TCA 循环（三羧酸循环）3D · 使用说明书

以 8 个酶的真实蛋白结构（AlphaFold）构建环形代谢主链，支持缺氧 / 加药断点模拟、变构调控查询与能量收支核算

适用对象：生物化学 / 临床医学 / 药学毒理 / 运动科学 / 法医学　　对应网页：tca_cycle_3d.html　　编制：于杨课题组

1. 这个页面能做什么

本页把三羧酸循环的 8 步反应做成一条闭合的 3D 环形主链：8 个酶是真实蛋白结构（AlphaFold），底物与中间体以金色光点沿环流动，环的闭合即草酰乙酸再生。你可以：

- 切换「有氧正常 / 缺氧·ETC 受阻」，观察 IDH3 与 α-KGDH 双断点与上游堆积；
- 在右上角加 4 种经典毒物（氟乙酸钠、丙二酸、砷化物、3-硝基丙酸），模拟断点位置与堆积区段，可多选叠加；
- 在「辅因子」页签核对能量收支（3 NADH + 1 $FADH_2$ + 1 GTP + 2 CO_2）与总反应式；
- 在「调控」页签逐条查看 15 条变构调节条目，点因子可高亮对应酶并弹出结构式；
- 点击酶节点看催化反应与辅因子，点击代谢物名看 2D 化学结构式；
- 在「文献」页签查看 10 篇经校验的参考文献并可跳转原文。

网页为单文件（约 2.5 MB），Windows / macOS 双击即开，无需联网与安装；也可通过微信 / U 盘 / 网盘直接分发。

2. 分专业使用导引

专业 / 受众	推荐路径	讲解侧重点	建议时长
基础医学 / 生物化学（研究生）	主线完整走（第 8 节脚本）	分布式调控、能量核算、变构网络	15 min
临床医学（研究生）	缺氧 + 毒物 + 文献页签	病理生理、肿瘤代谢转化	10 min
药学 / 毒理学	毒物模拟线（第 6 节）	靶点抑制机制、中毒代谢	8 min
生物学 / 结构生物学	酶节点 + 结构式弹窗	蛋白结构、辅因子化学	8 min
运动科学 / 营养学	能量账 + Ca^{2+} 偶联	供能偶联、运动代谢	6 min
法医学	毒物模拟 + 堆积谱型	中毒案例的代谢证据	6 min
本科 / 护理（入门）	主线 30 s + 缺氧态 30 s	循环概览、「车流」比喻	5 min

> **入门降维导览**：只走主线前 3 步（总览 + 环形 + 能量账），切缺氧态看「断点 + 堆积」的直观感受，其余页签略过，用「车流」比喻讲光点。讲清循环「是什么、断在哪、断了会怎样」三层即可，避开 ΔG°′、变构调控、肿瘤代谢等深度内容。

3. 界面导览

顶部标题栏

左侧标题与副标题（1 乙酰-CoA → 2 CO_2 · 3 NADH · 1 $FADH_2$ · 1 GTP）

右侧三个面板：切换状态、毒物加药、说明 About

3D 环形主链

8 个彩色酶节点围成环；乙酰-CoA 入口在前侧（金色发光圆环 + 「入口 ENTRY」标签）

22 个金色光点沿环流动，终点（草酰乙酸再生段）转绿；断点前停滞堆积

左侧资料面板

四个页签：通路状态、辅因子（收支 + 总反应式）、调控（变构调节表）、文献（10 篇）

底部控制栏

播放 / 暂停、速度（0.2–3×）、间距（0.5–1.6×）、重置视角

鼠标：左键拖拽旋转、滚轮缩放、右键平移

4. 八步反应总表

步	反应	酶（缩写）	能量 / 辅因子
1	乙酰-CoA + 草酰乙酸 → 柠檬酸	柠檬酸合酶 CS	释放 CoA-SH · 不可逆（ΔG°′ −31.4 kJ/mol）
2	柠檬酸 ⇌ 异柠檬酸	乌头酸酶 ACO2	$[4Fe\text{-}4S]^{2+}$ 铁硫簇
3	异柠檬酸 → α-酮戊二酸	异柠檬酸脱氢酶 IDH3	+CO_2 +NADH · 不可逆（−21 kJ/mol）· 关键
4	α-酮戊二酸 → 琥珀酰-CoA	α-KGDH 复合体	+CO_2 +NADH · 不可逆（−33.5 kJ/mol）· 关键
5	琥珀酰-CoA → 琥珀酸	琥珀酰-CoA 合成酶 SCS	+GTP（唯一底物水平磷酸化）
6	琥珀酸 → 延胡索酸	琥珀酸脱氢酶 SDH	+$FADH_2$（即呼吸链复合体 II）
7	延胡索酸 → 苹果酸	延胡索酸酶 FH	+H_2O
8	苹果酸 → 草酰乙酸	苹果酸脱氢酶 MDH2	+NADH（再生，闭合环形）

每圈净得：3 NADH + 1 $FADH_2$ + 1 GTP + 2 CO_2（总 ΔG°′ ≈ −59 kJ/mol）。

5. 缺氧双断点（核心教学点）

TCA 没有单一限速酶（不同于糖酵解的 PFK-1），通量由柠檬酸合酶、IDH3、α-KGDH 分布式分担。点击顶部「缺氧 · ETC 受阻」：

1. 呼吸链受阻 → NADH/NAD^+ 比值升高；
2. IDH3 与 α-KGDH 被反馈抑制 → 两处红色 × 断点，颗粒在异柠檬酸前、α-KG 前停滞堆积；
3. 下游箭头变灰、产物变暗；
4. 左侧面板联动显示 6 项表型（乳酸酸中毒、ATP 产能骤降、Warburg 效应等）。

> 教学提示：这正是线粒体功能障碍时的真实代谢状态，也是 HIF-1α → PDK1 → 抑制 PDC → Warburg 效应的生化链条入口。

6. 毒物模拟（右上角加药，可多选）

毒物	靶酶	机制	效应
氟乙酸钠	乌头酸酶 ACO2	致死性合成（→ 氟柠檬酸）	柠檬酸堆积，循环中断（剧毒鼠药）
丙二酸	琥珀酸脱氢酶 SDH	竞争性抑制（Ki ≈ 10 μM）	琥珀酸 → 延胡索酸受阻（经典教学案例）
砷化物 As^{3+}	α-KGDH	不可逆结合硫辛酸二巯基	α-KG 堆积，循环中断
3-硝基丙酸	SDH	不可逆抑制	琥珀酸堆积（亨廷顿病模型）

点击毒物药丸：加药（断点红叉 + 颗粒停滞）同时弹出该毒物的化学结构式；再点一次撤药。缺氧切换与毒物加药共用同一断点引擎，可叠加演示。

7. 变构调控速查（「调控」页签）

酶	激活	抑制
柠檬酸合酶 CS	—	NADH、ATP、琥珀酰-CoA、柠檬酸
异柠檬酸脱氢酶 IDH3	ADP、Ca^{2+}	ATP、NADH
α-KGDH 复合体	Ca^{2+}（Km ≈ 0.2 μM）	NADH、琥珀酰-CoA
琥珀酸脱氢酶 SDH	ATP	草酰乙酸、丙二酸
苹果酸脱氢酶 MDH2	—	NADH

Ca^{2+} 同时激活 IDH3 与 α-KGDH——这是肌肉收缩时线粒体快速产能的偶联机制（心脏运动时有氧代谢可提高 5–10 倍）。

8. 五分钟课堂脚本（建议演示顺序）

1. **30 s 总览**：拖动旋转查看 8 个真实蛋白结构围成的环形；说明金色颗粒流动 = 代谢流，环形闭合 = 草酰乙酸再生。
2. **1 min 主线**：点按连线上的代谢物名（柠檬酸、α-KG…）看结构式；点按酶节点看催化反应与辅因子。
3. **1 min 能量账**：切「辅因子」页签，核对 3 NADH + 1 $FADH_2$ + 1 GTP + 2 CO_2，对照总反应式。
4. **1.5 min 分布式控制**：切「缺氧·ETC 受阻」，观察双断点与双停滞；对照「调控」页签的 NADH 反馈条目，点出「无单一限速酶」。
5. **1 min 毒理学**：依次加氟乙酸钠、丙二酸、砷化物，观察各自断点位置与堆积区段；说明致死性合成与竞争性抑制。
6. **30 s 临床延伸**：文献页签引出 IDH 突变 → 2-HG → 表观遗传致癌（Ivosidenib / Vorasidenib 靶向药）；SDH / FH 缺陷 → 副神经节瘤 / HLRCC。

9. 环路光点解读要点（供教师讲解）

观察项	表现	教学含义
正常态	光点均匀分布、匀速流动	稳态通量：各步反应速度匹配，中间体「在途池」恒定
缺氧 / 断点态	断点前堆积变密、断点后疏空	酶被抑制 → 上游底物蓄积、下游产物枯竭——阻断实验的标志性谱型
速度滑块调快	光点移动加速	仅是演示播放速度，不是代谢速率本身

> 必讲的一句话（防误解）：光点只回答「流断没断、在哪断」，**不回答「有多少分子」**——光点密度 ≠ 代谢物浓度，光点速度 ≠ 反应速率。真实代谢中，中间体浓度由回补反应（anaplerosis）与消耗的平衡决定，通量取决于限速酶活性；TCA 无单一限速酶，靠底物供给、[NADH]/[NAD^+]、[ATP] 分布式调控维持稳态。缺氧态「IDH3/α-KGDH 双断点、上游堆积」正是调控失效后的连锁反应——上游堆积又会反馈抑制，形成正反馈锁死。

10. 数据来源与结构说明

- 酶结构：AlphaFold DB（大鼠 *Rattus norvegicus* 直系同源；SCS 为人源 GTP 型 β 亚基 Q96I99）：CS=Q8VHF5、ACO2=Q9ER34、IDH3A=Q99NA5、OGDH=Q5XI78（α-KGDH E1）、SUCLG2=Q96I99、SDHA=Q920L2、FH=P14408、MDH2=P04636。
- 分子结构式：PubChem（CID 经名称搜索验证）→ RDKit 2D 绘制。
- 通路数据与文献：见页面「文献」页签 10 篇，均经逐条校验。

本页面为于杨课题组制作，仅供学习交流使用；如有建议或疑问，请在公众号「于杨课题组」留言。

本页面为于杨课题组制作 · 鲁ICP备2026049310号 | 鲁公网安备37010402441672号
说明书版本 v1.0 · 对应网页 tca_cycle_3d.html · 编制日期 2026-09-10