

第八章 核苷酸代谢

Metabolism of Nucleotides

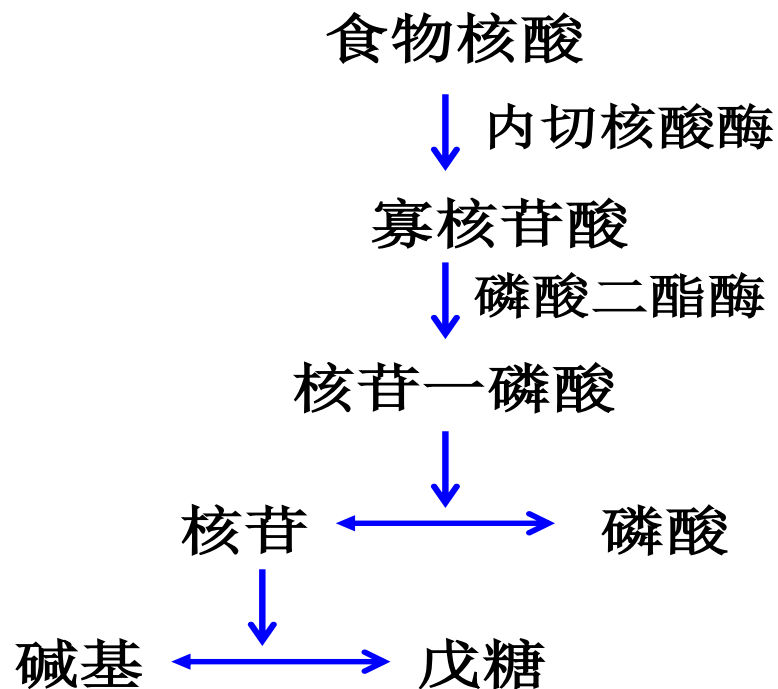
本章要求

1. 掌握核苷酸的生理功能。
2. 掌握机体所需核苷酸主要通过细胞自身合成，核苷酸不是营养必需物质的概念
3. 掌握体内核苷酸的合成的两条途径：从头合成和补救合成。
4. 掌握脱氧核糖核苷酸的生成
5. 掌握核苷酸的抗代谢物
6. 掌握尿酸是人体嘌呤分解代谢的最终产物
7. 掌握嘧啶核苷酸分解代谢产生 CO_2 、 NH_3 和某些 β - 氨基酸
8. 掌握核苷酸代谢异常与疾病相关

核苷酸的生理功能

- 核苷酸是构成核酸的基本单位
- 核苷酸是体内主要的能量物质
- 核苷酸参与合成活性代谢中间物
- 核苷酸参与辅酶组成
- 环核苷酸可以作为细胞内信使
- ATP作为磷酸基团的供体参与物质磷酸化修饰

核苷酸不是营养必需物质



核酸的消化

第一节 核苷酸的合成代谢

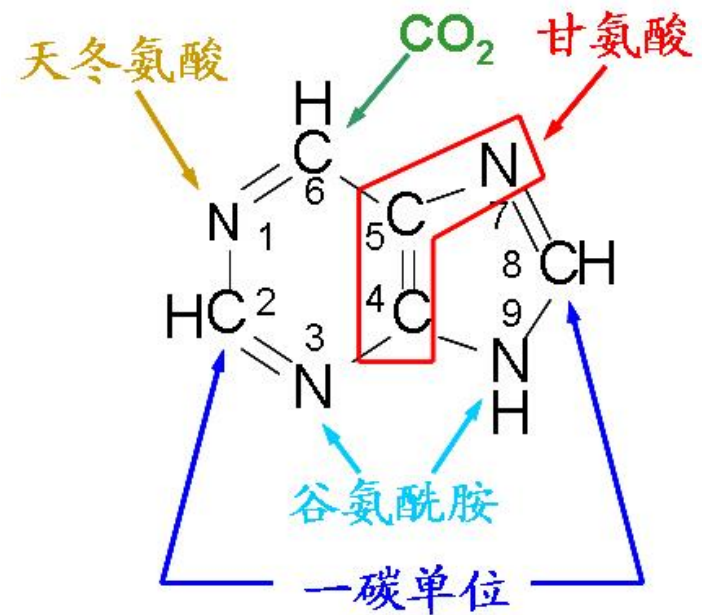
一、嘌呤核苷酸合成

从头合成 (de novo synthesis)

补救合成 (salvage synthesis)

(一) 嘌呤核苷酸的从头合成

1. 从头合成嘌呤核苷酸的原料



嘌呤环原子来源

2. 嘌呤核苷酸从头合成的过程

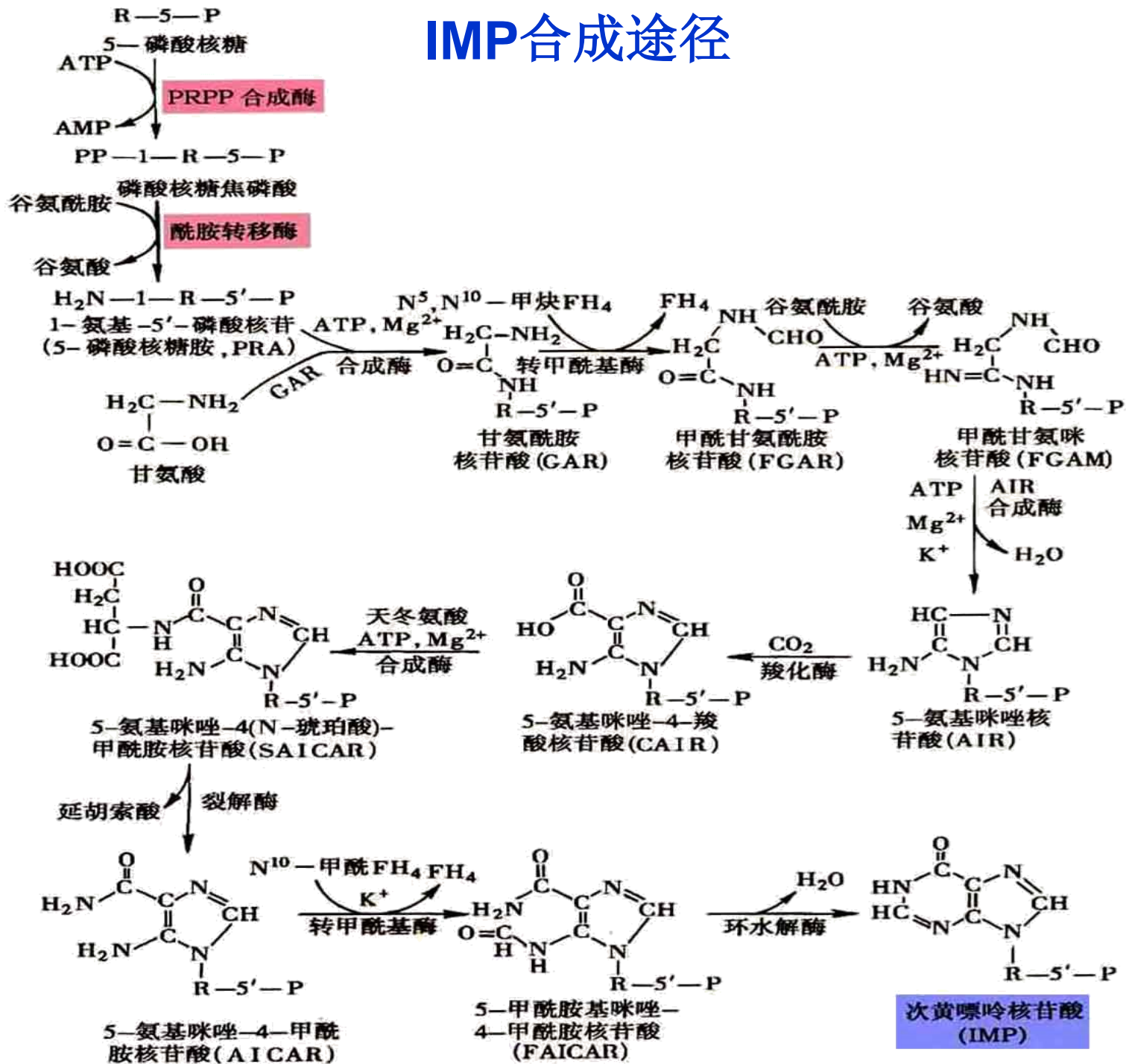
嘌呤核苷酸是在磷酸核糖分子上逐步合成嘌呤环

首先合成IMP，再由IMP分支分别合成AMP和GMP

(1) IMP合成

- * IMP的合成经历11步反应完成。反应在胞质中进行
- * 第一步反应生成的磷酸核糖焦磷酸是所有核苷酸生物合成所需核糖-5-磷酸的供体
- * 磷酸核糖焦磷酸合成酶和磷酸核糖酰胺转移酶是嘌呤核苷酸从头合成的关键酶，是代谢调节的位点

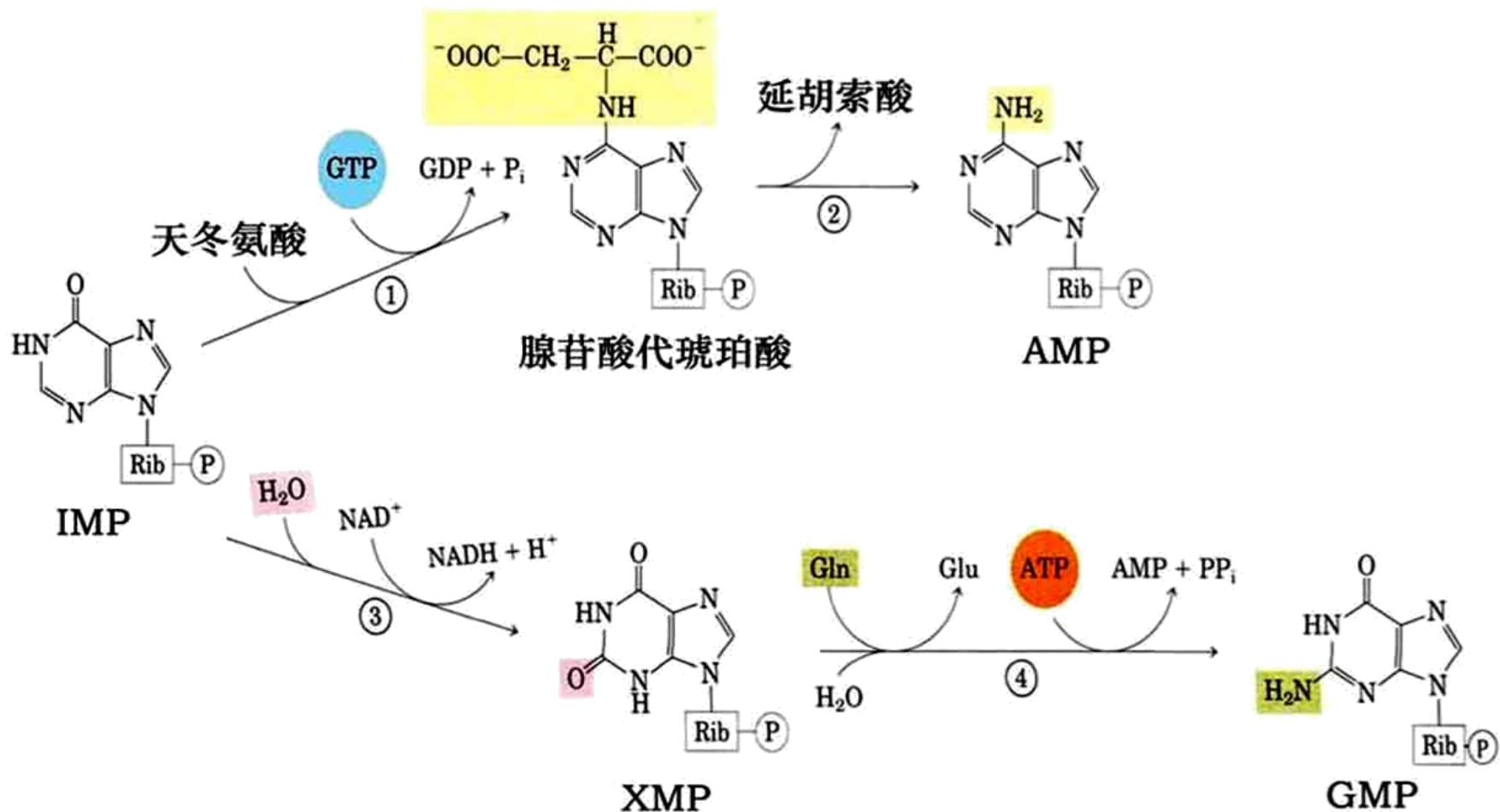
IMP合成途径



(2) AMP和GMP合成

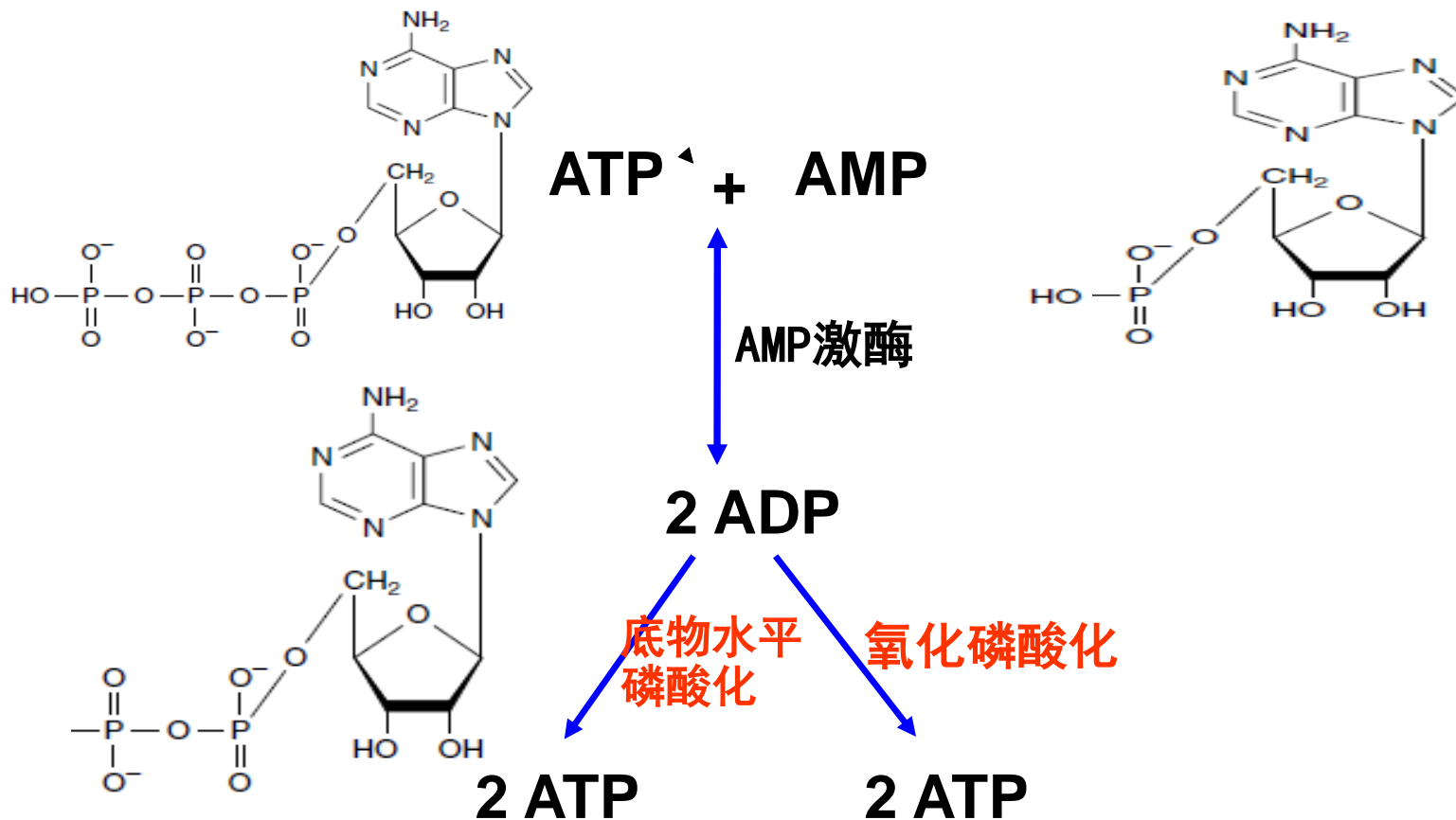
- * IMP生成后，进入分支阶段，分别生成AMP和GMP。
- * 在IMP向AMP转化的反应过程中，消耗GTP，由IMP转化为GMP的过程则消耗ATP，保证两种嘌呤核苷酸平衡生成

(3) ATP与GTP合成

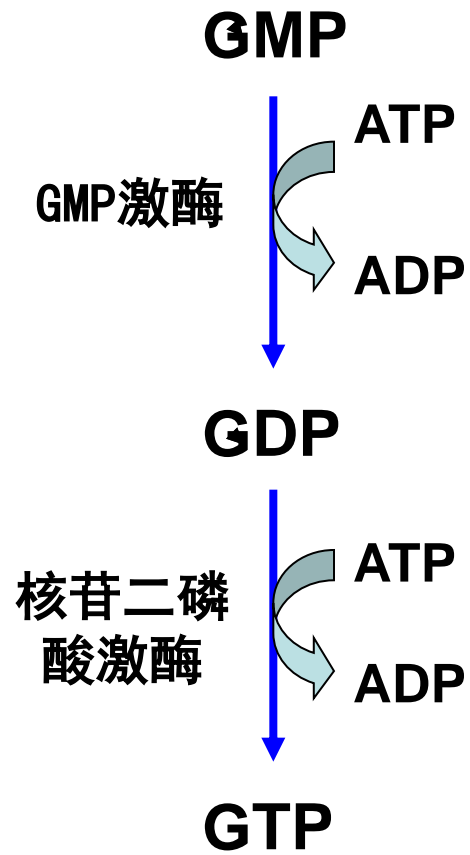


- ①腺苷酸代琥珀酸合成酶 ③IMP脱氢酶
②腺苷酸代琥珀酸裂解酶 ④GMP合成酶

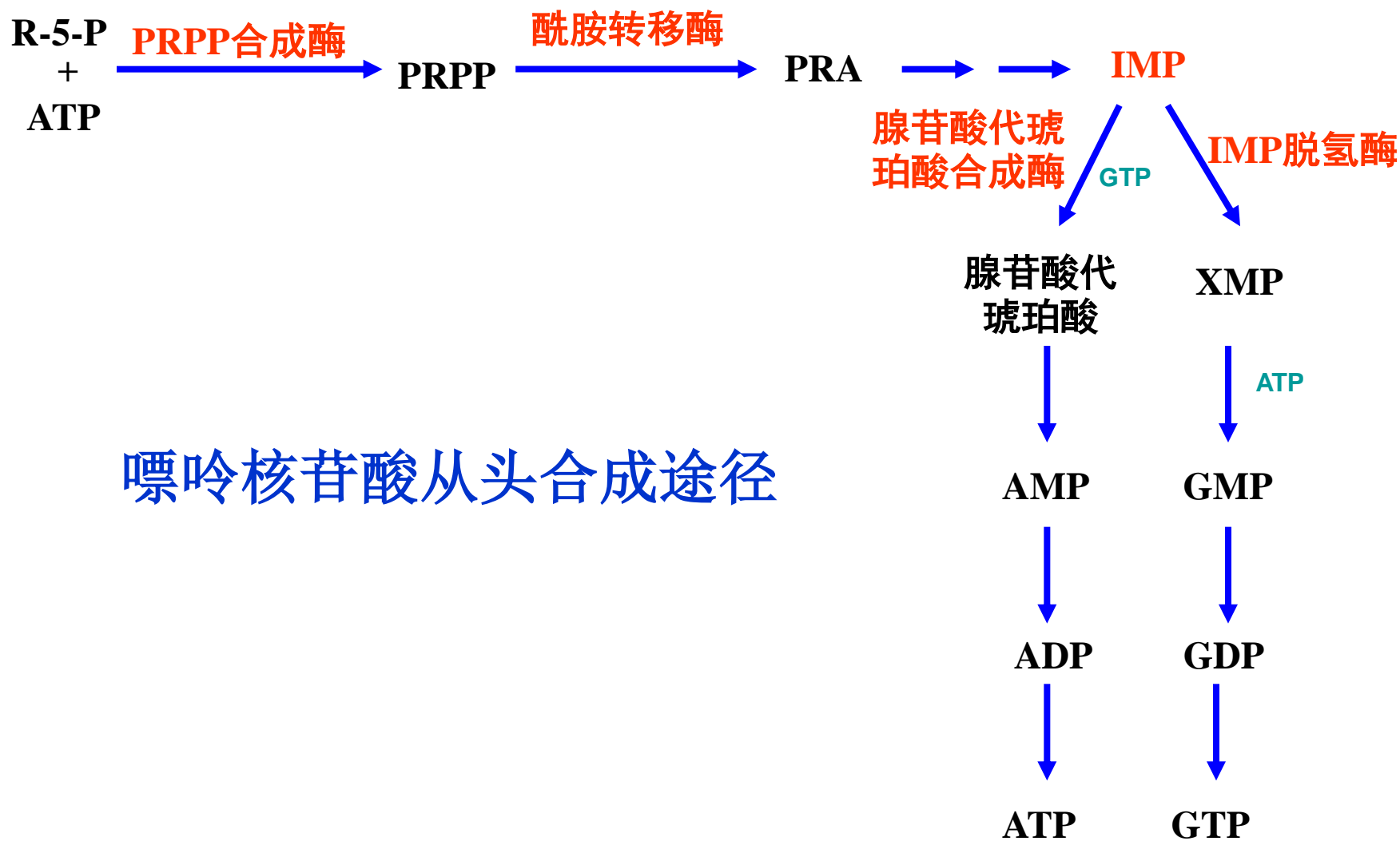
由IMP合成AMP和GMP途径



由AMP合成ADP和ATP途径



由**GMP**合成**GDP**和**GTP**途径

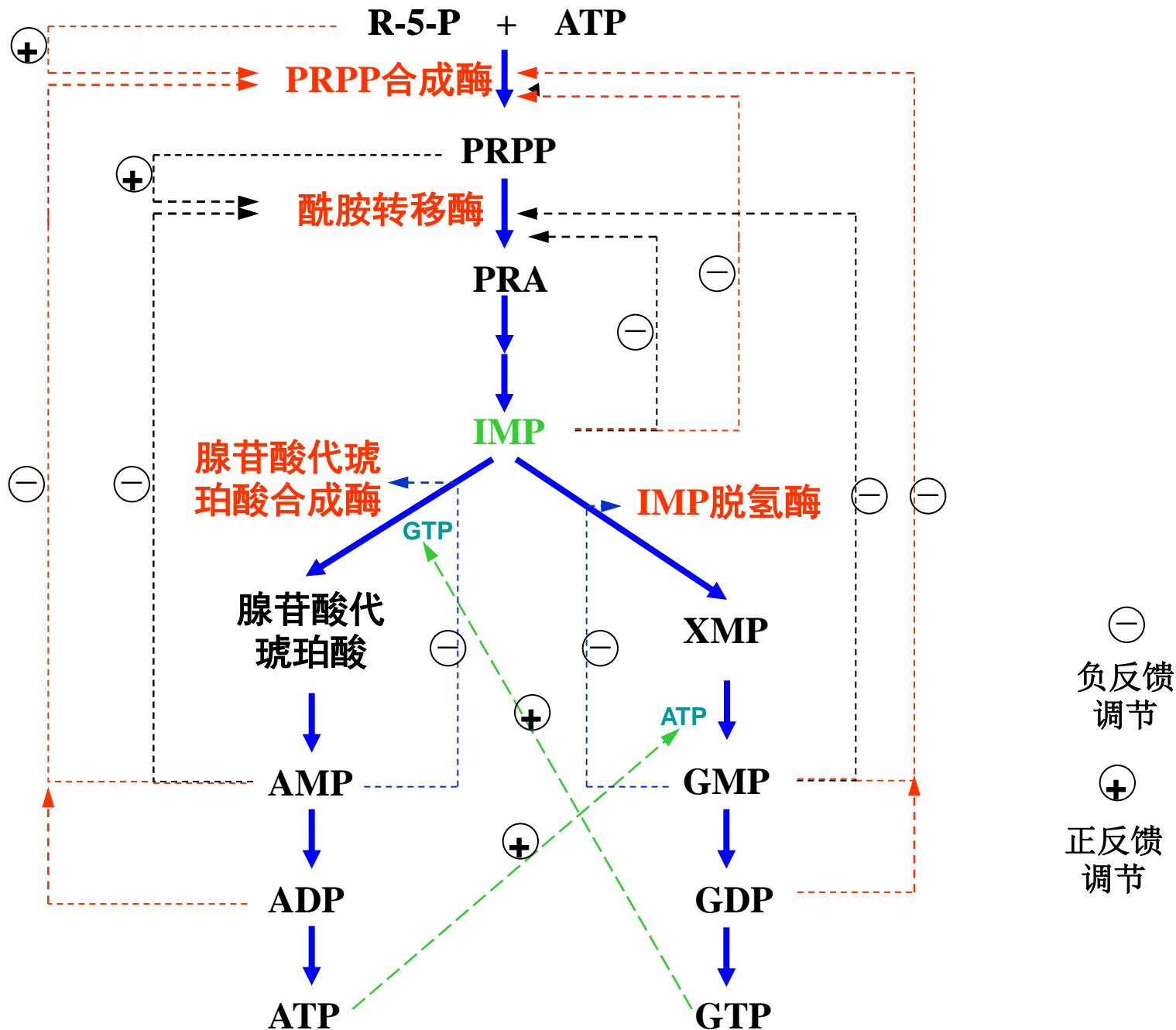


（二）嘌呤核苷酸从头合成的调节

反馈机制的调节

- * 磷酸核糖酰胺转移酶
- * 腺苷酸代琥珀酸合成酶， IMP脱氢酶
- * PRPP合成酶

嘌呤核苷酸从头合成的调节



（三）嘌呤核苷酸的补救合成途径

补救合成 (salvage synthesis)

1. 嘌呤碱补救合成嘌呤核苷酸

腺嘌呤磷酸核糖转移酶

次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶

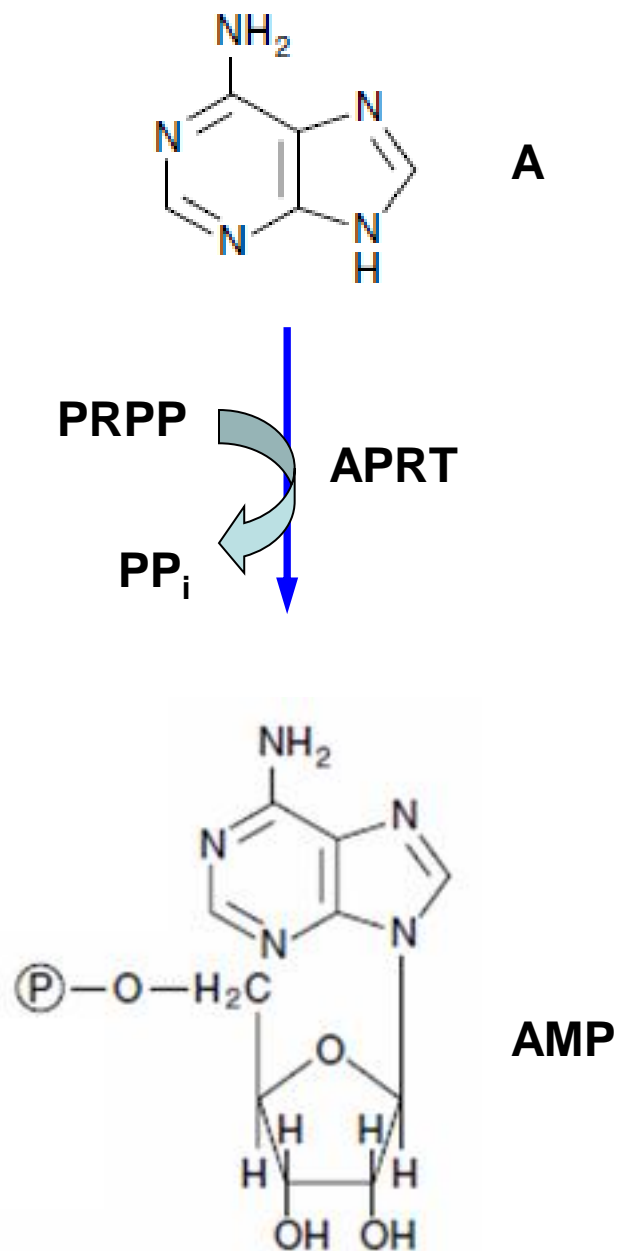
2. 嘌呤核苷补救合成嘌呤核苷酸

腺苷激酶

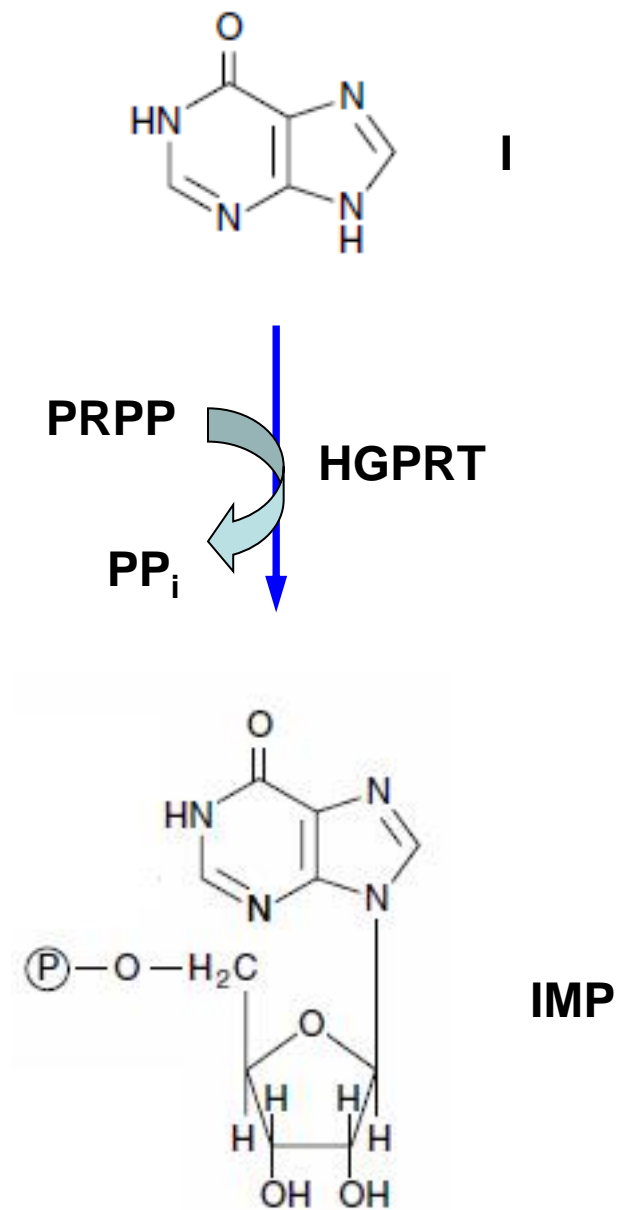
3. 嘌呤核苷酸补救合成具有重要生理意义

- （1） 可以节省从头合成时所消耗的能量和一些氨基酸；
- （2） 体内某些组织器官，由于缺乏从头合成嘌呤核苷酸的酶系，只能依赖补救合成提供嘌呤核苷酸。

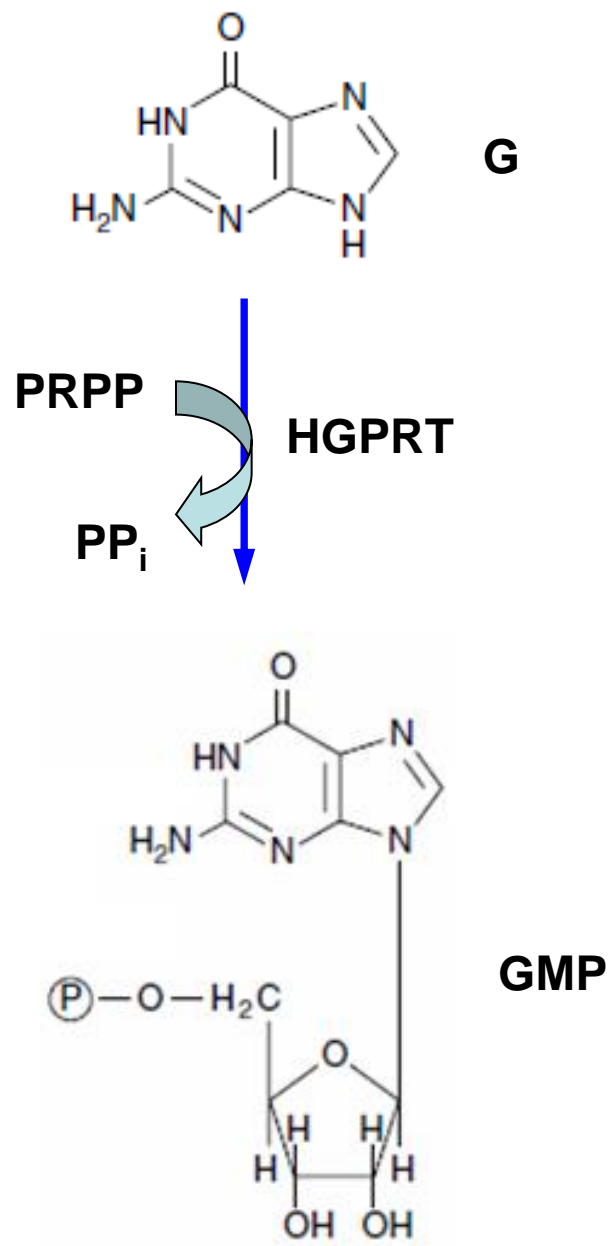
腺嘌呤补救合成腺苷酸



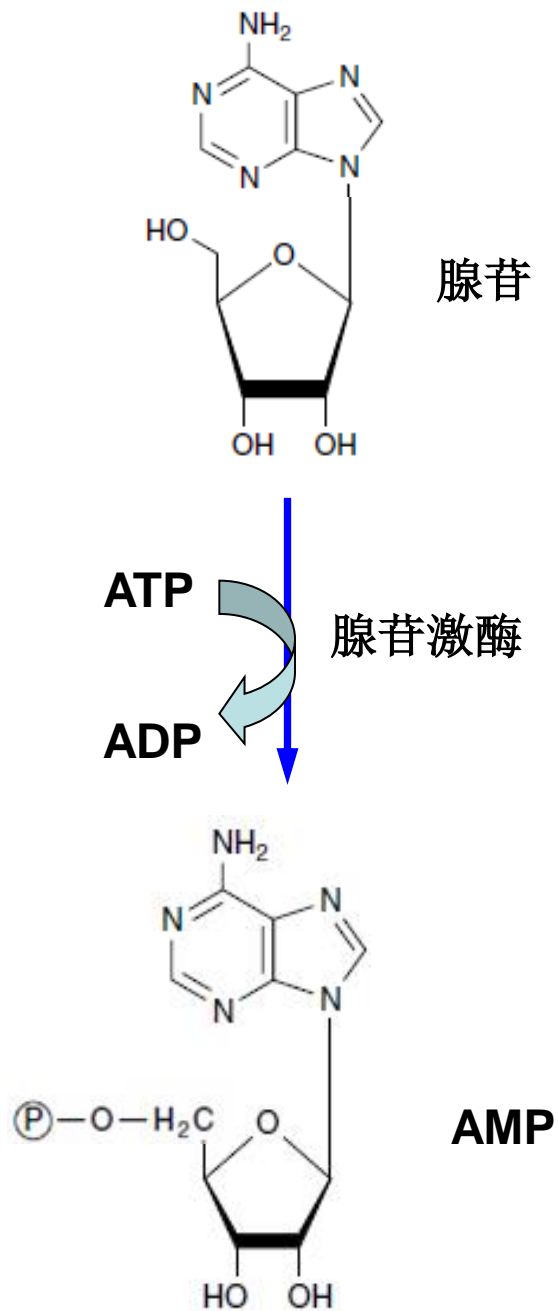
次黄嘌呤补救合成腺苷酸



鸟嘌呤补救合成腺苷酸



腺苷补救合成腺苷酸



（四）嘌呤核苷酸的抗代谢物

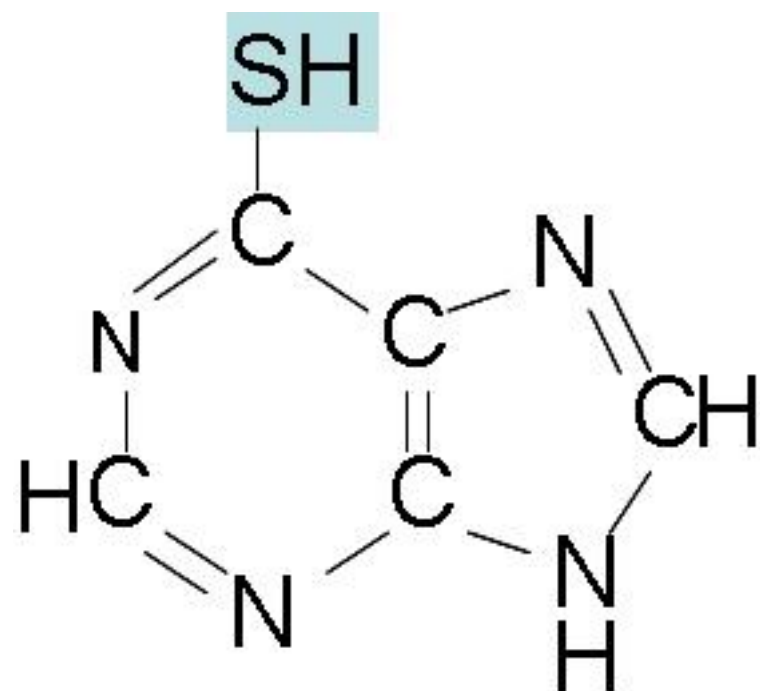
嘌呤核苷酸的抗代谢物为嘌呤、叶酸或者氨基酸类似物

1. 嘌呤类似物

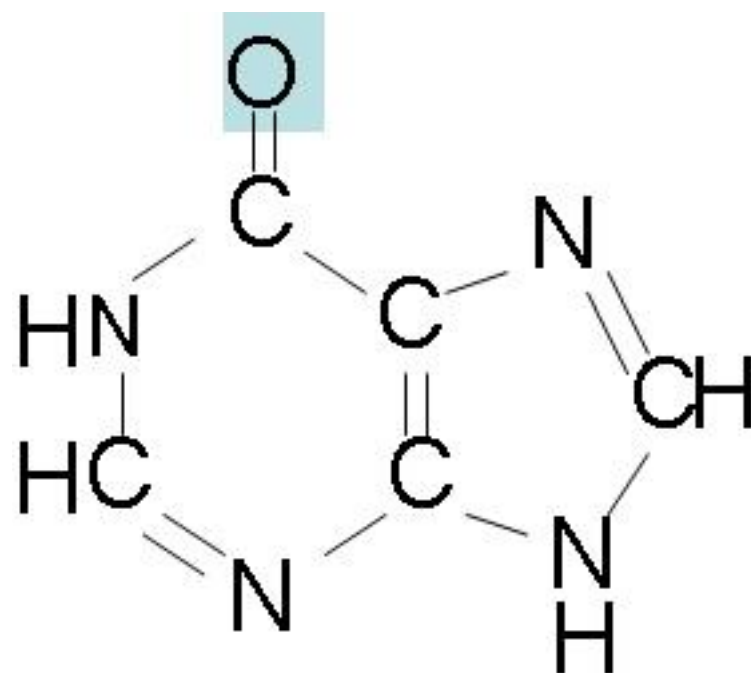
6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）

6-巯基鸟嘌呤

8-氮杂鸟嘌呤

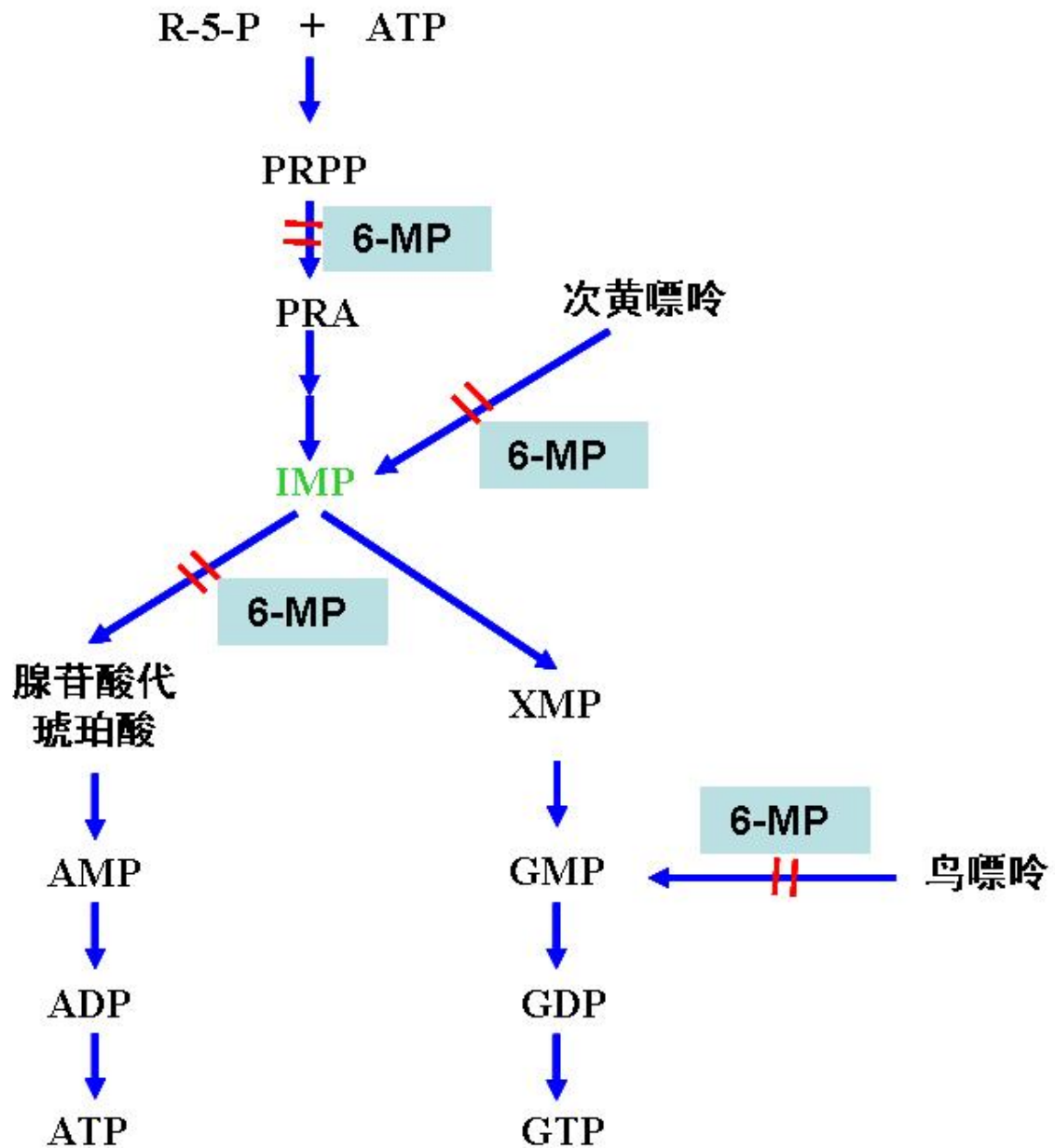


6-巯基嘌呤



次黄嘌呤

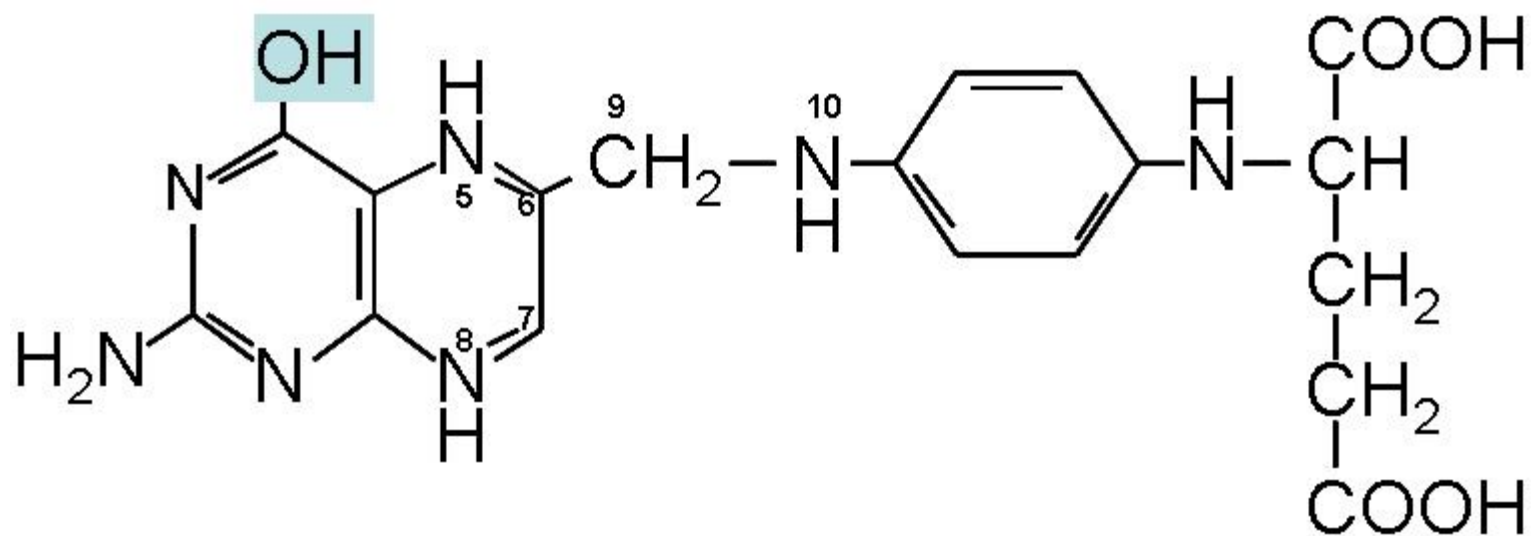
6-巯基嘌呤抗代谢物的作用机制



2. 叶酸类似物

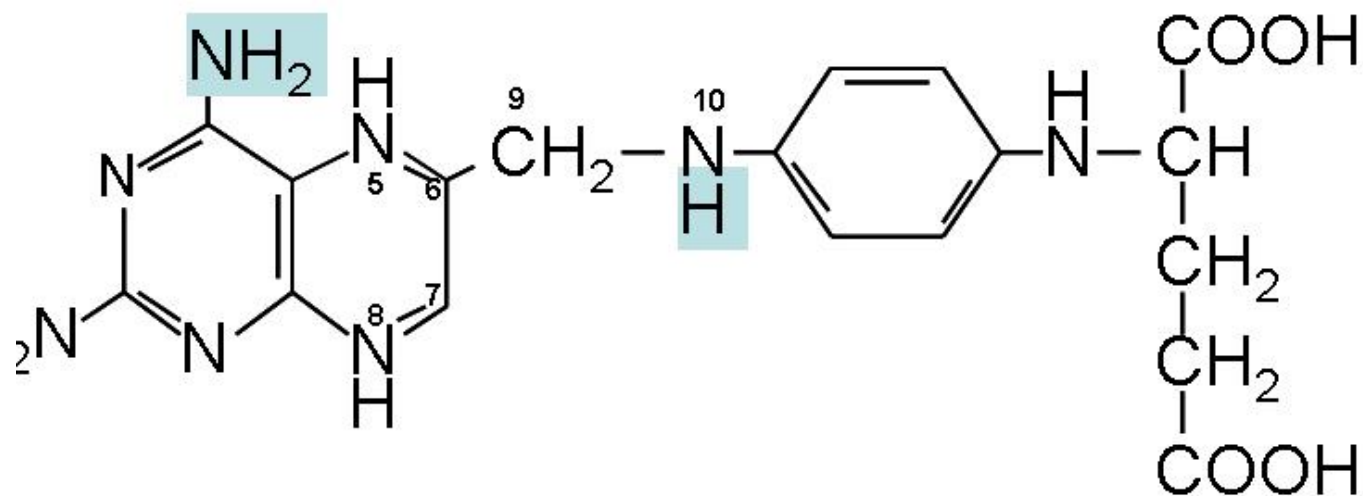
氨蝶呤 (aminopterin)

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX)

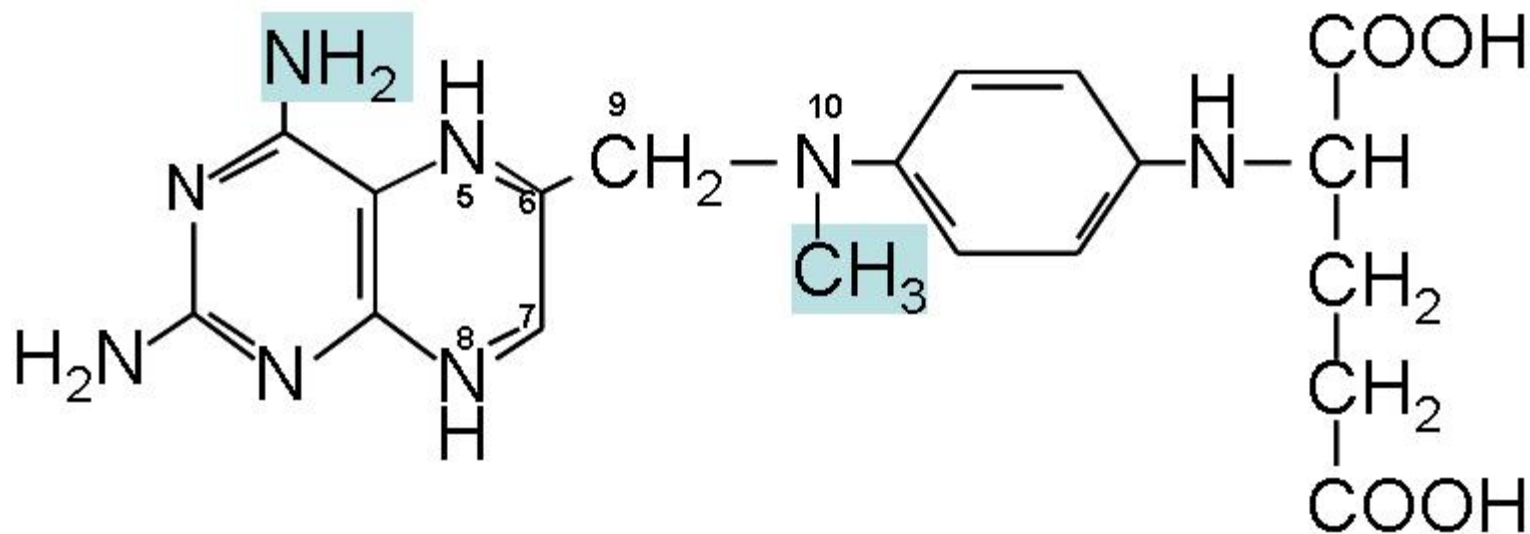


叶酸的结构式

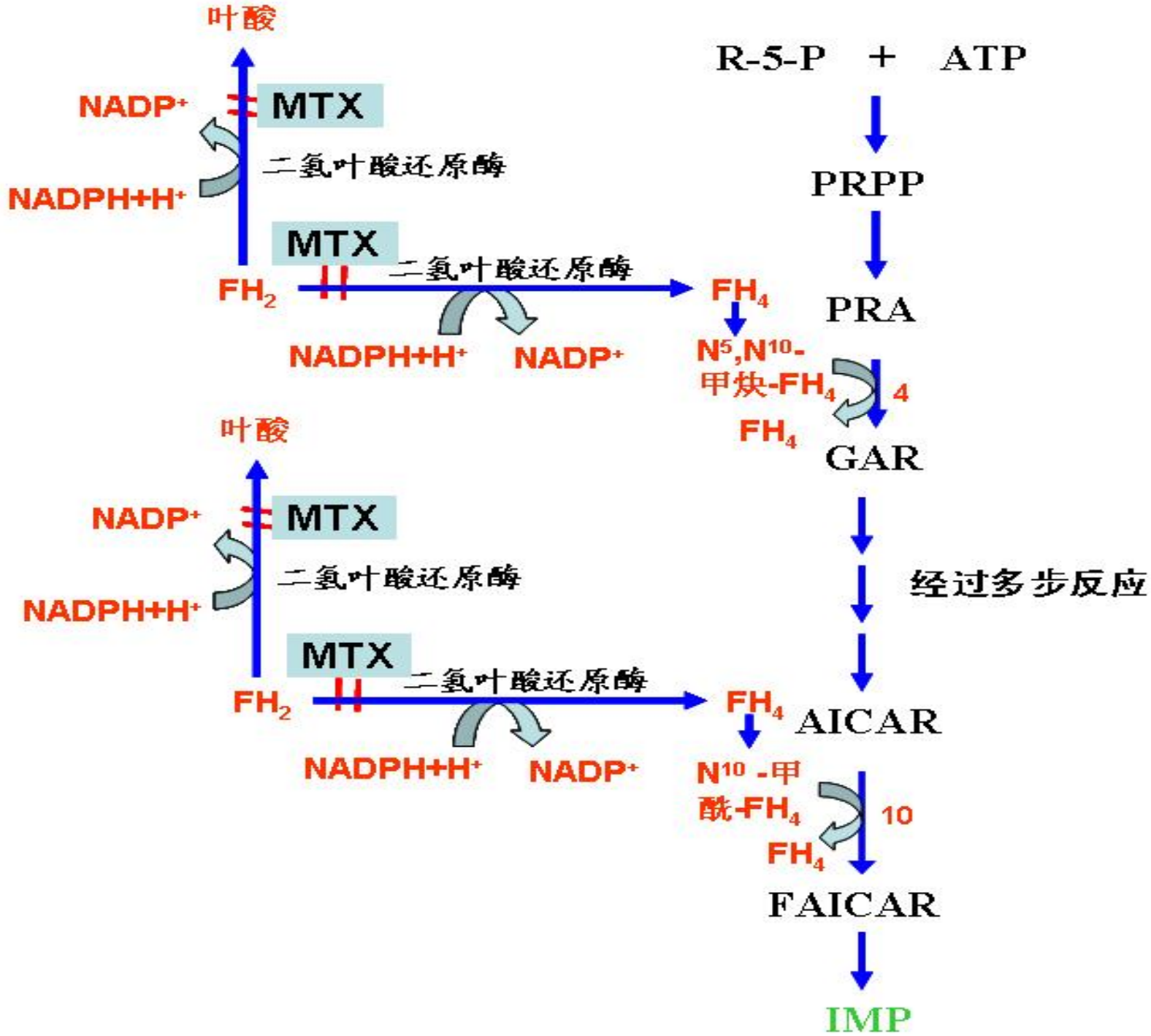
氨蝶呤



甲氨蝶呤



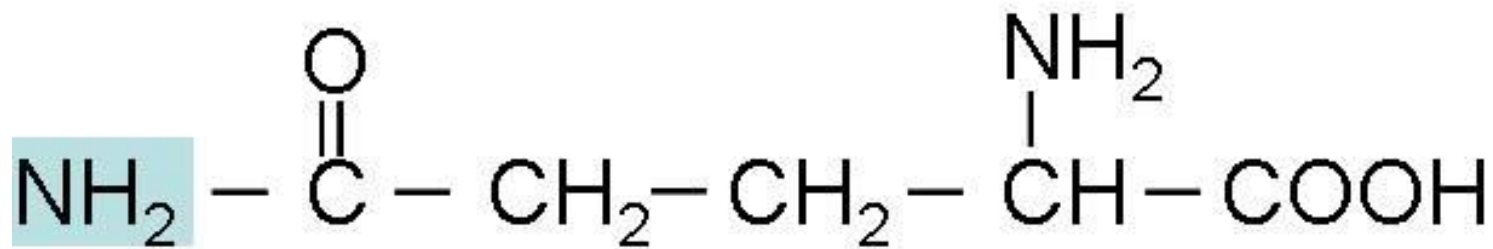
叶酸类似物的作用机制



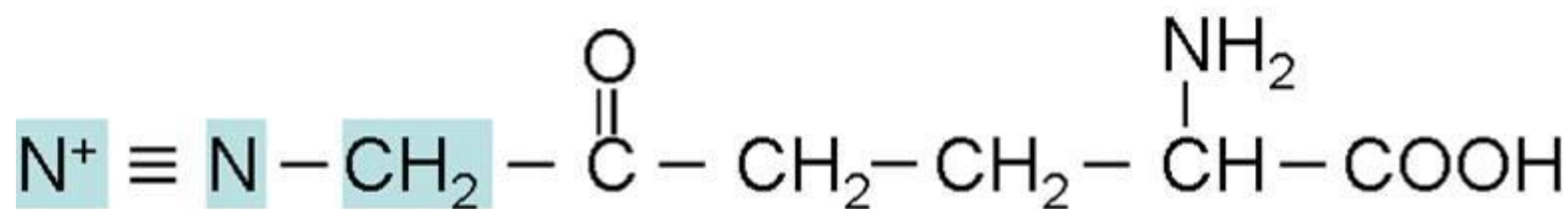
3. 氨基酸类似物

6-重氮-5-氧正亮氨酸

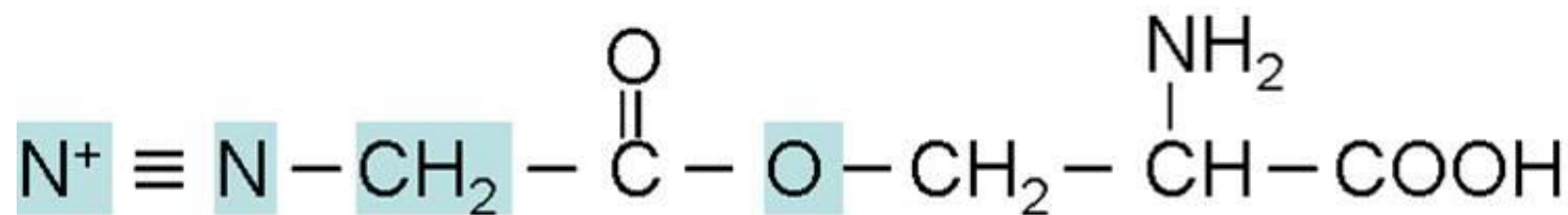
氮杂丝氨酸



谷氨酰胺的结构式

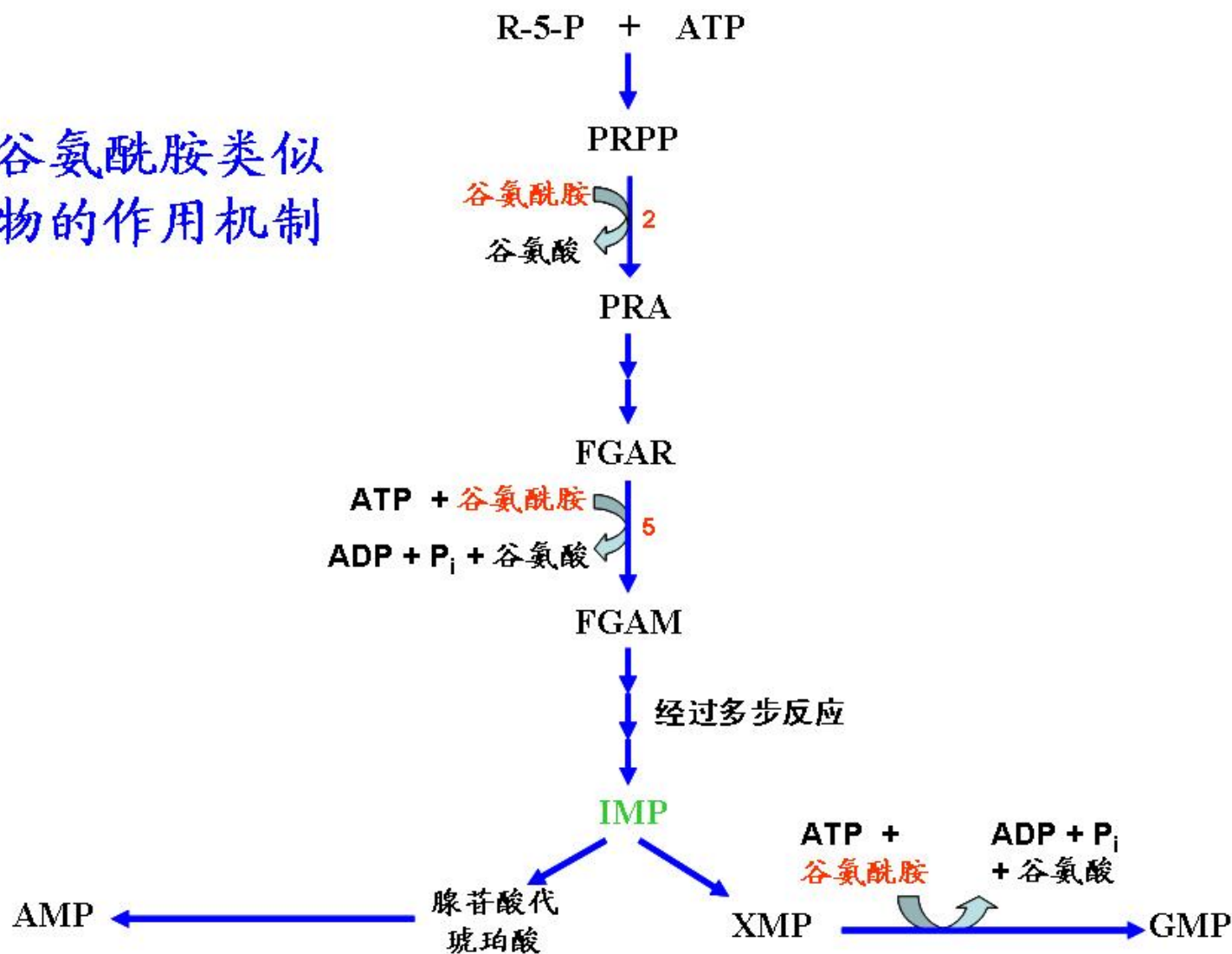


6-重氮-5-氧正亮氨酸

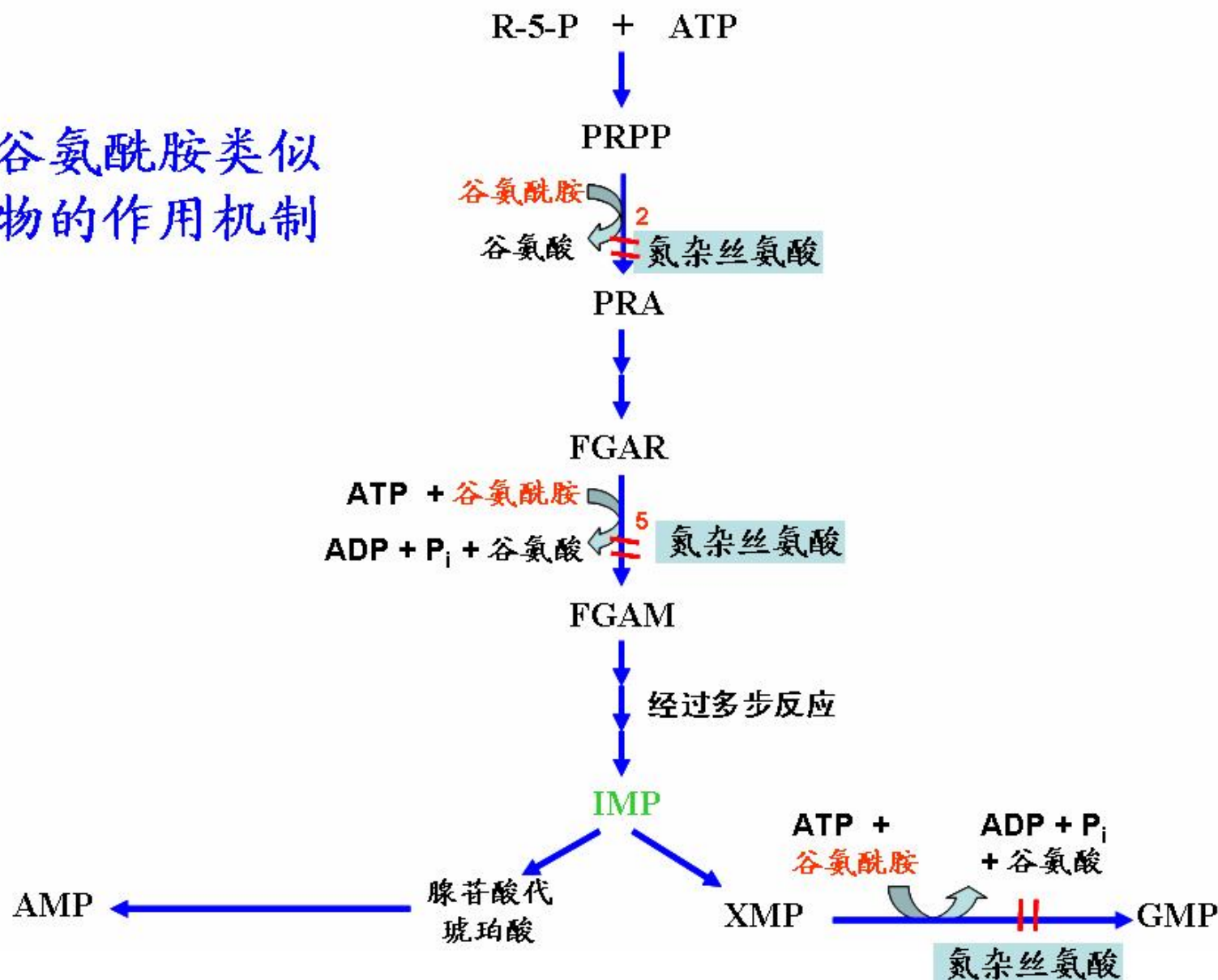


氮杂丝氨酸

谷氨酰胺类似物的作用机制



谷氨酰胺类似物的作用机制



二、嘧啶核苷酸的从头合成

（一）嘧啶核苷酸从头合成的原料

1. 嘧啶核苷酸从头合成的过程

嘧啶核苷酸从头合成是在先合成的嘧啶环上磷酸核糖化而成的

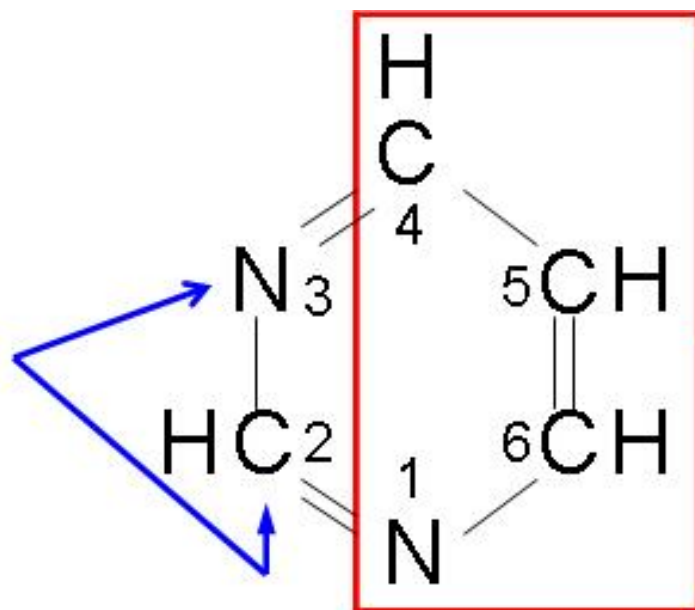
（1）嘧啶环的合成

* 氨基甲酰磷酸合成酶 II

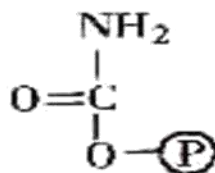
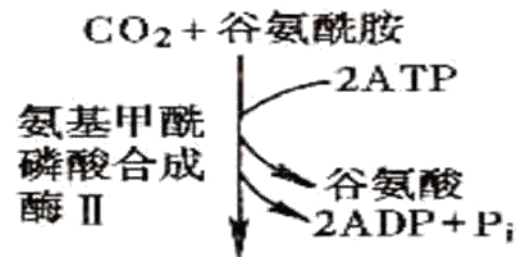
* 天冬氨酸氨基甲酰转移酶

（2）嘧啶核苷酸的合成

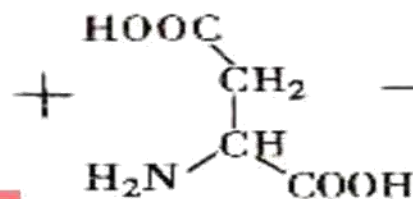
氨基甲
酰磷酸



天冬氨酸



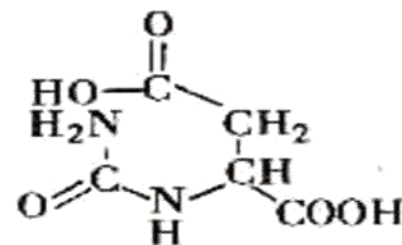
氨基甲酰磷酸



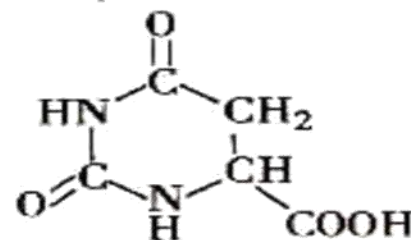
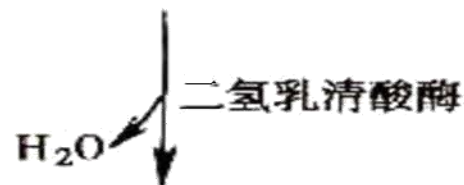
天冬氨酸

天冬氨酸氨
基甲酰基转移酶

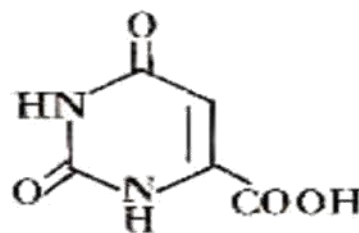
P_i



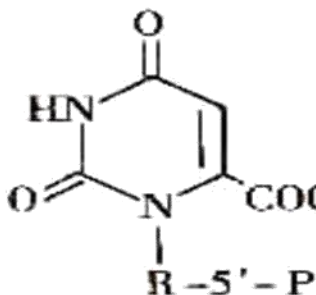
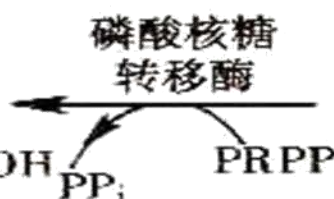
氨甲酰天冬氨酸



二氢乳清酸



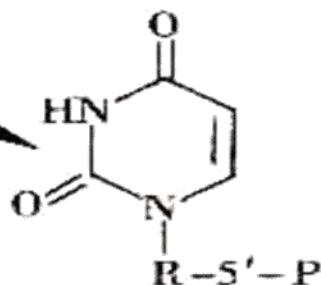
乳清酸



乳清酸核苷酸 (OMP)

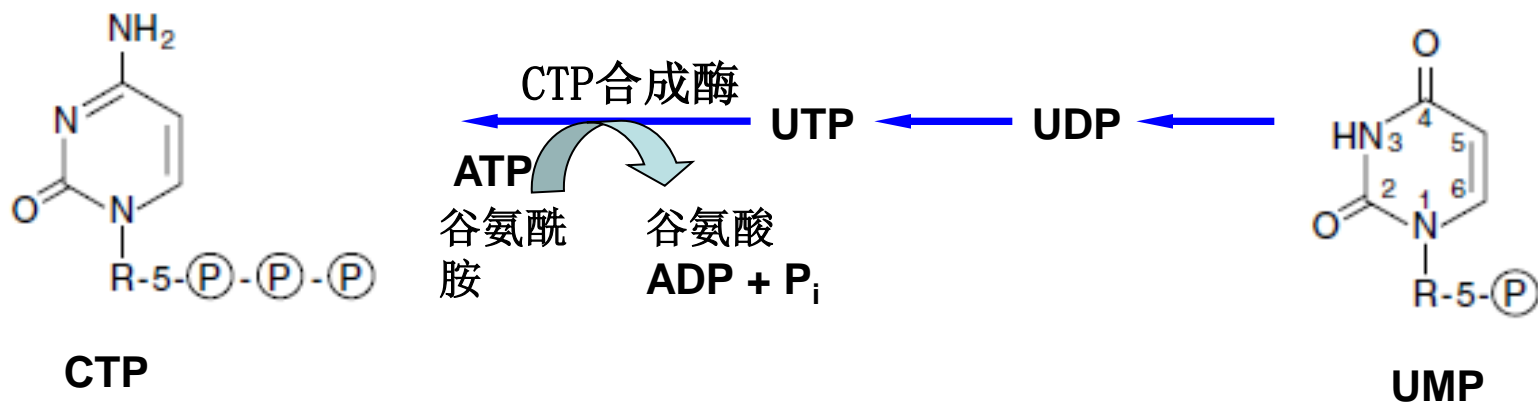
脱羧酶

CO_2

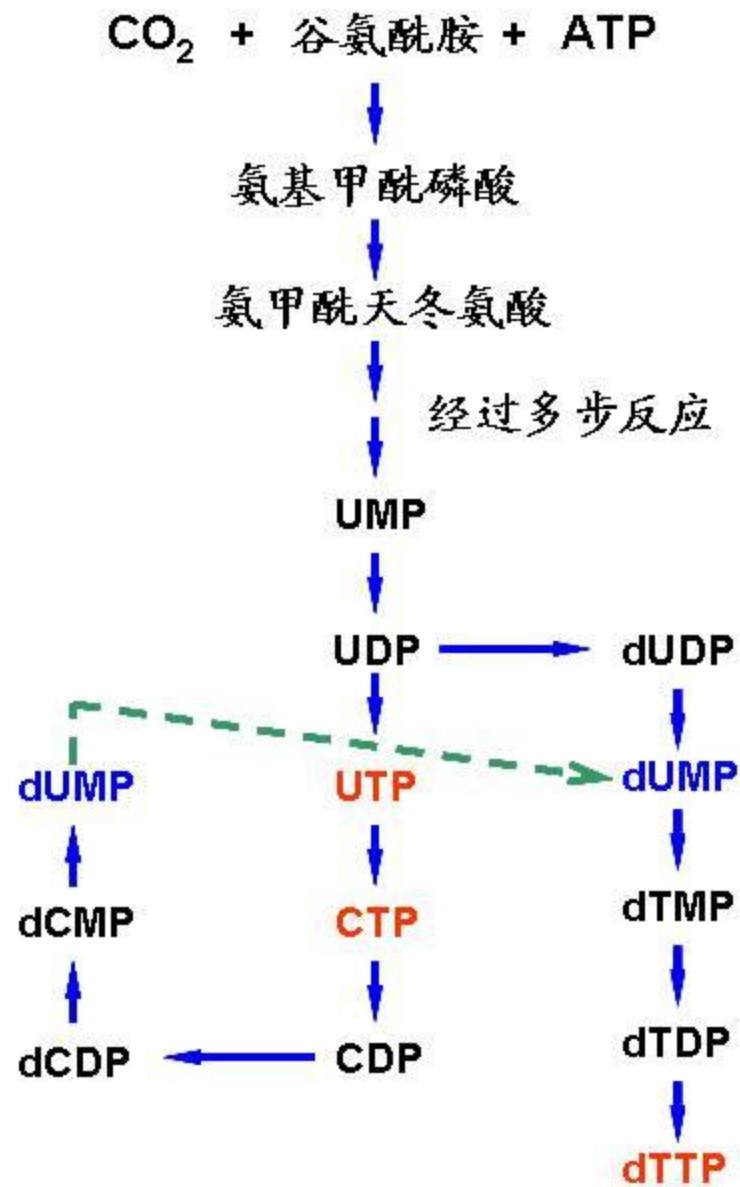


尿嘧啶核苷酸 (UMP)

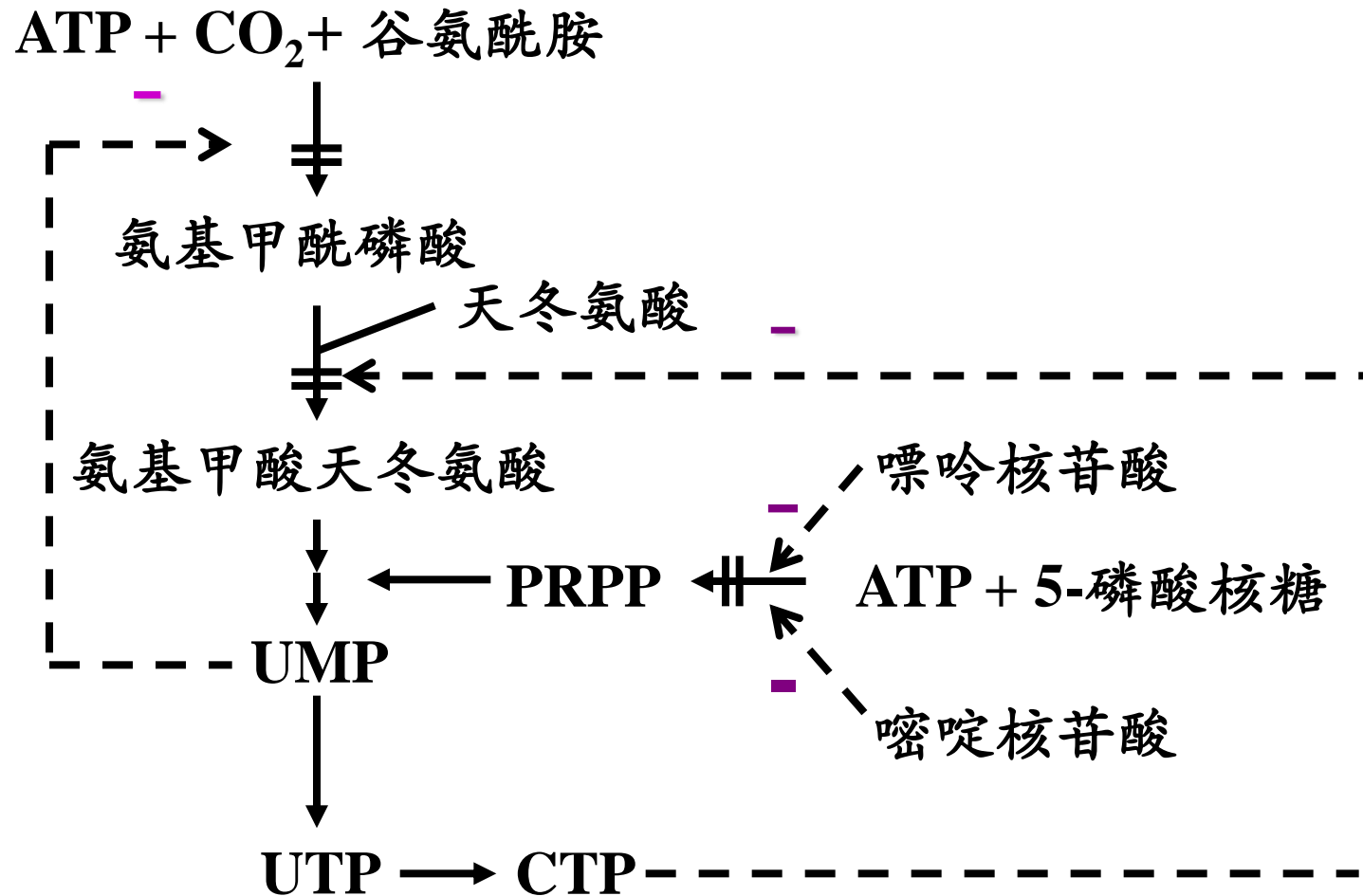
(3) UTP和CTP的合成



嘧啶核苷酸的从头合成



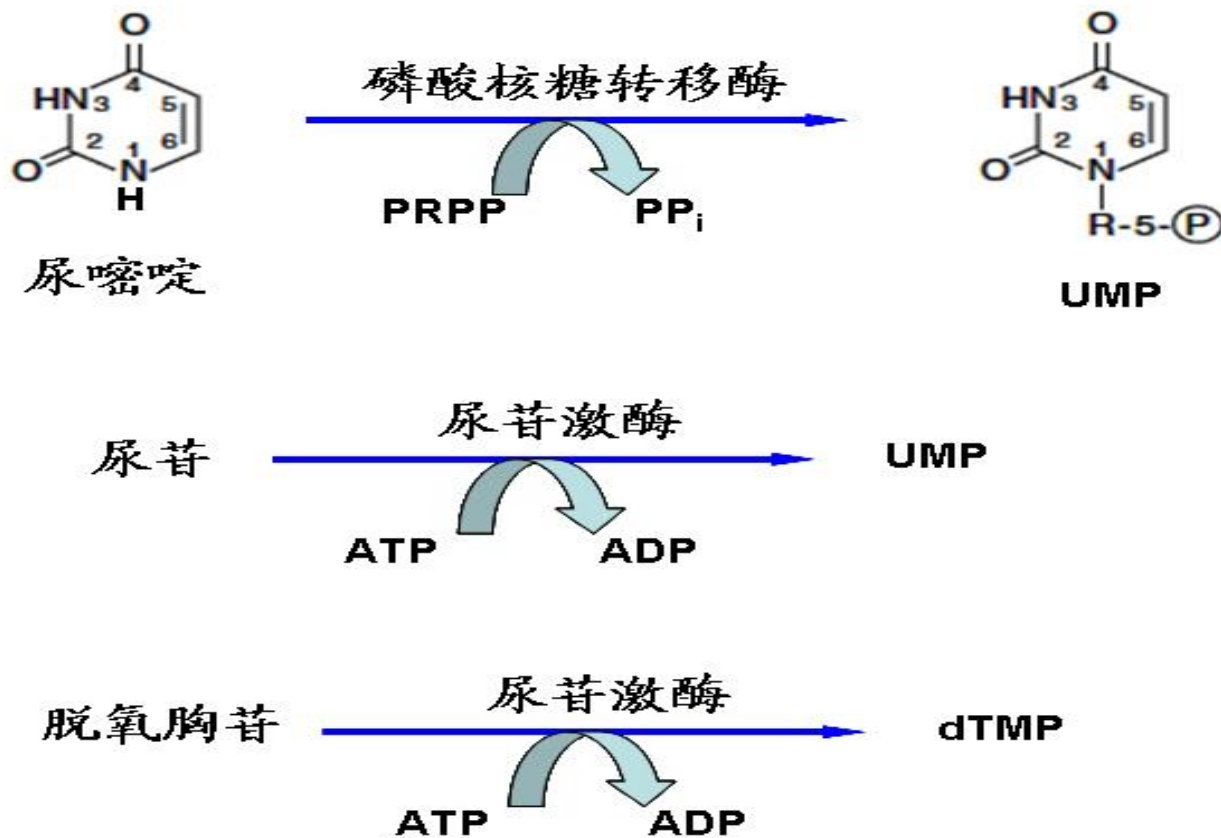
(二) 嘧啶核苷酸从头合成的调节



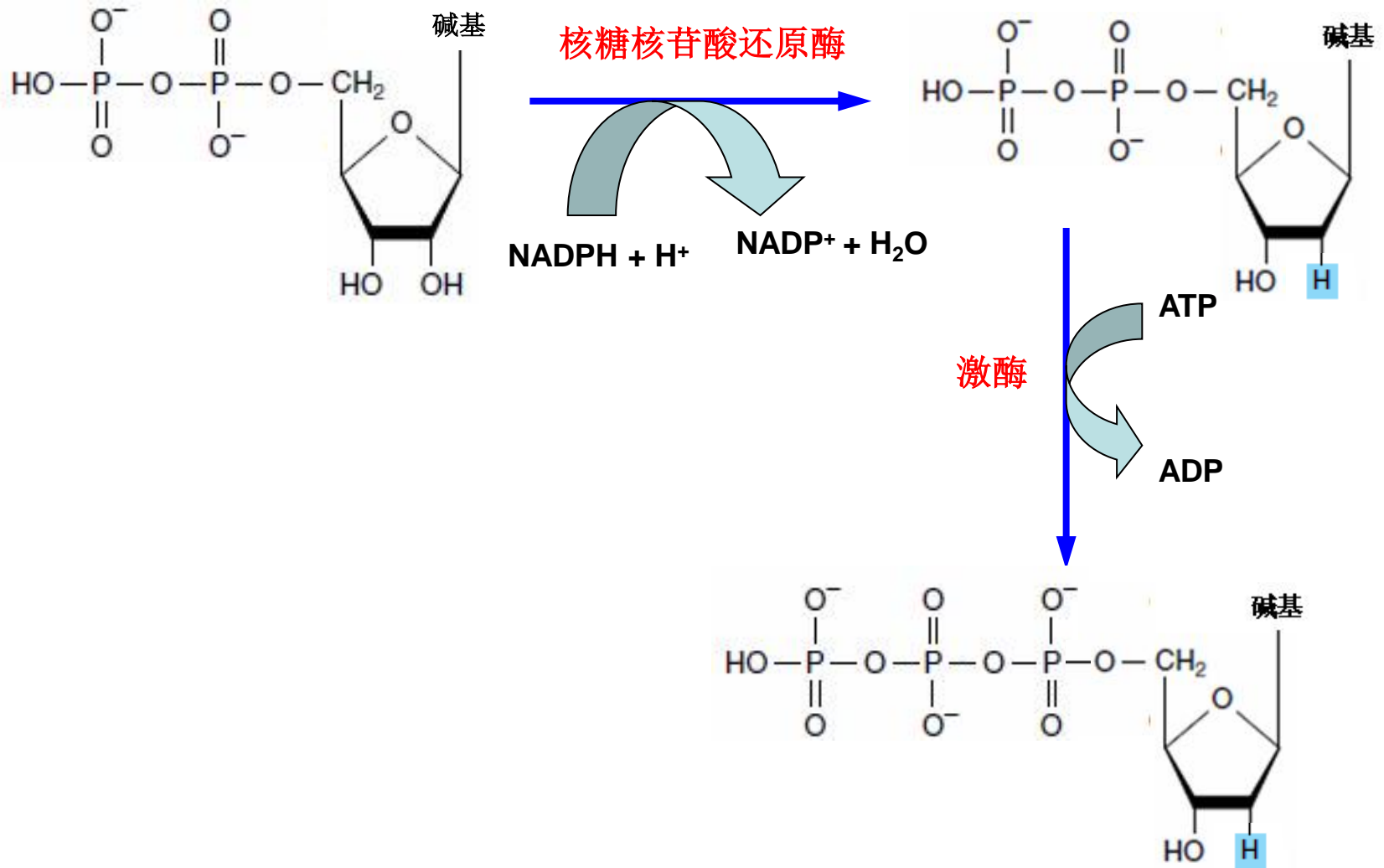
(三) 嘧啶核苷酸的补救合成途径

1. 嘧啶碱基生成嘧啶核苷酸
2. 嘧啶核苷转变为嘧啶核苷酸

嘧啶核苷酸的补救合成



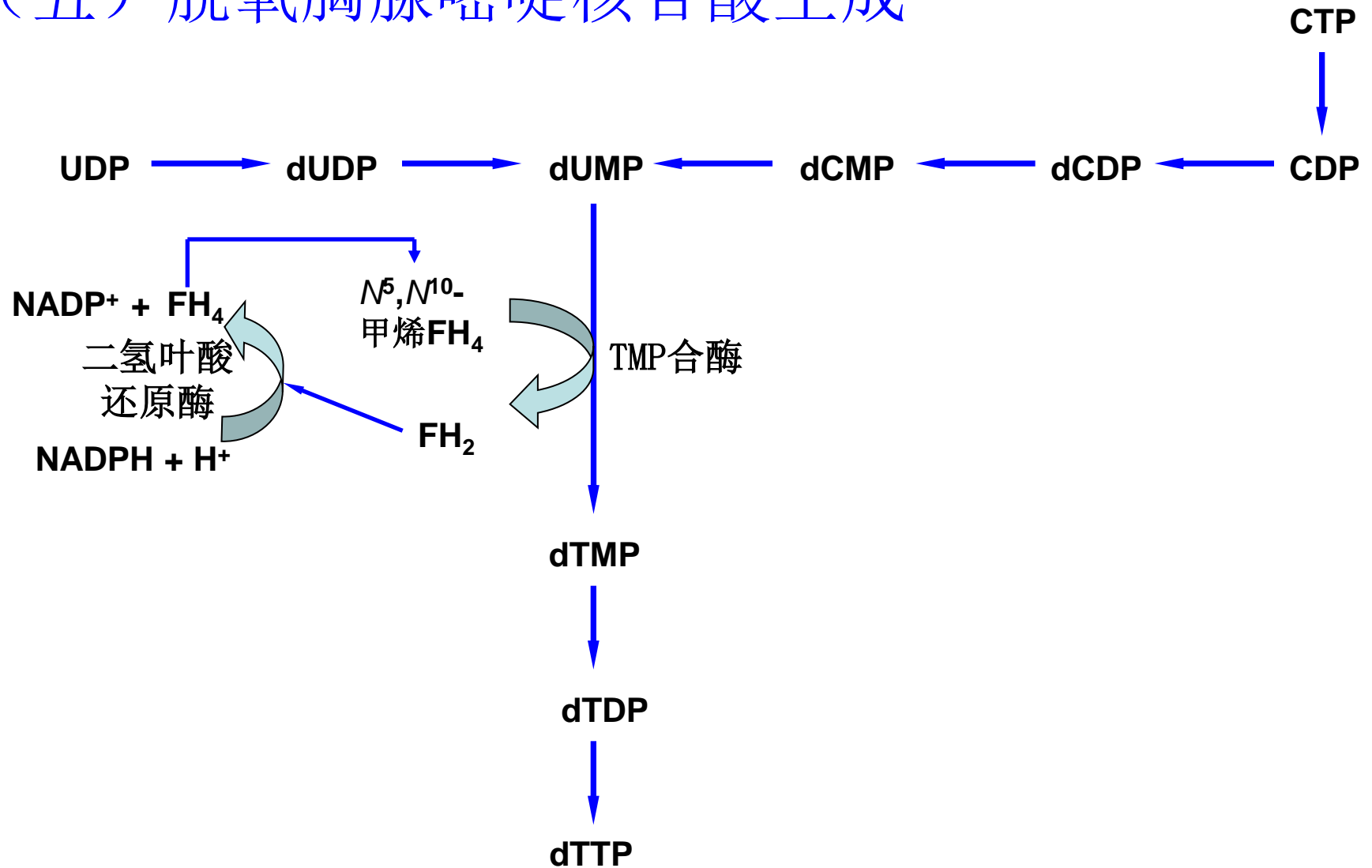
(四) 脱氧核糖核苷酸的合成



核糖核苷酸还原酶的变构调节

核苷酸与R1亚基的结合部位		变构调节的效果	
一般调节部位	底物特异性调节部位	促进NDP还原	抑制NDP还原
ATP	ATP(dATP)	CDP、UDP	
ATP	dTTP	GDP	CDP、UDP
ATP	dGTP	ADP	CDP、UDP
dATP	任何变构效应剂		ADP、GDP、CDP、UDP

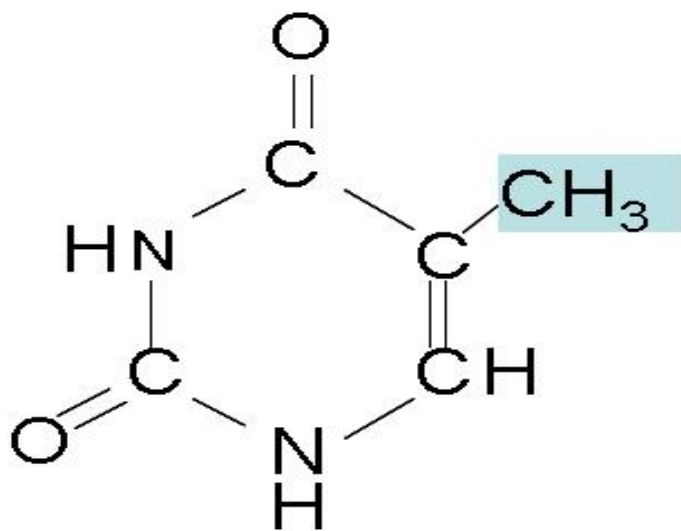
(五) 脱氧胸腺嘧啶核苷酸生成



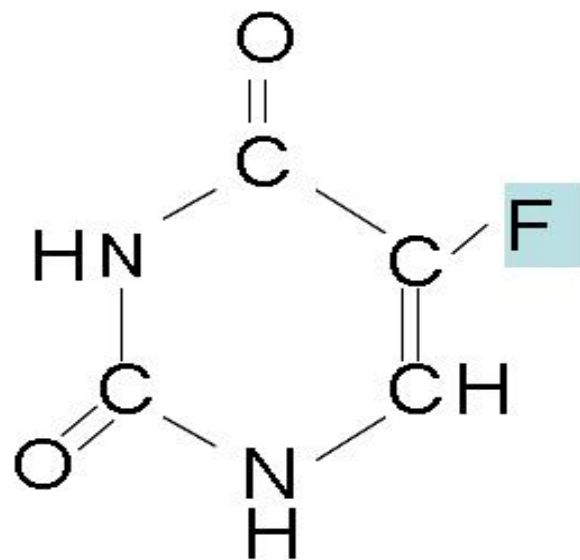
(六) 嘧啶核苷酸的抗代谢物

1. 嘧啶类似物

5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU)

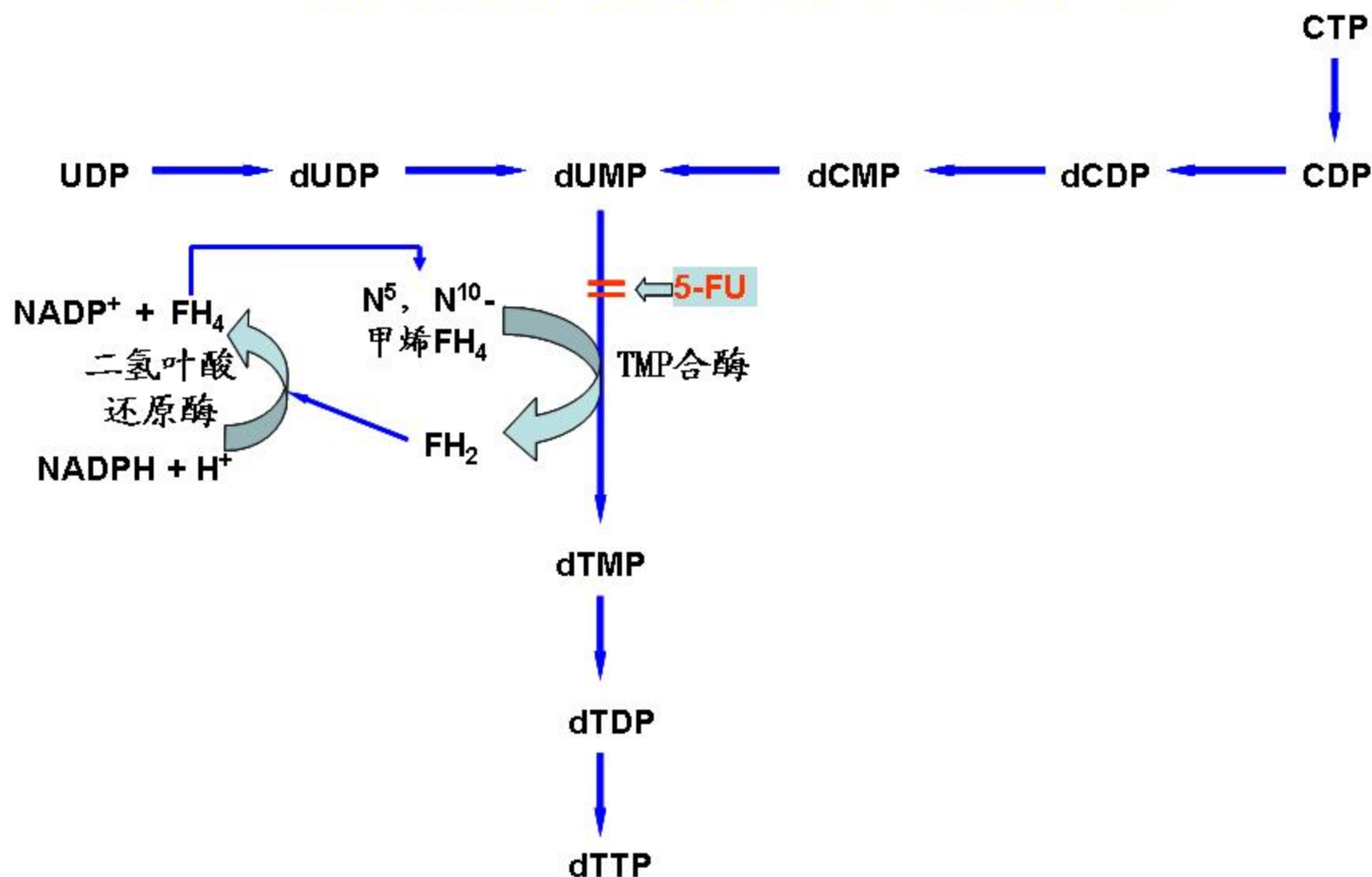


胸腺嘧啶



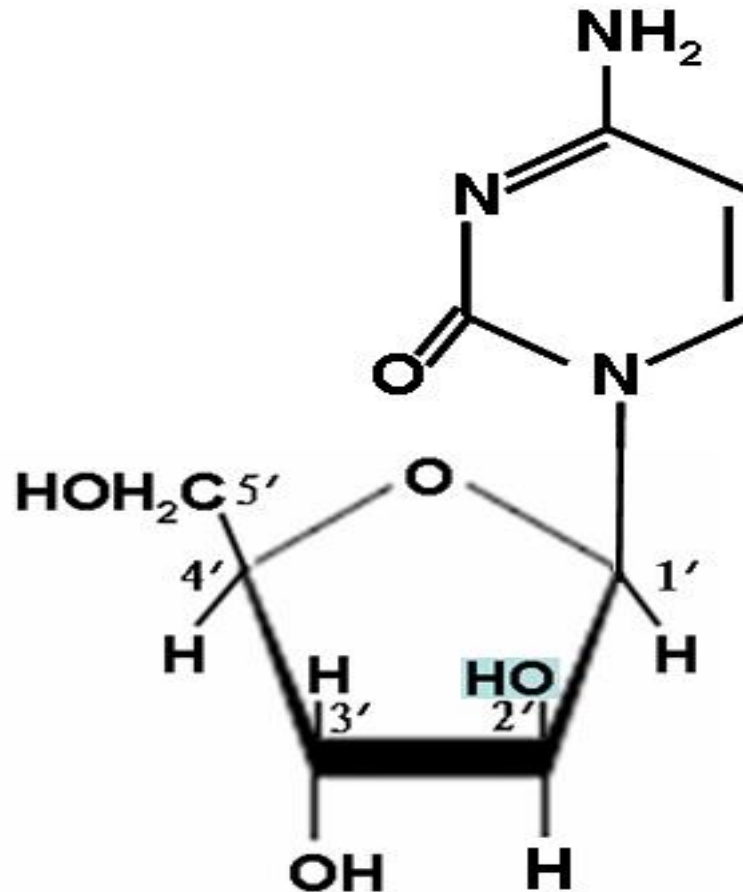
5-氟尿嘧啶(5-FU)

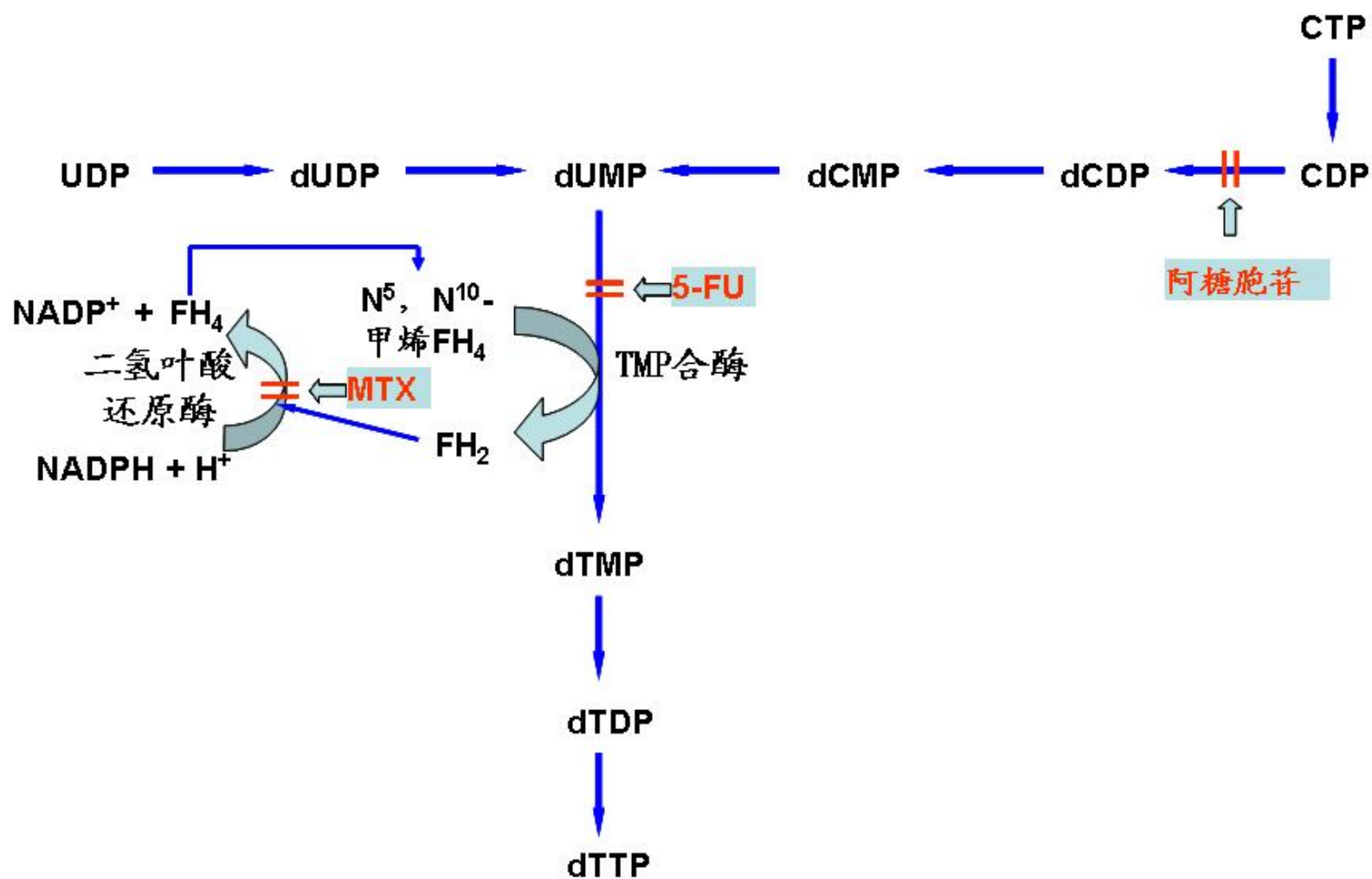
嘧啶核苷酸类似物的作用机制



2. 叶酸类似物

3. 改变了核糖结构的核苷类似物





第二节 核苷酸的分解代谢

一. 嘌呤核苷酸的分解代谢

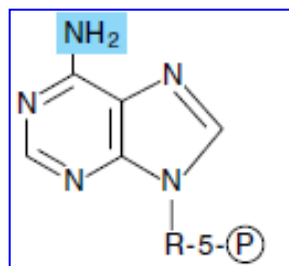
(一) 人类嘌呤碱的最终降解产物为尿酸

四步完成

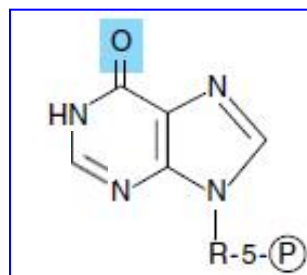
* 在第二步反应中生成的核糖-1-磷酸可以异构为核糖-5-磷酸，再用于合成PRPP

* 黄嘌呤氧化酶 催化第三步和第四步反应，是别嘌呤醇治疗痛风的作用位点

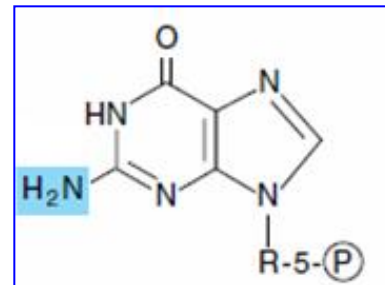
嘌呤核苷酸的分解代谢



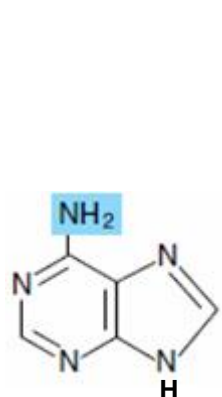
AMP



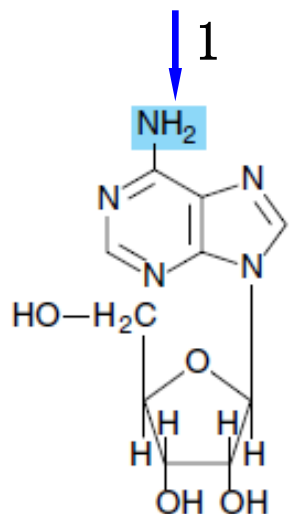
IMP



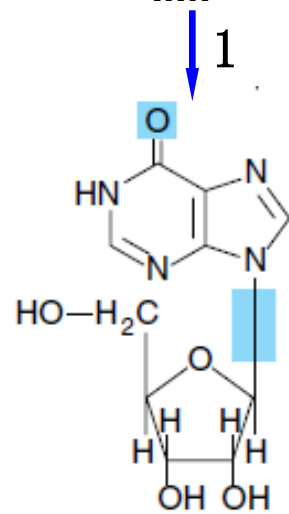
GMP



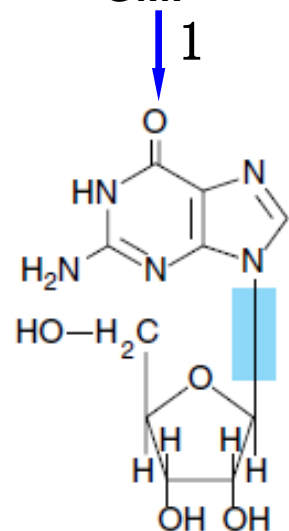
腺嘌呤



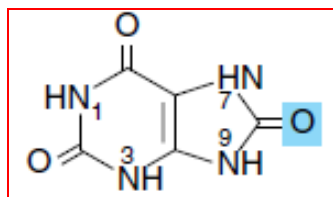
腺苷



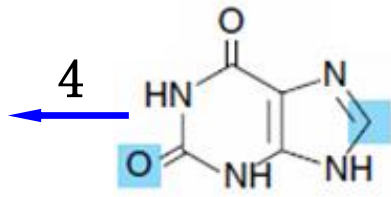
次黄苷



鸟苷



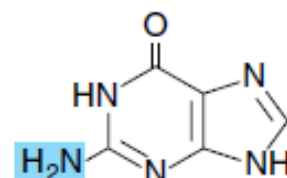
尿酸



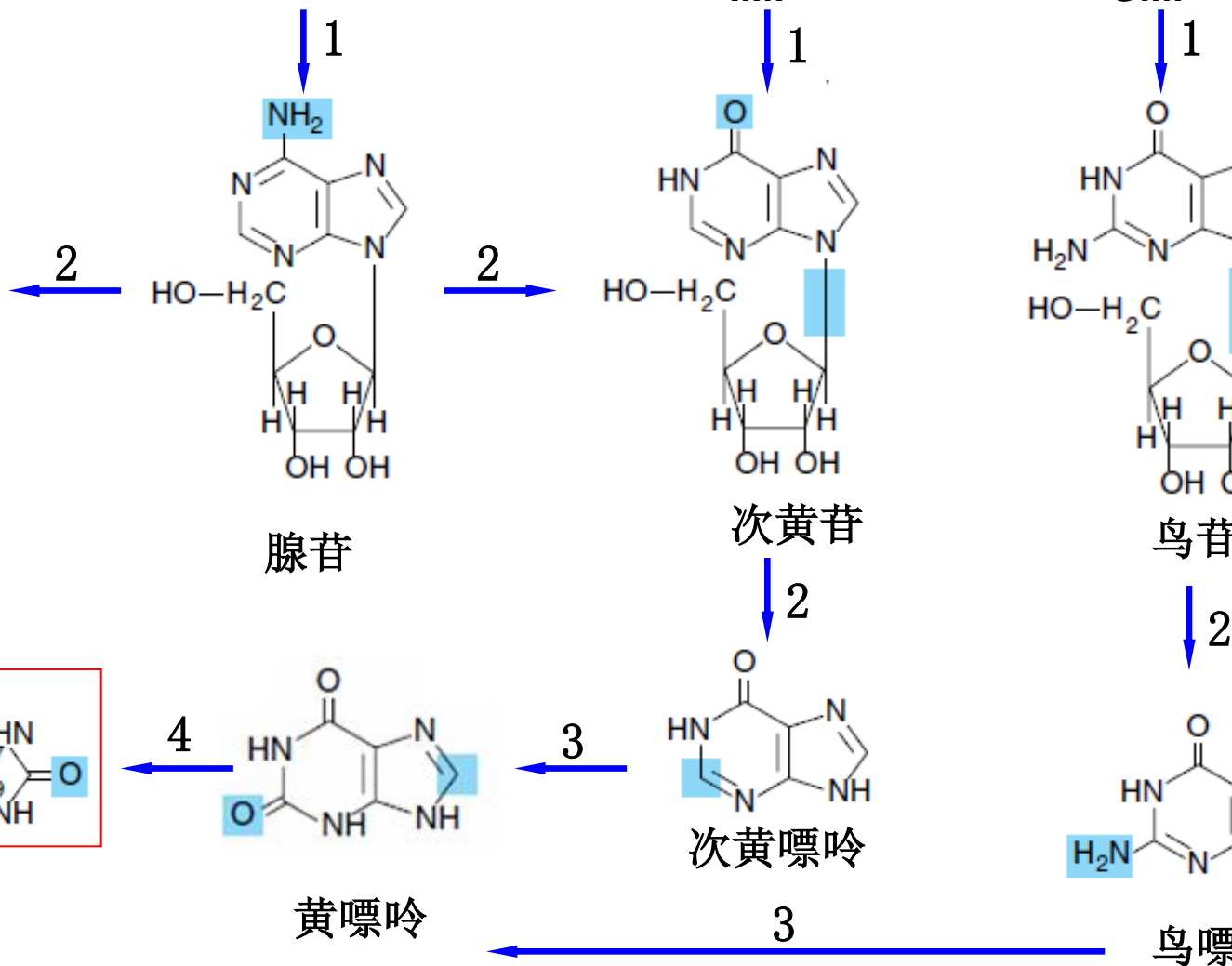
黄嘌呤



次黄嘌呤



鸟嘌呤

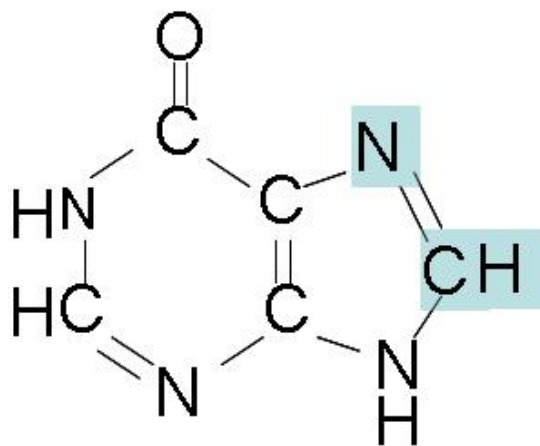


(二) 嘌呤核苷酸代谢障碍与疾病

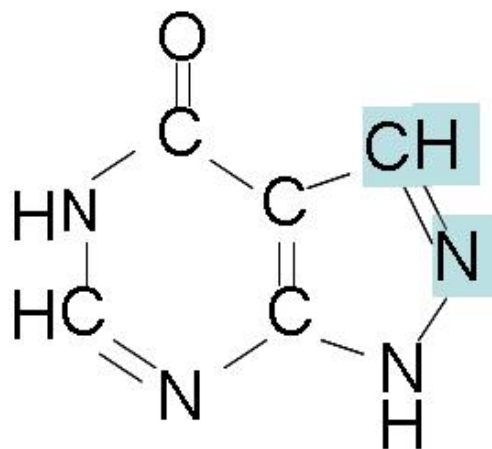


1. 痛风

- * 高尿酸血症
- * 痛风
- * 别嘌醇

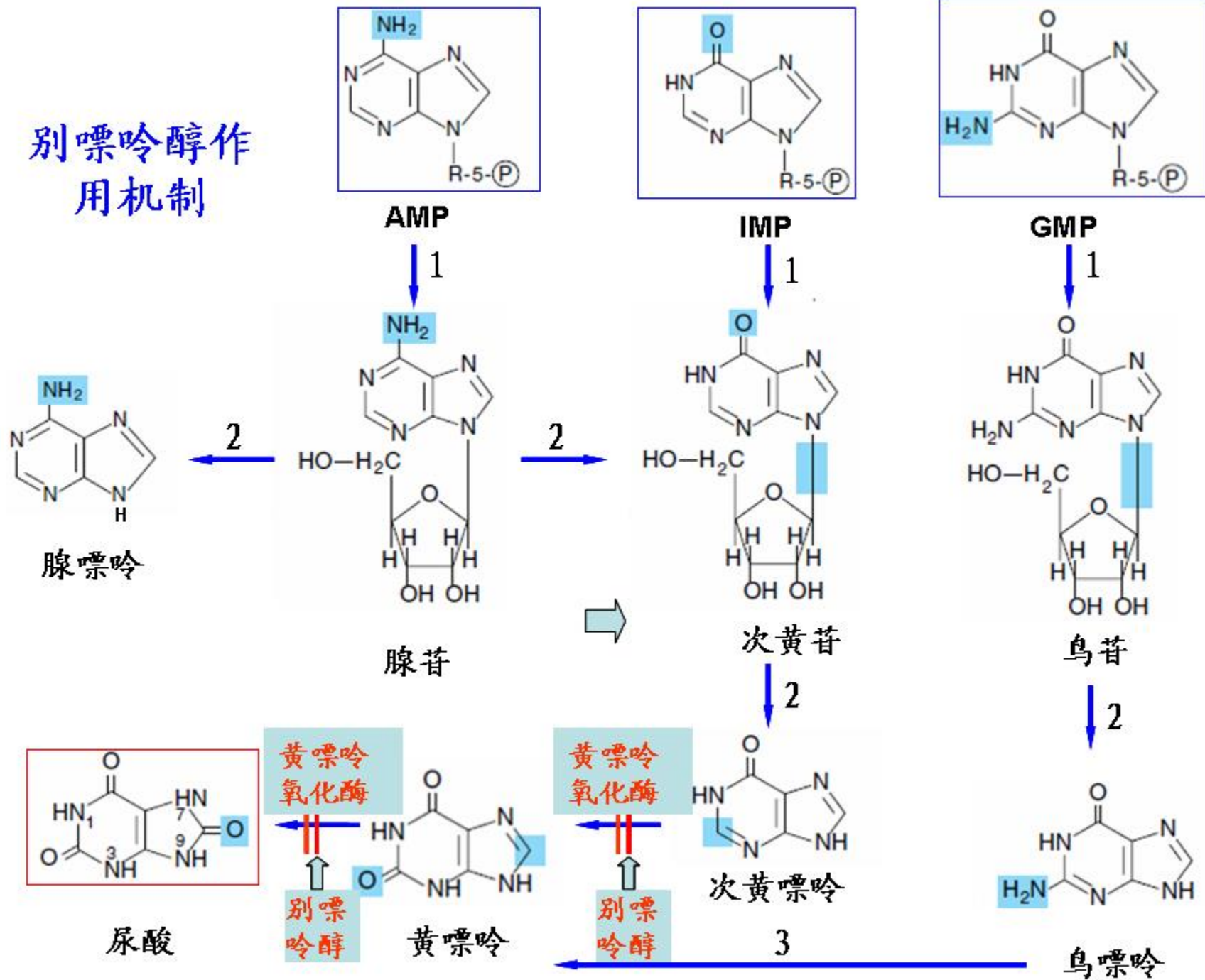


次黄嘌呤



别嘌呤醇

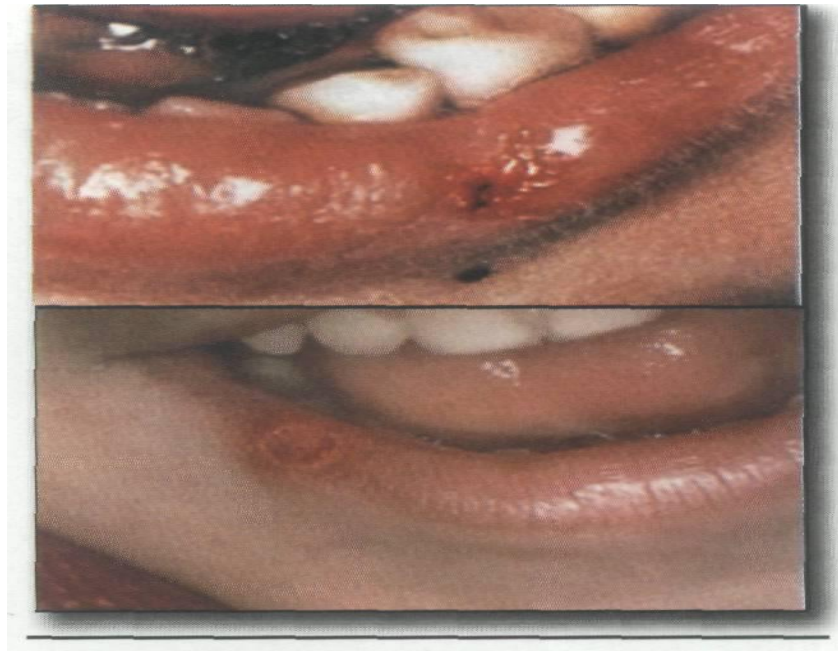
别嘌呤醇作用机制



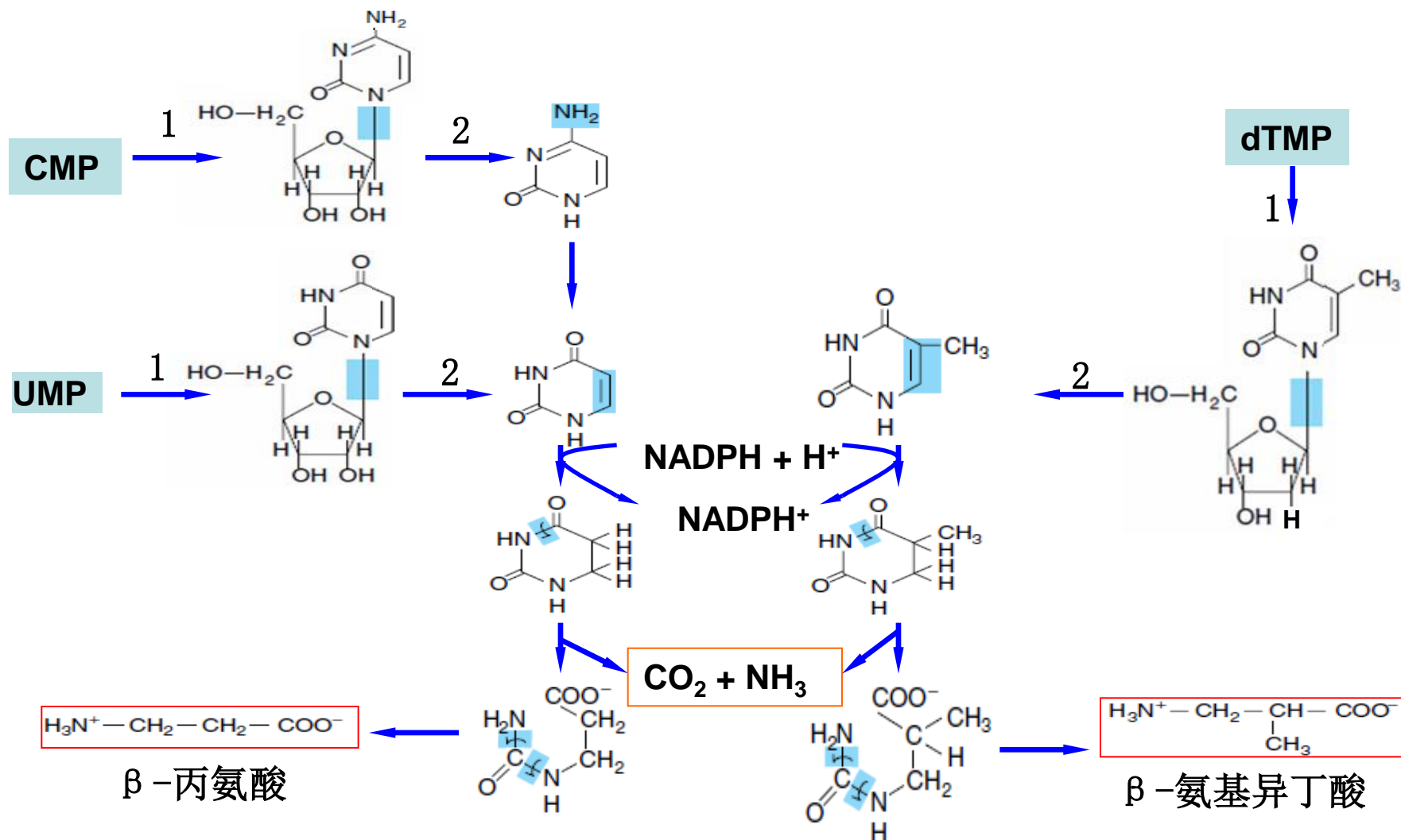
2. HGPRT完全缺乏导致Lesch-Nyhan 综合症

强迫性自毁行为

该病患者伴随有高尿酸血症，并逐渐出现痛风症状。



二、嘧啶核苷酸分解代谢



思考题：

1. 简述嘌呤核苷酸的补救合成。
2. 比较嘌呤核苷酸与嘧啶核苷酸从头合成的原料、过程的不同。
3. 解释下列名词：
核苷酸的从头合成
核苷酸的补救合成
4. 讨论痛风的发病机制。
5. 解释**5-FU**作用机制。