成。
- 神经组织：包含神经元（神经细胞）：传导神经冲动；神经胶质细胞（胶质细胞）：支持细胞

体温控制：冷血动物从外界汲取能量，而恒温动物通过新陈代谢产生能量。有机体能通过四种物理方式和外界交换热量：辐射、蒸发、对流、传导

在哺乳动物中，体温调节是由大脑中的一个区域——下丘脑控制的，它会触发散热或产热机制。发热是对某些感染的一种反应，反映了生物恒温器正常范围的升高。

温度过高的时候，下丘脑会启动冷却机制，出汗且毛细血管扩张；过低则会下丘脑启动加热机制，毛细血管收缩，且肌肉抖动。

五种适应性变化有助于体温调节：

- 绝缘（毛皮、脂肪）
- 循环系统适应性变化（血管收缩/扩张）
- 通过蒸发散热来冷却（出汗）
- 行为反应（如蜻蜓将尾部朝向太阳）
- 调整代谢产热（如寒战）

量化能量使用：（MR：Metabolic Rate）代谢率是动物在单位时间内所使用的能量量。

可以通过以下方式确定代谢率：

- 动物的散热情况
- 消耗的氧气量或产生的二氧化碳量
- 测量所摄入食物的能量含量以及在排泄物中丢失的能量
- • 基础代谢率（BMR）是恒温动物在“舒适”温度下处于休息状态时的代谢率。
- • 与同等大小的恒温动物相比，变温动物的代谢率要低得多。

影响metabolic rate关键因素：年龄、性别、体型、活动水平、温度和营养状况。代谢率与（体重）的 $3/4$ 次方成正比。较小的动物每克体重的代谢率更高。较小动物的高代谢率导致其呼吸频率和心率更高。

上述讲解了体温稳态，血糖也有稳态控制机制。葡萄糖是呼吸作用的主要燃料。胰岛素和胰高血糖素控制者糖原分解为葡萄糖的过程。血糖控制机制主要在肝脏中进行：当血糖过高的时候，胰脏beta细胞将合成更多的胰岛素，胰岛素将葡萄糖转运至身体细胞中并以糖原的形式储存它们；血糖过低的时候，胰脏alpha细胞将合成更多的胰高血糖素，将会促使细胞分解糖原并释放至血液中。

Lec8 神经系统

神经元：其结构含有树突和轴突，其中树突是用来接受其他神经元信号的，而轴突很长，是用来传导信号给其他神经元的。那么神经元里面的信号是电位来表示的。

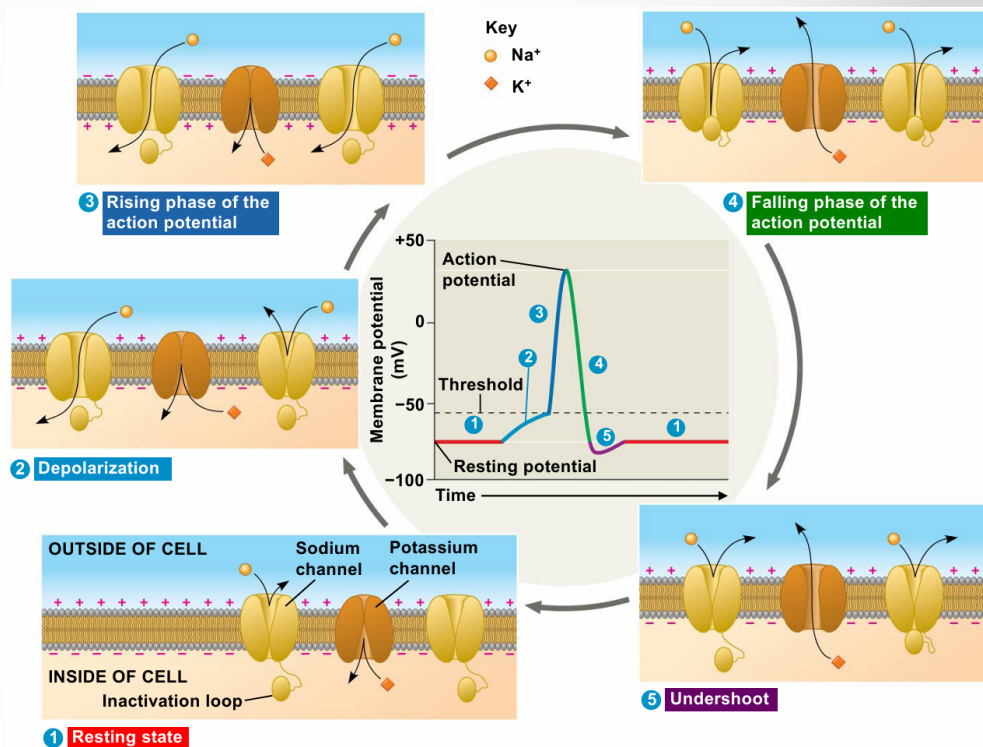
静息电位：在细胞里面有高浓度的钾离子和低浓度的钠离子。静息电位的时候，钾离子leak channels是开启的，此时是负电位。

动作电位：如下图：

Action potential

动作电位

1. Most channels closed
2. Ligand-gated channels open
配体门控通道打开
3. Voltage-gated Na^+ channels open
电压门控钠通道打开
4. Voltage-gated Na^+ channels inactivated; voltage-gated K^+ channels open
电压门控钠通道失活，电压门控钾通道打开
5. Voltage-gated K^+ channels close and resting potential restored
电压门控钾通道关闭，电位回到静息电位



可看到，一开始很多通道是关闭的，然后配体门控通道打开，部分的钠离子进来，电位上升，之后钠通道打开，大量钠离子进入，电位超过阈值后到达顶峰，然后钠通道失活（不是关闭），钾离子通道打开，造成大量正电例子净出，电位下降，甚至一度略低于静息电位，最后钾离子通道关闭，电位回到静息电位。

那么信号是如何传递给下一个神经元的呢？突触前接收到动作电位后打开电压门控钙通道，促进囊泡包裹神经递质并前往突触前膜，导致神经递质释放。神经递质的结合使突触后细胞上的配体门控离子通道打开，从而产生突触后电位（兴奋性或抑制性）。

Lec9 遗传学基本定律

表型：具有特定基因型的个体，在一定环境条件下，所表现出来的性状特征的总和。

孟德尔的实验：选择豌豆的原因：自花且闭花授粉，可控；籽粒都留在豆荚中；有稳定的可以区分的相对性状。（性状：生物体可以遗传的形态特征或生理特征）

高度自交可以接近得到纯合子。两个形状的纯合子杂交得到一种形状的杂合子，然后杂合子自交可以得到3:1形状。豌豆性状有显性和隐性之分。孟德尔根据这个现象建模：决定种皮特征的遗传因子有两个版本，且有显性隐形之分。形成配子的时候，决定同一特征的遗传因子的两个拷贝相互分开，进入不同的配子。

注意表型和基因型是不一样的，3:1中的3都是统一形状，但是其实里面是1:2的纯合子：杂合子。想要确定是纯合子还是杂合子，可以和隐形纯合子进行测交，则可以根据子代表型比例判断。

单个性状遗传的分离定律（遗传学第一定律）：一对等位基因在杂合状态下（Aa），互不干预，在形成配子时各自（A或a）完全独立地分离到不同配子中去。分离定律的核心问题：等位基因的分离适用于：一个同源染色体上的一对等位基因。

自由组合定律：控制两对不同性状的等位基因在配子形成过程中，一对位基因与另一对等位基因的分离和组合互不干扰。自由组合的核心问题：非等位基因的自由组合。适用于不连锁基因：位于不同染色体上的等位基因对，或者是同一染色体上相距很远的基因。

孟德尔的遗传学实验：发现基因的存在和遗传学两大定律！

基因连锁：基因连锁是指位于同一染色体上的基因在遗传过程中倾向于一起遗传的现象。这些基因因为位于同一条染色体上，所以在细胞分裂时，它们通常会一起传递给后代，而不是像孟德尔定律中描述的那样独立分离。位于任一性染色体上的基因称为性连锁基因。

交换现象：交换是指在减数分裂过程中，同源染色体之间发生部分片段的交换，从而产生新的基因组合。这种交换可以打破基因连锁，使原本连锁在一起的基因有机会重新组合。

为了使同源染色体对在移动到减数分裂第一次中期的赤道板时仍保持在一起，每条染色体至少必须发生一次交叉互换!!

因此**基因连锁和交换定律**：生殖细胞形成过程中，位于同一染色体上的基因是连锁在一起，作为一个单位进行传递，称为连锁律。在生殖细胞形成时，一对同源染色体上的不同对等位基因之间可以发生交换，称为交换律与互换律。适用于：位于同源染色体上的非等位基因。

Lec10 遗传密码和蛋白质合成

1944年Oswald Avery的肺炎双球菌实验证明了转化因子（DNA）设计遗传物质：在杀死的S细菌中，剔除掉蛋白质、RNA、DNA，然后加入R细菌，最终发现只有剔除了DNA的没有在R细菌中出现S细菌。

1952年噬菌体实验也证明了DNA是遗传物质：两个实验分别只给噬菌体的蛋白质外衣和DNA标记上放射性元素，然后侵染细菌，最后发现进入细菌的只有具有放射性的DNA。

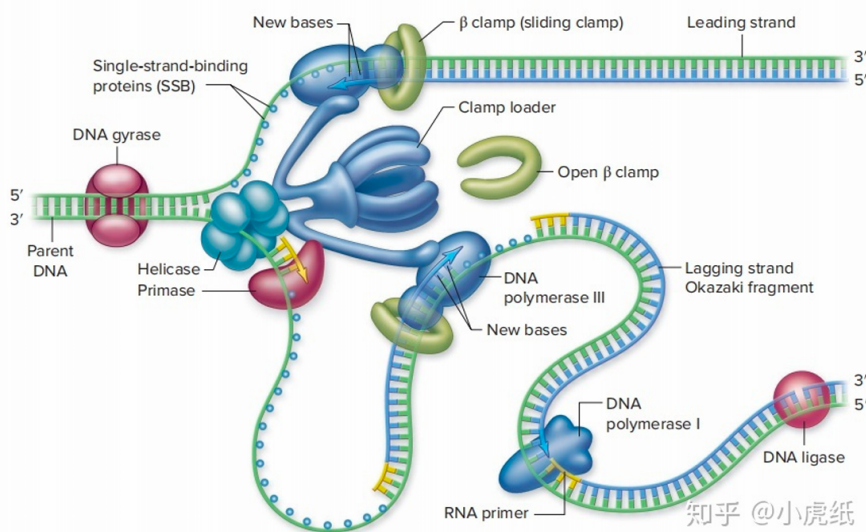
基因的构成：编码序列是产生蛋白质的序列，而启动子序列是转录酶结合的序列，而调控序列是调控蛋白结合的序列。调控序列在最前面，然后是启动子，最后是产生蛋白质的序列。

DNA的复制：半保留复制。两条双链螺旋先在**解旋酶**的作用下分开成两条单链，然后各自成为复制模板合成新的链，从**5'到3'**开始复制。因此新的DNA中，一条旧一条新。

如何做实验验证这一点？密度梯度离心：让旧的和新的DNA链条上的N原子进行区别性标记（ ^{15}N & ^{14}N ），然后发现第一轮复制之后没有梯度。此时全保留复制已经是不可能的了，但是还可能是半保留复制和分散式复制（50%的分散概率），那么再复制一轮，应该发现密度梯度有两层，这就证明了分散式复制不可能，否则只有一个密度梯度。

DNA半保留复制保证了所有体细胞携带相同的遗传信息，并可以将遗传信息稳定地传递给下一代。复制过程总结图如下：

DNA复制过程



• DNA双螺旋的解链

- DNA解旋酶在ATP供能下，每分钟旋转3000次解开双螺旋；
- 单链DNA结合蛋白马上结合在分开的单链上，以避免产生单链内配对；
- DNA拓扑异构酶来解决由于复制叉的推进而产生超螺旋的问题。

• DNA合成开始

- RNA聚合酶合成一小段**RNA引物**，DNA聚合酶才开始起作用合成DNA片段。

转录：DNA知道合成RNA。启动子是一段能使基因进行转录的DNA序列，可被RNA聚合酶识别并结合。RNA的合成也是5'到3'。真核生物中，转录之后新合成的mRNA是未成熟的，称为前体RNA。需要在5'上加帽子，3'上加尾巴，并且取出内含子。内含子指的是非编码区域，相对地，外显子是最终被翻译为氨基酸的序列。

最后就是翻译：从RNA生成多肽链。tRNA上含有密码子，然后对应这一个氨基酸。蛋白质氨基酸有20种，但是分子碱基只有四种，因此 $4^3 < 20$ 。事实上，一个氨基酸对应的密码子可能不止1个。而且有**起始密码子**与**终止密码子**

遗传密码的基本特征：

简并性：一个氨基酸由二个或二个以上的三联体密码所决定的现象。其意义是：同义的密码子越多，生物遗传的稳定性越大。

通用性：不同的生物，密码子基本相同

读码框：如果中间某个碱基增加或缺失后，阅读就会按新的顺序进行下去，最终形成的多肽链就与原先的完全不一样(称为移码突变)

在翻译的过程中，设计两种正确的分子识别：首先是tRNA要和相对应的氨基酸结合，其次是tRNA反密码子必须和mRNA密码子正确结合。

Lec11 基因表达调控与表观遗传

基因的表达遵从中心法则。蛋白质是联系基因型和表型的关键。但是生命的复杂不仅仅在于中心法则。蛋白质何时生产？生产多少？在哪里生产？都是需要调控的。

为什么基因组里的基因不同时表达？转录起始调控最为重要。

细菌中，比如说一个合成色氨酸的过程中，在色氨酸缺乏的环境，抑制蛋白无活性，可以正常转录；反之则转录停止。细菌的代谢调控中，乳糖是一种操纵子，可以控制抑制蛋白的活性。

而真核生物表达调控包括转录前染色质结构，转录，转录后加工，RNA出核转运，翻译，降解等等。转录因子和增强子在真核生物基因表达中的主要作用：对转录调控。

之前提到的对于刚生产出来的mRNA的剪切slicing也是基因表达调控的关键。真核生物中广泛存在，人类约95%的含有多个外显子的基因都是要经历可变剪接的，约15%的遗传性疾病是由于错误的可变剪接造成的。其结果就是：不同的序列，不同的结构，不同的功能。

除了基因组DNA外，还有基因组之外的大量遗传学信息调控着基因的表达，表观遗传(epigenetic inheritance)和表观遗传学(epigenetics)应运而生。

表观遗传是什么？第一层含义：环境不改变基因序列的前提下影响生物体特征；第二层含义：环境对生物体的影响可以遗传。

表观遗传是指在DNA序列变化的基础上，基因表达时发生的可遗传的改变，最终导致表型的改变。表观遗传学的特点：可遗传、可逆性、没有DNA序列的改变。

决定细胞类型（表型）的不是基因本身，而是基因表达模式，通过细胞分裂来传递和稳定地维持具有组织和细胞特异性的基因表达模式对于整个机体的结构和功能协调是至关重要的。基因表达模式由表观遗传修饰决定。

介绍四种表观遗传：

1. DNA甲基化：基因组DNA上的胞嘧啶第5位碳原子和甲基间的共价结合，胞嘧啶由此被修饰为5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)。在结构基因的5'端调控区域，CpG二核苷酸常常以成簇串联形式排列，CpG岛中的5mC会阻碍转录因子复合体与DNA的结合，从而导致转录沉默。
2. 组蛋白修饰：组蛋白的N端是不稳定的，其延伸至核小体以外，会受到不同的化学修饰，与基因的表达调控密切相关。组蛋白的主要修饰类型有：乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化和ADP核糖化，其中最常见的修饰形式是组蛋白甲基化和乙酰化。组蛋白甲基化和乙酰化状态是否正常通常都会影响各类疾病发生，特别是在肿瘤、免疫等疾病中。要改变组蛋白的修饰状态，使其与DNA的结合由紧变松，这样靶基因才能与转录复合物相互作用。
3. 染色质重塑：核小体常常对DNA转录构成天然障碍。染色质重塑可移动或改变核小体结构，使得转录发生。染色质重塑(chromatin remodeling)：主要涉及染色质在核小体连接处发生松解、移动等变化造成染色质解压缩，从而暴露基因转录启动子区中的顺式作用元件(启动子、增强子等)，反式作用因子(转录因子)与之结合提供一种可接近状态。
4. RNA调控(RNA Regulation)是指通过RNA分子来调控基因表达的过程。这种调控方式在生物体内广泛存在，涉及多种类型的RNA分子，包括小RNA(如miRNA、siRNA)、长非编码RNA(lncRNA)以及一些特殊的mRNA结构等。RNA调控在基因表达的多个阶段发挥作用，从转录起始、转录后修饰、翻译到蛋白质降解等环节都有其影响。

微小RNA(miRNA)是一类小的单链RNA分子，能够与mRNA结合。•它们可以降解mRNA或者阻断其翻译。•据估计，至少有一半以上的人类基因的表达可能受到miRNA的调控。

表观遗传是一种将环境压力和基因表达联系起来的重要机制。

Lec12 发育和干细胞

一个细胞(受精卵)不断分裂和分化，即一个有机体从其生命开始到性成熟的变化过程称为发育。发育是生物有机体以遗传信息为基础进行自我构建和自我组织的过程。

胚胎发育重要名词

- 胚胎发育：从受精卵开始，经过细胞的分裂、分化、相互诱导，最终形成生物雏形即胚胎的过程
- 细胞分裂：受精卵不断进行有丝分裂，通过细胞的快速增殖，为发育过程提供新细胞
- 细胞分化：经过细胞分裂的细胞在发育潜能、形态、结构或功能上特化即产生差异的过程
- 形态发生：产生生命个体具有特定结构和功能的不同部分和整体形态的物理过程

胚胎发育主要内容：

- 受精过程：受精的过程(十分迅速!)是单倍体卵和单倍体精子结合后形成双倍体受精的过程。

顶体反应的简要过程：

1. 精子与卵子的识别

- **识别阶段：**精子通过其头部的顶体（acrosome）与卵子的透明带（zona pellucida）相互识别。透明带是一种糖蛋白组成的保护层，覆盖在卵子表面。
- **特异性结合：**精子表面的受体与透明带中的特定糖蛋白（如ZP3）结合，触发顶体反应。

2. 顶体膜与精子膜的融合

- **膜融合：**精子头部的顶体膜与精子的细胞膜融合，形成融合孔。
- **释放酶：**顶体内的酶（如顶体酶，包括透明质酸酶、蛋白酶等）通过融合孔释放到精子头部的表面。

3. 酶的释放与作用

- **透明质酸酶：**这种酶可以分解卵子周围的透明质酸，帮助精子穿透卵子的放射冠（cumulus oophorus）。
- **蛋白酶：**这些酶可以分解透明带中的糖蛋白，使精子能够进一步接近卵子的质膜（oolemma）。

4. 精子穿透明带

- **溶解透明带：**顶体酶作用于透明带，使其溶解，为精子开辟通道。
- **精子进入：**精子通过溶解的通道，最终与卵子的质膜接触。

5. 膜融合与受精

- **质膜融合：**精子的细胞膜与卵子的质膜融合，精子的头部和尾部进入卵子内部。
- **核融合：**精子的核与卵子的核融合，形成合子（zygote），完成受精过程。

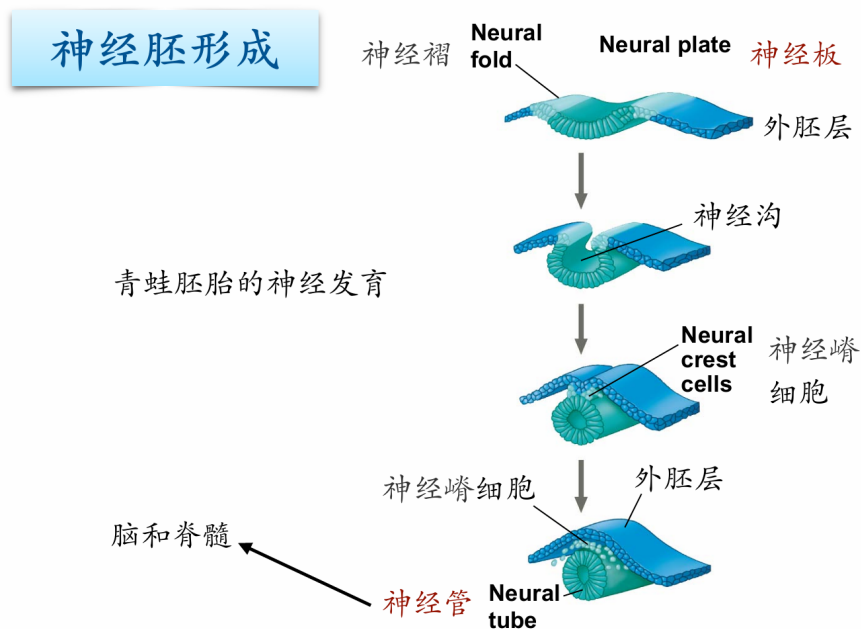
6. 透明带的硬化

- **硬化机制：**受精后，透明带发生硬化，阻止其他精子进入，确保单精子受精。
- **透明带反应：**透明带中的糖蛋白发生交联，形成坚硬的外壳，防止多精子受精。

• 卵裂过程：细胞快速分裂而不生长的时期 从一个细胞分开形成多个细胞，成为卵裂球

• 原肠胚的形成：三胚层：内胚层（胃，肠，肺 和其他器官），中胚层（心脏，血管，骨骼，肌肉和生殖系统），外胚层（大脑，神经 系统和皮肤）

• 神经胚的形成：



• 器官建立 (细胞形态改变，迁移，和凋亡)：形态发生过程中 细胞形状的变化；细胞在接收到迁移信号或感 受到某些物质的浓度梯度后而产生 的移动；程序性细胞死亡也称为凋亡，在发育的不同时期，单个细胞、一组细胞或整个组织停止发育，并被相邻细胞吞噬

• 细胞的命运决定：在细胞分化之前，细胞接受了某种信号，决定了其以后的发育命运，即在形态、 结构、功能等分化特征尚未显现之前便已经确定了其不同的分化前途，这种细胞 的发育命运被稳定的确定的过程成为细胞命运决定，简称细胞决定。细胞质中决定细胞命运的特殊信号物质称为决定子。相邻细胞相互作用决定分化方向的过程为诱导。

在哺乳动物中，发育的全能性保持到8细胞期。发育过程中渐进性的限制增加是动物发育过程中的基本特性。组织特异性细胞命运决定在后原肠胚期确立。

细胞质的不均一性对于早期胚胎的细胞决定具有根本的作用，一定程度上决定了细胞的早期分化。

发育的基因表达调控：细胞分化本质是接收信号不同；特异蛋白质的合成；特定基因的选择性表达；导致细胞形态，结构与功能的差异。

干细胞：无限的或可被延长的自我更新和分化能力并可分化至少一种特化的细胞

胚胎干细胞：来源于胚胎早期的内层细胞团，全能干细胞

成体干细胞：包括造血干细胞，表皮干细胞，神经干细胞等

Lec13: 免疫系统

非特异性免疫：包括物理、化学和细胞屏障

—物理屏障包括皮肤和粘膜

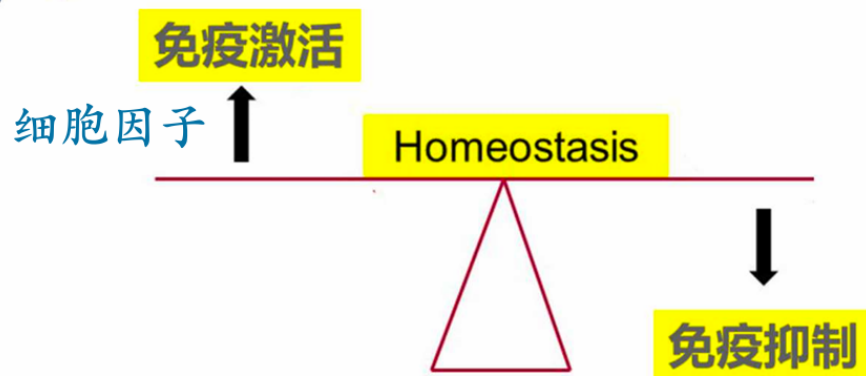
—化学屏障包括胃酸度，分泌的抗微生物肽

—细胞屏障包括巨噬细胞、中性粒细胞

淋巴系统：各种免疫细胞协调作用的网状系统，由淋巴管，淋巴器官和淋巴组织组成，具有防御功能，包含胸腺、扁桃体、脾、淋巴结等。

过度免疫：细胞因子风暴。

- 免疫反应的度是由刺激通路和抑制通路之间的平衡来调节的



- 正反馈调控（过度免疫）

— 处于感染部位的免疫细胞 → 细胞因子 → 诱导更多的免疫细胞到达感染部位 → 产生更多细胞因子 → 更多免疫细胞

发热是一种全身炎症反应，由巨噬细胞释放的物质对某些病原体作出反应而引发。炎症可以是局部的，也可以是全身的。炎症反应，如疼痛和肿胀，是由感染损伤后释放的分子引起的

局部炎症反应中的重大事件：

- 肥大细胞是一种结缔组织，它会释放组胺，从而触发血管扩张，使其变得更具渗透性
- 激活的巨噬细胞和中性粒细胞释放细胞因子，这些信号分子能够增强免疫反应。
- 增强的局部血流有助于输送抗菌肽，从而导致脓液的积聚，脓液是一种富含白细胞、死亡病原体以及受损组织细胞碎片的液体

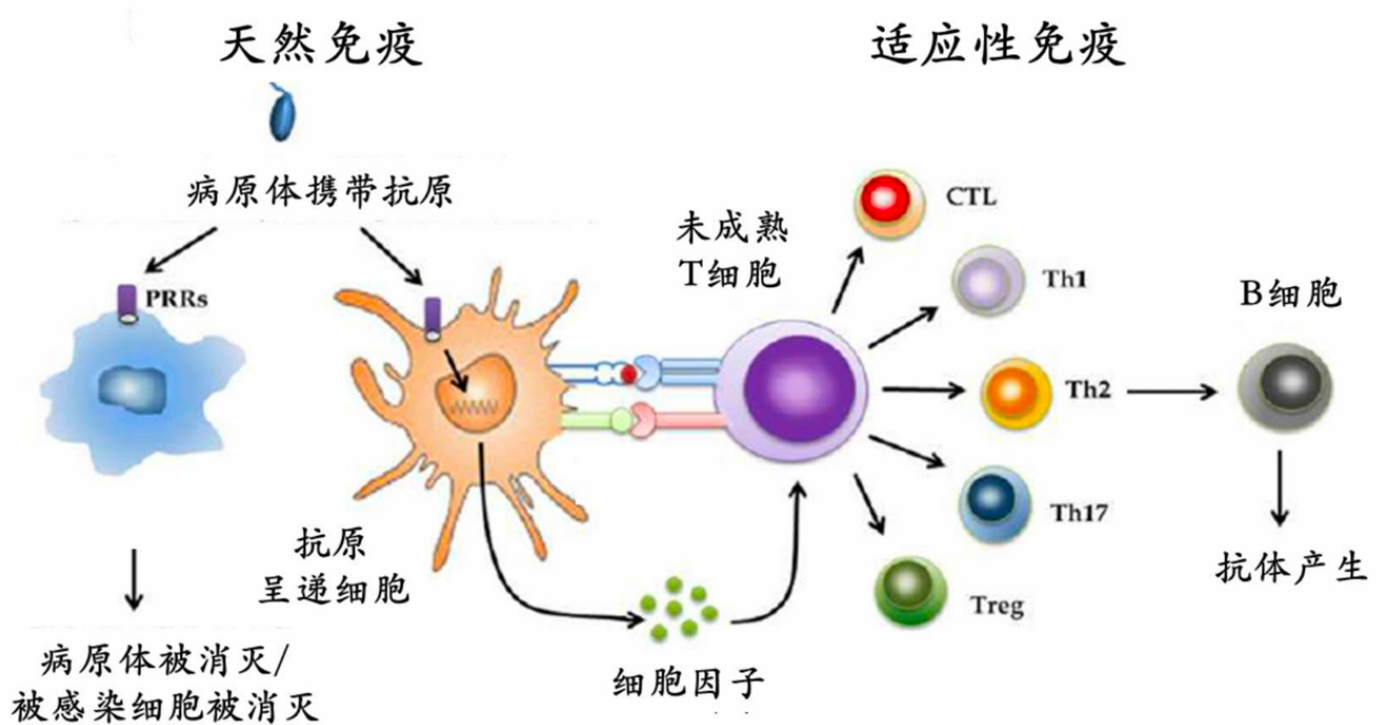
抗原：“非我”，引起机体免疫反应的一类分子，来自多种物质（多肽，多糖，或者脂类）

免疫系统如何识别“非我”：TLR受体（天然免疫）；MHC受体（适应性免疫）

TRC：在吞噬细胞中高表达（巨噬细胞 和树突细胞）；刺激细胞因子产生，从而引起局部炎症状态和机体的免疫反应；识别各种抗原

MHC分子：大多数身体细胞表面：I型；抗原呈递细胞（巨噬细胞）表面：I与2型。

抗原呈递细胞激活适应性免疫：激活巨噬细胞和T细胞，帮助激活B细胞



适应性免疫反应是对病原体的一种复杂并且有的放矢的反应。细胞免疫：T细胞介导 毁灭被感染的宿主细胞；体液免疫：B细胞介导 发生在血液和淋巴液中

体液免疫反应中B细胞的激活：活化的辅助性T细胞接受抗原呈递细胞给来的抗原，释放细胞因子给B细胞，让它分泌抗体。抗体是宿主免疫应答的一部分，可以和特定的抗原结合，由被激活的B细胞分泌。抗体由两对不同蛋白质组成（重链和轻链），Fab和抗原结合，Fc尾巴结合巨噬细胞一类的细胞膜上的受体。

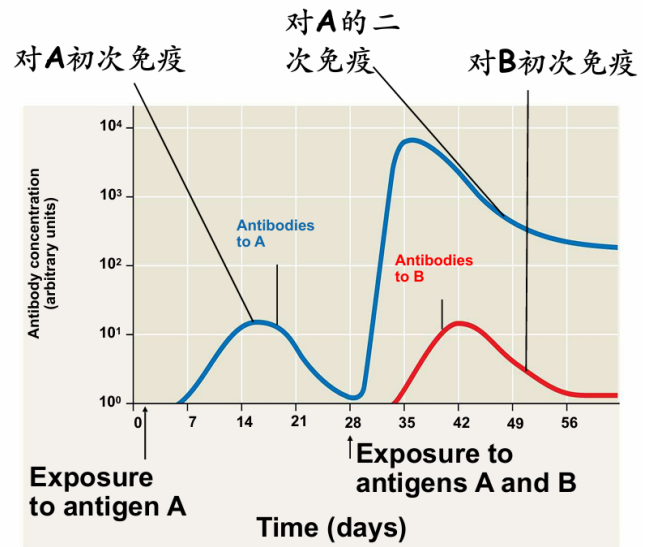
抗体的功能：

- 封堵病毒结合位点
- ‘调理入侵者’：中和抗体：结合了抗体的病毒无法感染宿主细胞。抗体不会杀死病原体；相反，它们标记病原体以便被摧毁。在中和作用中，抗体结合到病毒表面蛋白上，阻止病毒对宿主细胞的感染。
- 在调理作用中，抗体结合到细菌上的抗原，触发吞噬作用。
- 补体系统激活与细胞穿孔：抗原-抗体复合物可能会结合到一种补体蛋白上——这会触发一系列补体蛋白的激活级联反应。最终，膜攻击复合体在异体细胞的膜上形成一个孔，导致细胞溶解。

免疫记忆：

B细胞和T细胞的免疫记忆

- 保证了当机体再次遇到同样的病原体感染时，给予机体长期保护
- 第一次遇到一个抗原时，激活免疫应答（初次免疫应答）
- 再次遇到同样抗原，免疫应答将会迅速达到峰值，而且力度更大，时间更长



Lec14 疫苗

疫苗：让机体的免疫系统记住病菌的模样的过程，以便在真的遇到病菌的时候快速将其清除，涉及到免疫记忆和免疫应答。

但是也有抗原原罪：当身体首次遭遇感染时，他会制造对付该感染主要抗原的有效抗体，并消除感染。当在遭遇到相同的感染，但病原体经演化产生新的主要抗原，最初的抗原变得较为次要时，免疫系统仍只制造对付原先“过时的次要抗原”的抗体，而不会产生对付新的主要抗原的新抗体。这会导致产生无效的抗体与随之的虚弱免疫力。

一、PCR 技术（聚合酶链式反应）

1. 定义

体外扩增 DNA 片段的技术，通过模拟体内 DNA 复制过程，快速扩增目标基因。

2. 原理与步骤

- **变性 (Denaturation)**：高温使 DNA 双链解旋为单链。
- **退火 (Annealing)**：低温下引物与单链 DNA 互补结合。
- **延伸 (Extension)**：DNA 聚合酶以引物为起点，沿模板链合成新 DNA 链。
- **循环扩增**：每轮循环使 DNA 数量呈指数增长（如 30 轮循环后可扩增数百万倍）。

3. 关键要素

- **引物 (Primers)**：人工合成的短单链 DNA，引导扩增特定区域。
- **DNA 聚合酶**：如 Taq 酶（耐高温，来源于嗜热菌）。
- **模板 DNA**：待扩增的目标 DNA 片段。

4. 应用

- **核酸检测**：如新冠病毒检测、病原体鉴定。
- **基因克隆**：5获取大量目标基因用于后续实验。
- **法医学**：DNA 指纹鉴定、亲子鉴定。
- **遗传病诊断**：检测基因突变。

5. 技术意义

- 由 Kary Mullis 发明，1993 年获诺贝尔奖，极大推动了分子生物学研究和临床诊断。

二、重组 DNA 技术（基因工程）

1. 定义

在实验室中将不同来源的 DNA 分子（如外源基因与载体）通过酶切和连接组合，导入宿主细胞进行复制和表达的技术。

2. 核心工具

- **限制性内切核酸酶（分子手术刀）**：识别特定 DNA 序列并切割，产生黏性末端或平末端。
- ***DNA 连接酶1314***：连接不同 DNA 片段的末端，形成重组 DNA 分子。
- **载体（如质粒）**
 - **特点**：独立于宿主染色体的双链环状 DNA，含复制原点、筛选标记（如抗生素抗性基因），可稳定携带外源基因进入宿主细胞。
 - **作用**：1518将目的基因导入受体细胞（如细菌、酵母）并使其表达。

3. 基本步骤

1. **获取目的基因**：通过 PCR 扩增或从生物体中提取。
2. **切割载体与目的基因**：用相同限制性内切酶处理，产生互补黏性末端。
3. **构建重组 DNA 分子**：用 DNA 连接酶连接目的基因与载体。
4. **转化宿主细胞**：将重组 DNA 导入受体细胞（如大肠杆菌）。
5. **筛选与鉴定**：利用载体的抗生素抗性或报告基因筛选成功导入的细胞。

4. 应用

- **生产蛋白质药物**：如胰岛素、生长激素（Genentech 公司首次用此技术生产胰岛素）。
- **转基因生物1**：改良作物（如抗虫棉）或 livestock。
- **基因治疗**：向患者体内导入正常基因以治疗遗传病。
- **基础研究**：构建基因表达载体，研究基因功能。

5. 技术里程碑

- 1973 年，Cohn 和 Boyer 完成首例 DNA 体外重组，开启基因工程时代。
- 1976 年，Genlentech 公司成立，标志着生物技术产业的起步。

三、限制性内切核酸酶（Restriction Endonuclease）

1. 定义

一类能识别双链 DNA 中特定核苷酸序列（通常为回文序列），并在特定位置切割 DNA 的酶，主要来源于细菌的免疫系统，用于降解外源病毒 DNA。

2. 作用特点

- **特异性识别**：识别序列长度多为 4-8 个碱基对（如 EcoRI 识别 GAATTC，HindIII 识别 AAGCTT）。
- **切割方式**：
 - **黏性末端**：切割后产生带有单链突出的末端（如 EcoRI 切割产生 5' 突出末端）。
 - **平末端**：切割后两端 DNA 链平齐（如 SmaI）。

3. 分类

- **类型**：分为 I 型、II 型、III 型，其中 II 型酶最常用（识别位点和切割位点一致，如 EcoRI、HindIII）。

4. 应用

- **重组 DNA 技术**：切割目的基因和载体，便于连接。
- **基因分析**：酶切 DNA 后通过凝胶电泳分析片段大小，用于基因图谱构建或突变检测。
- **分子克隆**：构建基因文库或表达载体。

5. 意义

- 是基因工程的核心工具，被誉为“分子手术刀”，为 DNA 重组、克隆和测序等技术奠定了基础。

四、质粒（Plasmid）

1. 定义

独立于宿主染色体的双链环状 DNA 分子，最早在细菌中发现，可自主复制并携带遗传信息。

2. 结构特点

- **环状双链 DNA**：分子量较小，通常含几千到几十万碱基对。
- **复制原点（Origin）**：启动自身复制的 DNA 序列，确保在宿主细胞中稳定存在。
- **筛选标记**：常见如抗生素抗性基因（如氨苄青霉素抗性基因），用于筛选成功导入质粒的宿主细胞。

- **多克隆位点（MCS）**：含多个限制性内切酶识别位点，便于插入目的基因。

3. 功能

- **载体作用**：作为重组 DNA 技术的工具，携带目的基因进入宿主细胞（如大肠杆菌、酵母），并使其在宿主中复制和表达。
- **遗传信息传递**：在细菌中可通过接合作用传递，赋予宿主新性状（如抗生素抗性）。

4. 在重组 DNA 技术中的应用步骤

1. **酶切质粒**：用限制性内切酶（如 EcoRI）切割质粒，产生黏性末端或平末端。
2. **插入目的基因**：将切割后的目的基因与酶切质粒用 DNA 连接酶连接，形成重组质粒。
3. **转化宿主细胞**：通过热激法 etc 将重组质粒导入宿主细胞。
4. **筛选阳性克隆**：利用质粒携带的抗生素抗性基因，在含抗生素的培养基中筛选成功导入质粒的细胞。

5. 类型与应用场景

- **克隆质粒**：用于扩增目的基因（如 pUC 系列）。
- **表达质粒**：携带启动子等调控元件，用于目的基因的表达（如 pET 系列）。
- **穿梭质粒**：可在两种不同宿主（如细菌和酵母）中复制，用于基因跨物种转移。

6. 技术意义

质粒是重组 DNA 技术的核心载体，其稳定性和可操作性使外源基因的大规模生产和功能研究成为可能。例如，Genentech 公司早期利用质粒在大肠杆菌中成功表达胰岛素，标志着基因工程药物的诞生。

Lec15 进化和生物多样性

生物进化：生物的某一种群在一定历史时期内形成的遗传变异的积累和表型特征的改变。狭义地定义为种群遗传组成的代代相传的变化

后代渐变：所有生物都是由一个祖先烟花而立，所有生物都是通过自然选择机制渐变的结果。共同祖先证据？同一套密码子，都是中心法则，同源结构....

遗传变异是生物学演化的基础。来源？ 1是染色体结构的改变（数量，长度）；

2是转座子和逆转录子；转座子是一类能够从一个基因组位置移动到另一个位置的DNA序列。这种移动过程被称为转座（Transposition），转座子的移动可以导致基因组的结构变化，包括插入突变、基因表达调控的变化等。这些变化可能导致遗传变异，有时会对生物体的性状产生显著影响；逆转录子是一类能够通过逆转录过程从RNA转录本复制自身并插入到基因组中的DNA序列逆转录子的插入同样可以导致基因组的结构变化，包括插入突变、基因表达调控的变化等，这些变化也可能导致遗传变异，有时会对生物体的性状产生显著影响

总而言之：促进不同染色体直接重组

3是基因的重复，减数分裂过程中的错误也可能导致染色体区域的重复。可以推断不同功能蛋白的进化关系。

4是基因重排。新基因诞生。 5是表观遗传：DNA甲基化的方式不同导致物种间蛋白质不同



比较基因组可以找到物种间的亲缘关系。两个物种的基因和基因组在序列上越相似，这些物种在其进化史上的亲缘关系就越密切。

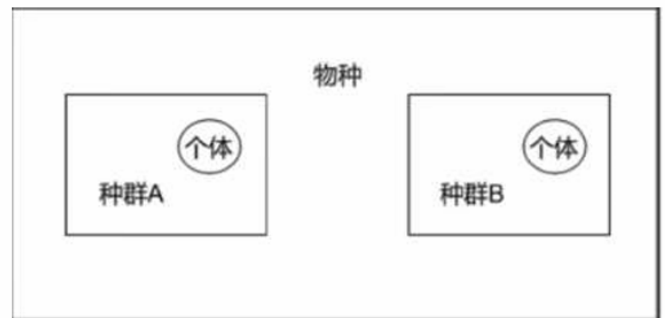
种群和物种：

- 种群：

- 在一定空间范围内同时生活着的同个物种的全部个体
- 能够而且确实进行交配的群体

- 物种

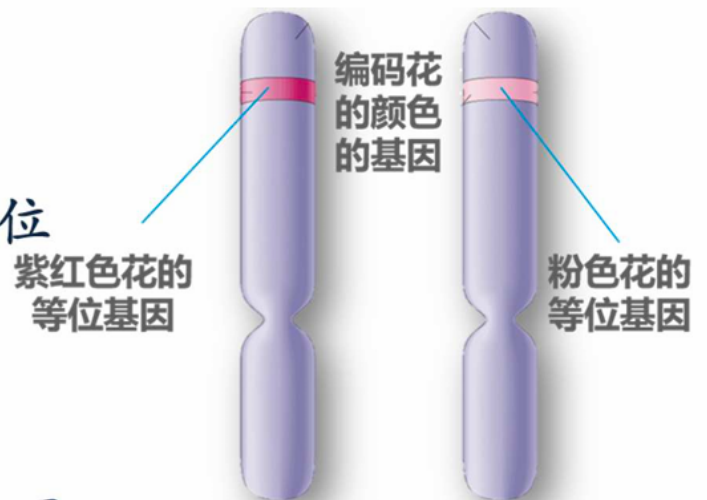
- 能相互交配并产生可繁殖后代的自然种群的总称
- 同一物种内没有生殖隔离



基因座

基因座 (Genetic Locus)

- 是指染色体上的固定位置
- 某个基因的所在
- 同一物种基因座上的DNA序列可能有许多不同的变化



- 基因库由群体中所有个体在特定基因座上的所有等位基因的总和

The Hardy-Weinberg Equation(“哈迪-温伯格等式”)

- 如果一个种群处于这个等式中，而且这个种群中的成员一直是随机交配，那么等位基因频率和基因型频率将保持不变。—— **哈迪-温伯格平衡**

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

遗传漂移

- **定义**：偶然事件导致等位基因频率在代际间不可预测波动，在小群体中更显著。
- 形式
- 奠基者效应：少数个体建立新群体，携带亲代部分等位基因，可解释封闭种群遗传病高发。
 - **种群瓶颈效应**：自然因素导致种群数量骤减，原少数基因可能成为主体。
 - **小种群几率效应**：个体数量少，低频等位基因可能因随机事件丢失（如胡特尔派无 B 型血）。

基因流动

- **定义**：等位基因在种群间传递，改变种群等位基因频率，受生殖隔离限制，不发生物种间。
- **举例**：不同种群个体交配（如 HH 种群与 hh 种群产生后代）。

自然选择

- **定义**：种群内个体因性状差异导致生存和繁殖差异，**是唯一持续引发适应性进化的机制**。
- 核心观察
 - 个体间存在可遗传差异。
 - 过度繁殖引发生存斗争，适者生存并产生更多后代。
- **结果**：推动种群向适应环境的方向演化，但无法形成“完美性状”（如人类脊柱结构不完美）