

Chapter 8

核苷酸代谢

Nucleotide Metabolism

生化与分子生物学教研室

蚌埠医学院

Major Object

[教学时数] 3学时

[掌握内容]: 核苷酸的生理功能，核苷酸合成的两条途径：从头合成和补救合成。嘌呤核苷酸从头合成的原料、能源、合成的反应阶段，IMP的生成与转变成AMP和GMP。嘧啶核苷酸从头合成的原料、关键酶，UMP生成及转变成CMP，脱氧核苷酸生成，TMP生成。核苷酸分解代谢，尿酸与痛风症。

[熟悉内容]: 核苷酸补救合成的过程，补救合成的生理意义。嘧啶核苷酸分解代谢。

[了解内容]: 抗代谢物及其作用。

[自学内容]: 食物核酸的消化吸收。嘌呤核苷酸、嘧啶核苷酸从头合成的调节。

概述 • 核酸的消化与吸收

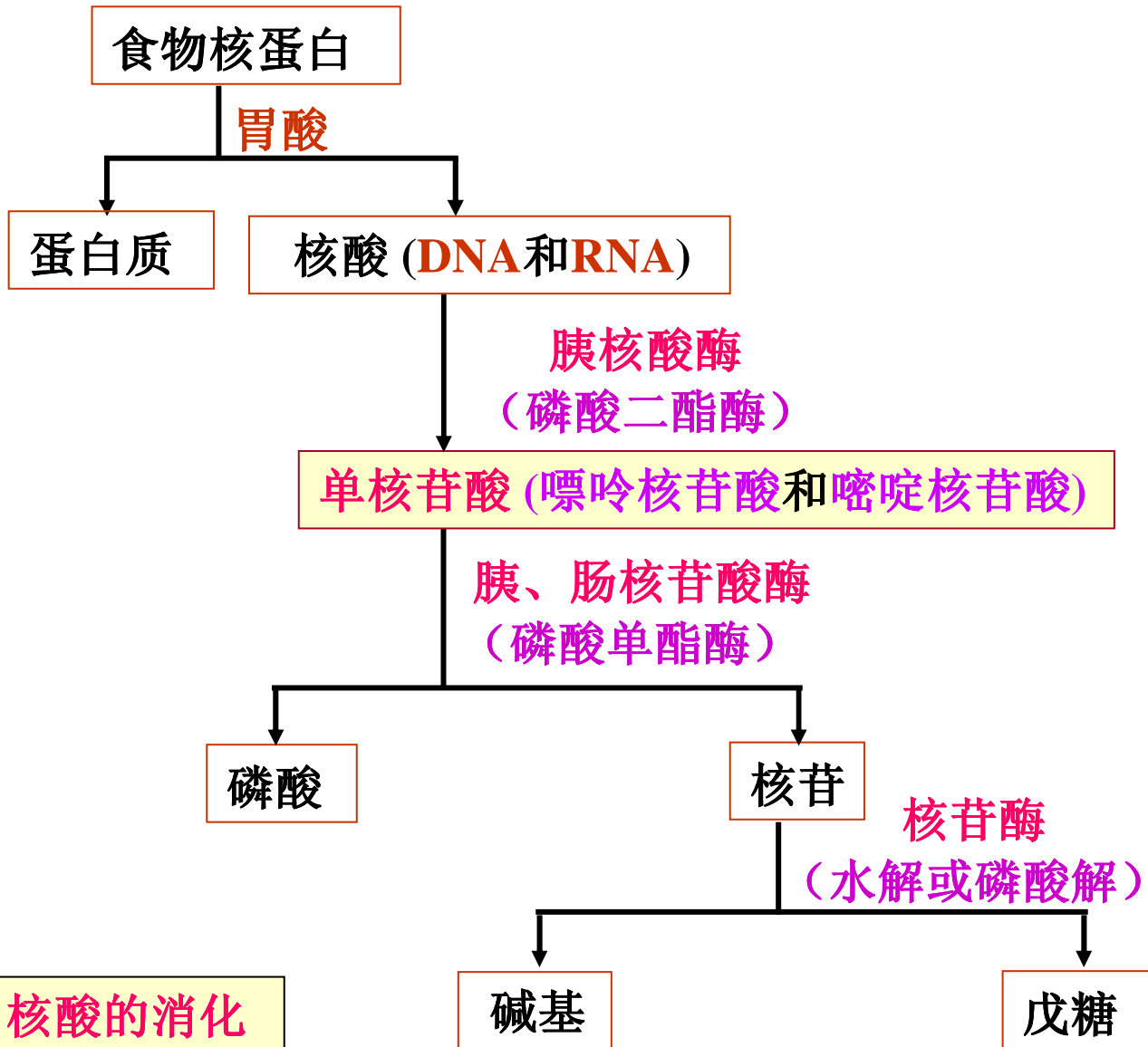
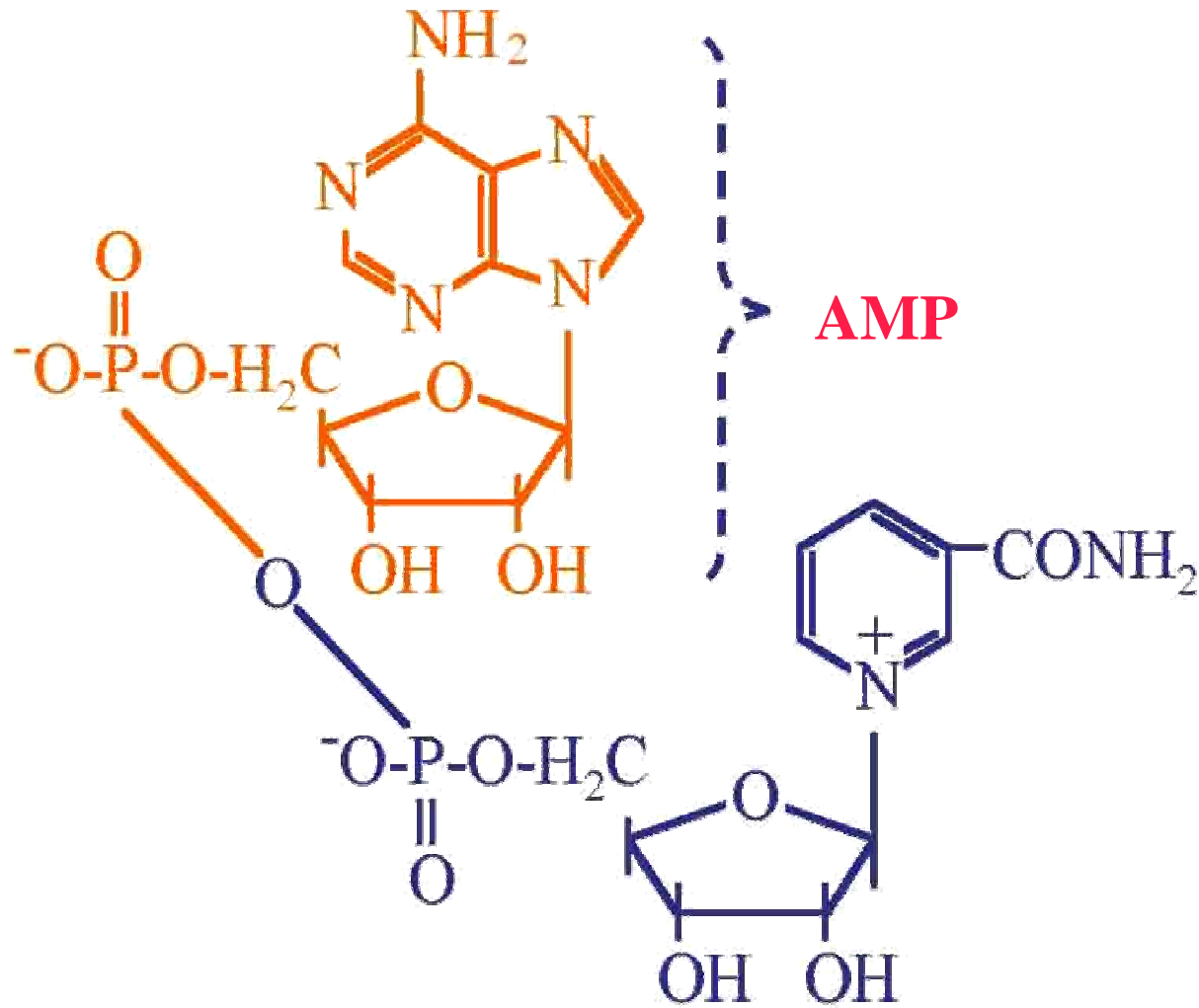


图8-1 核酸的消化

•核苷酸的生物功用

- 作为核酸合成的原料：**NTP、dNTP**；
- 体内能量的利用形式：**主要是ATP**；
- 参与代谢和生理调节：**cAMP、cGMP**；
- 组成辅酶：**NAD⁺、FAD**等；
- 活化中间代谢物：**UDPG、CDP-胆碱**等。

尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)



第一节 嘌呤核苷酸的代谢

一、嘌呤核苷酸的合成代谢

二、嘌呤核苷酸的分解代谢

第二节 嘧啶核苷酸的代谢

一、嘧啶核苷酸的合成代谢

二、嘧啶核苷酸的分解代谢

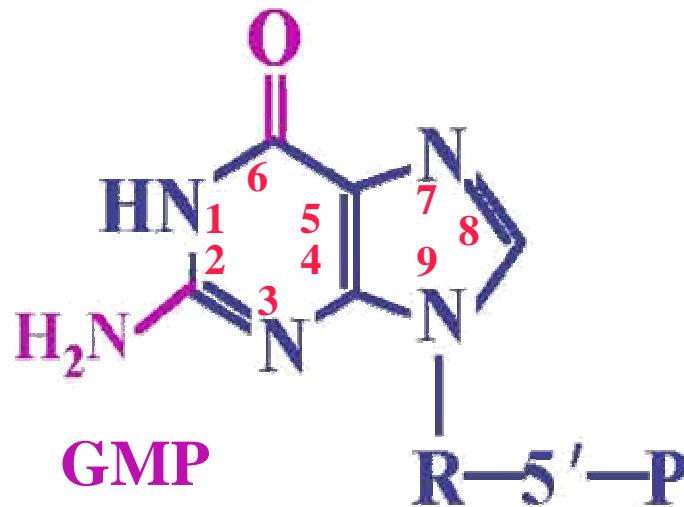
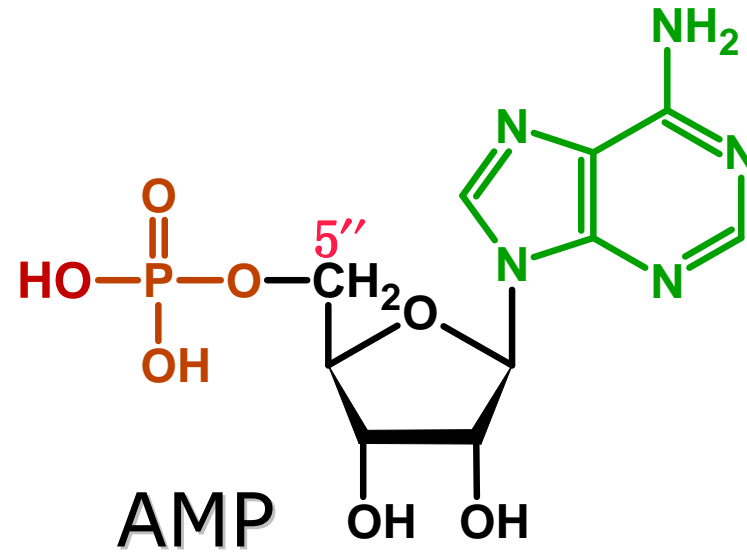
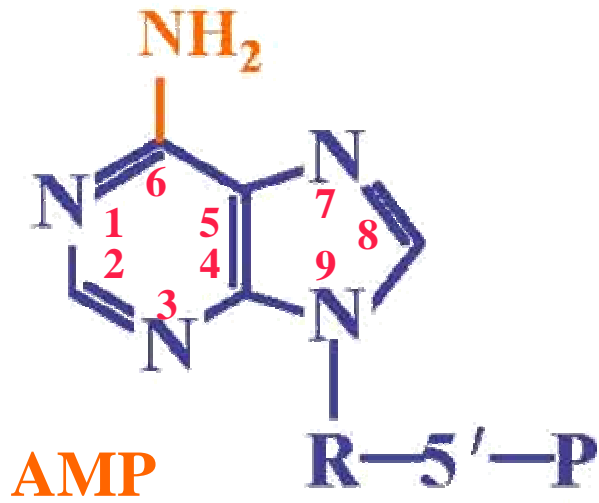
第一节

嘌呤核苷酸的代谢

Metabolism of Purine Nucleotides

(p189)

- 嘌呤核苷酸的结构



一、嘌呤核苷酸的合成代谢

(p189)

合成途径 { 从头合成途径 (de novo synthesis)
 { 补救合成途径 (salvage pathway)

(一) 嘌呤核苷酸的从头合成 (主要)

1、从头合成途径

- **定义:** 机体利用**磷酸核糖、氨基酸、一碳单位及CO₂**等为原料, 经一系列复杂的酶促反应合成嘌呤核苷酸的过程。

• 嘌呤碱合成的元素来源

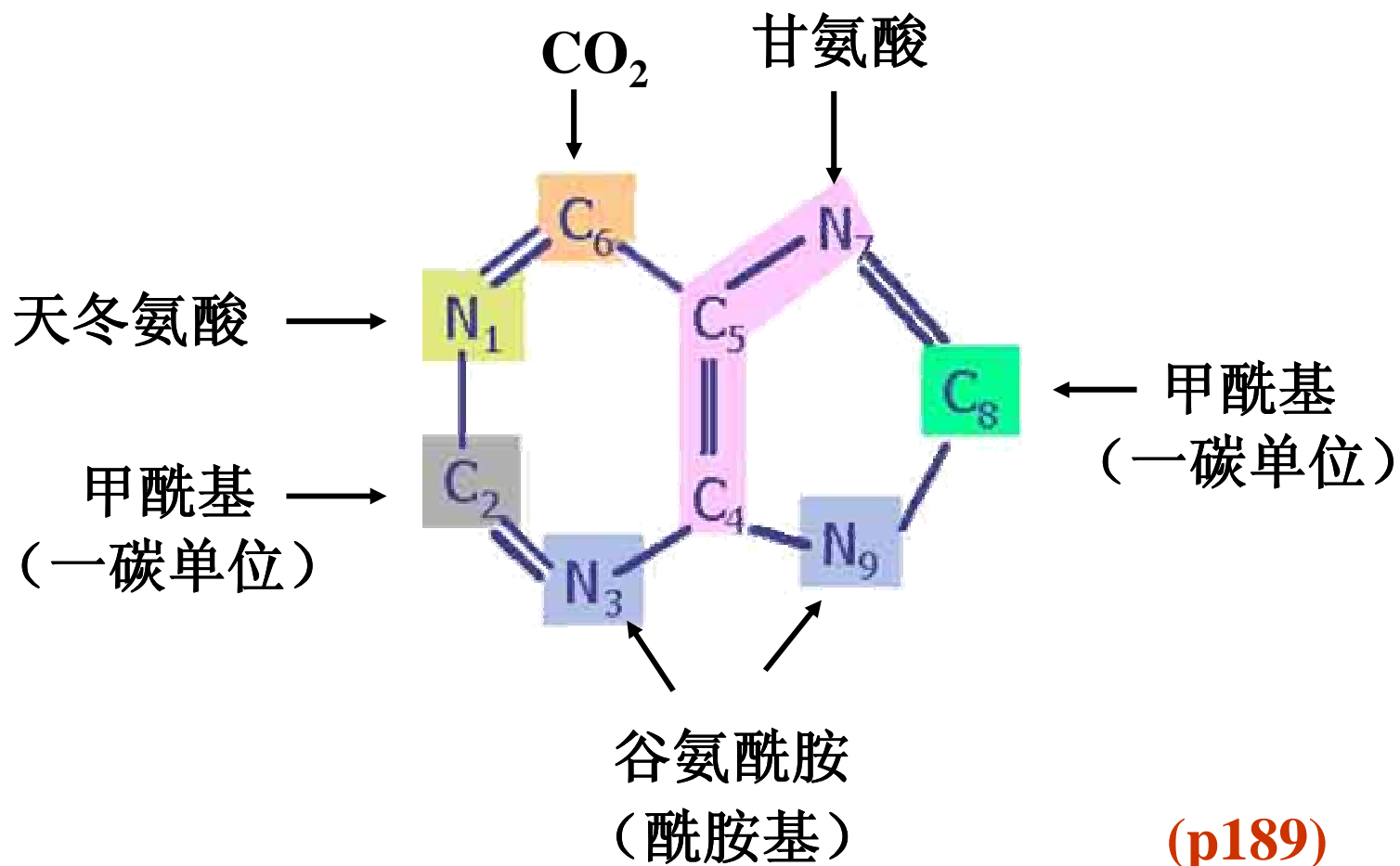


图8-2 嘌呤碱合成的元素来源

(p189)

- 部位: 肝、小肠粘膜、胸腺 (胞液) ; 脑、骨髓

无法进行此合成途径。

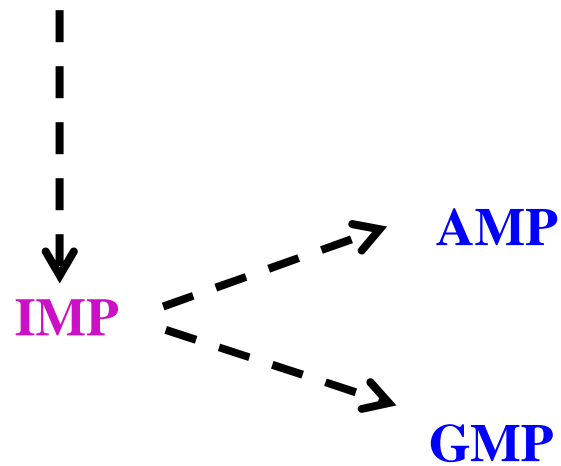
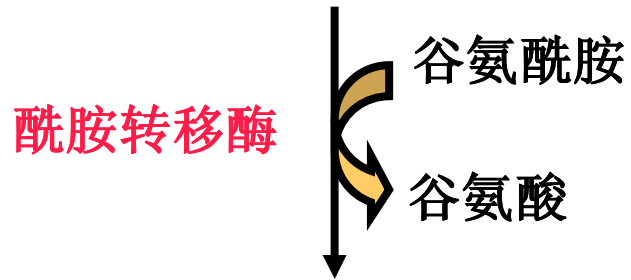
- 原料 { 氨基酸: Gln、Gly、Asp
CO₂、
一碳单位、
5-磷酸核糖 (R-5' -P)

- 过程:

- 两个阶段 {
1. 次黄嘌呤核苷酸 (IMP) 的生成
 2. AMP及GMP 的生成

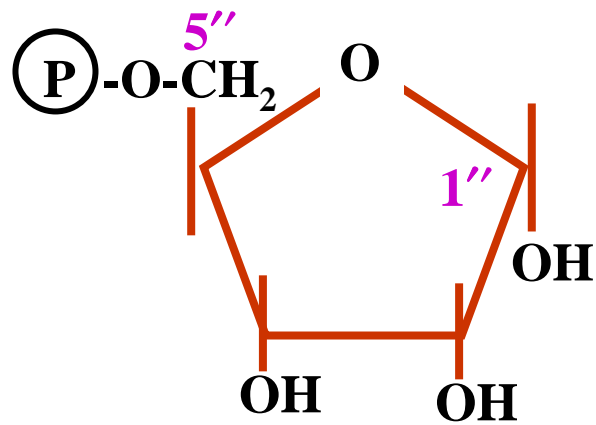
首先合成的嘌呤核苷酸: 次黄嘌呤核苷酸 (p189)

(inosine mono phosphate , IMP)



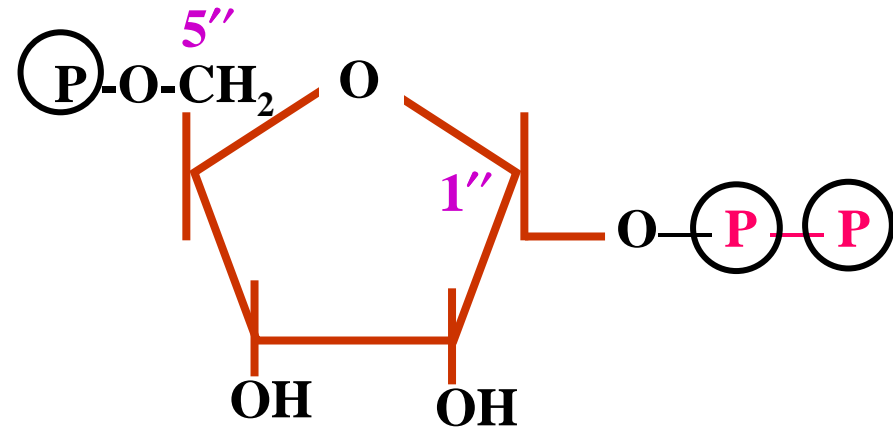
(p190)

(1) IMP的合成



5''-磷酸核糖

(R-5''-P)



5''-磷酸核糖 -1''-焦磷酸

(PRPP)

该 PPT 文件由 Sonic PPT Creator 所创建! 未注册版本会显示此水印! 若要去除此水印, 请访问官方网站购买一个许可: www.investintech.com

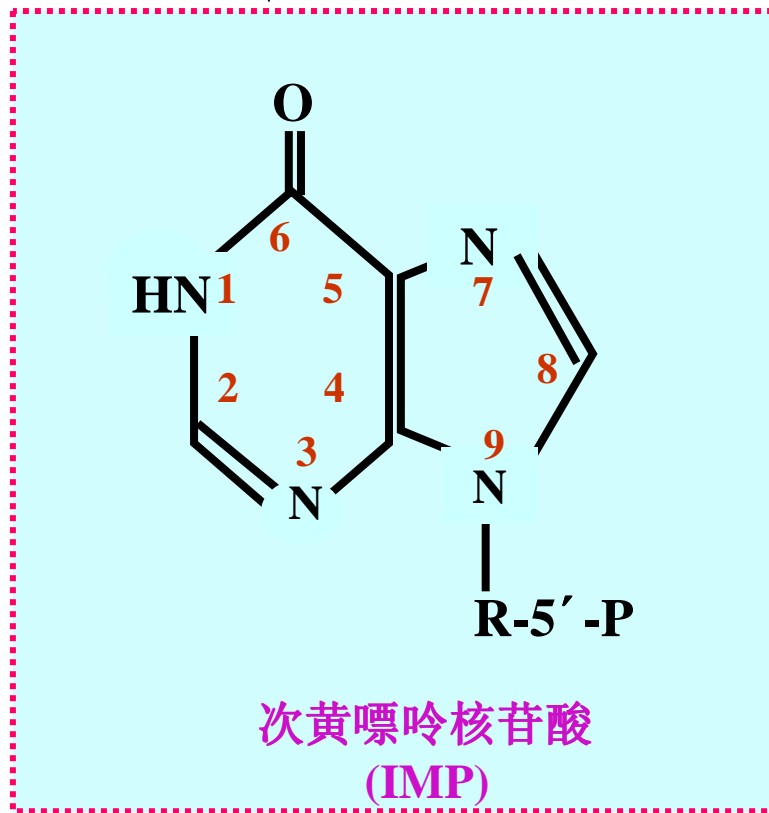
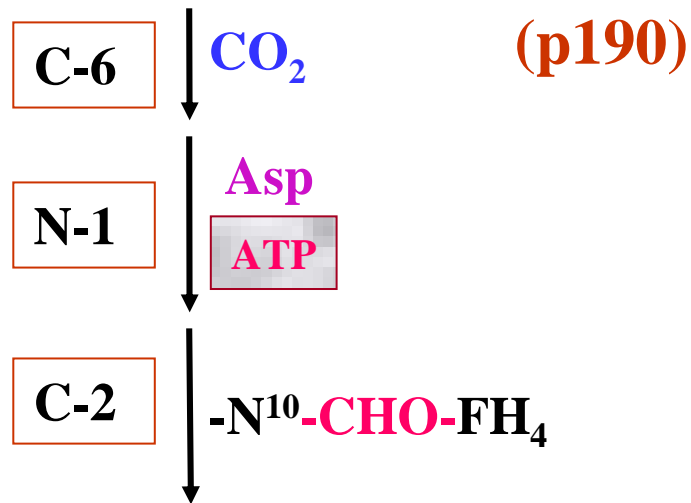
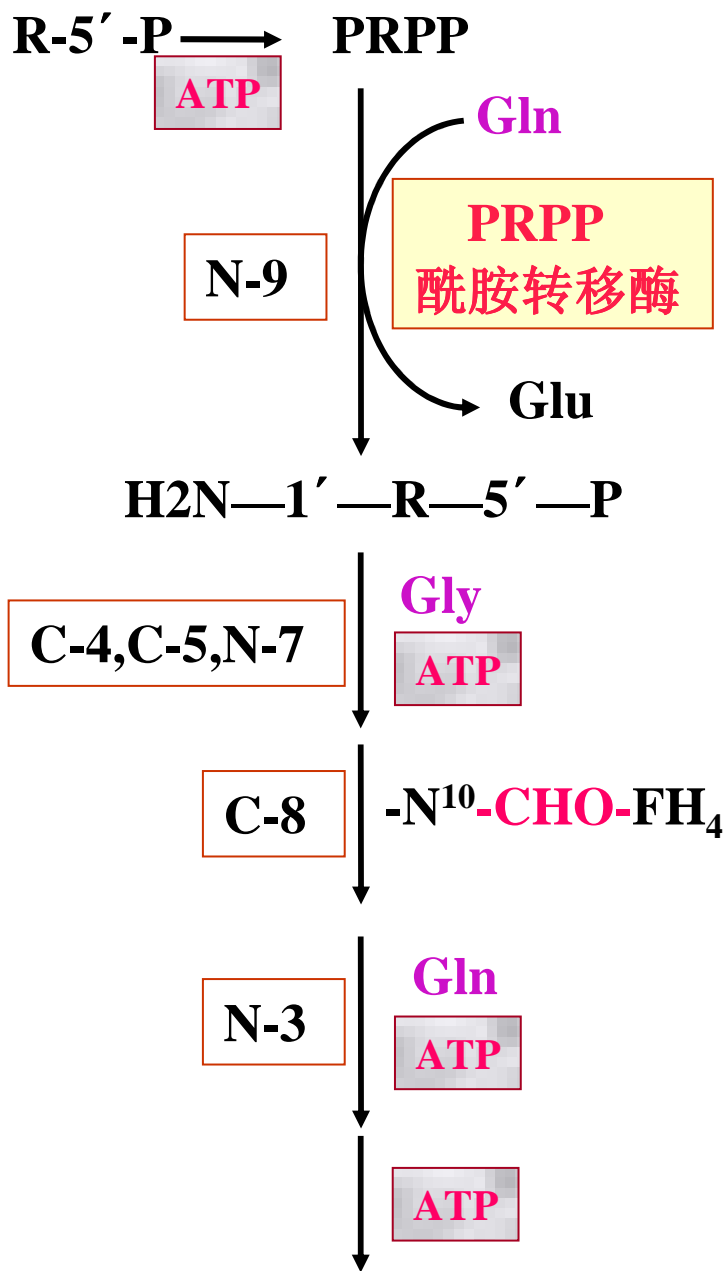
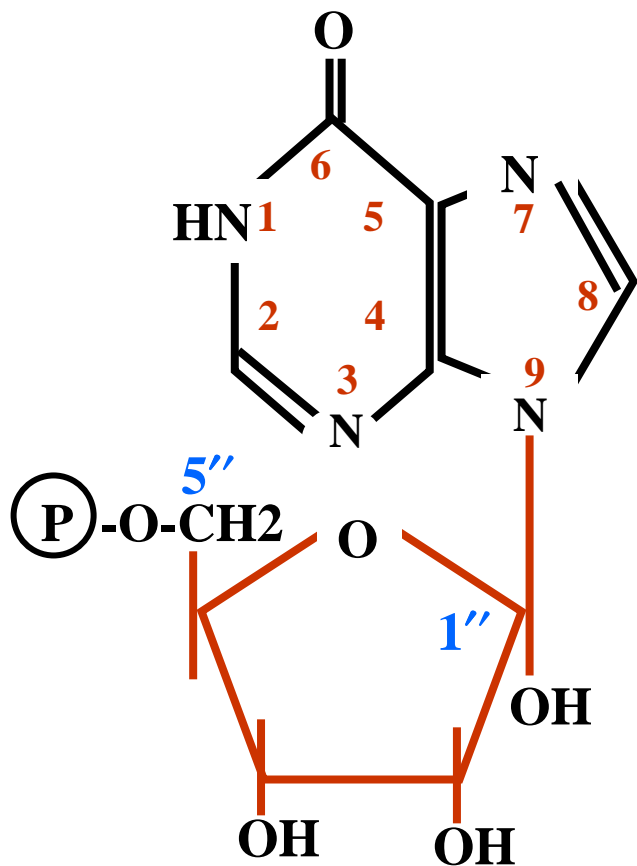
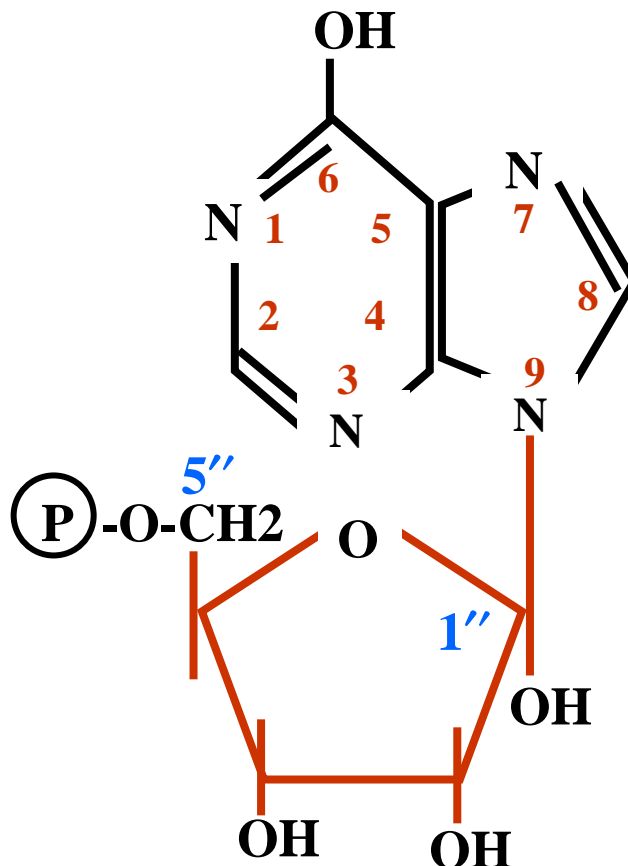


图8-3 次黄嘌呤核苷酸的合成

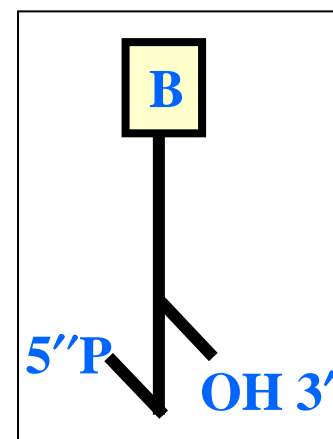


(酮式)



(烯醇式)

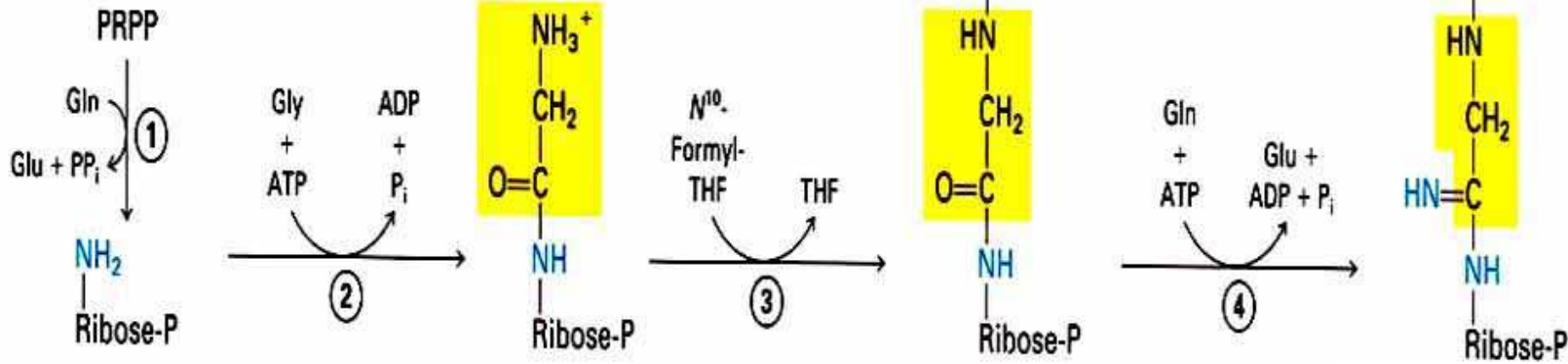
简化式



次黄嘌呤核苷酸 (IMP)

(p190)

IMP的合成过程

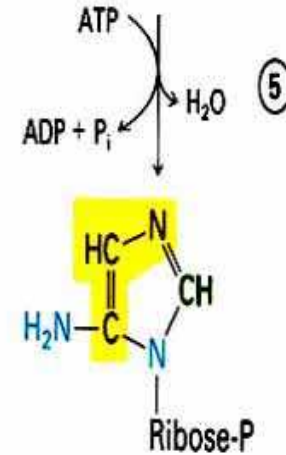


5- 磷酸核糖胺
(PRA)

甘氨酸胺核苷酸
(GAR)

甲酰甘氨酸胺核苷酸
(FGAR)

甲酰甘氨咪核苷酸
(FGAM)



5- 氨基咪唑核苷酸 (AIR)

① 磷酸核糖酰胺转移酶

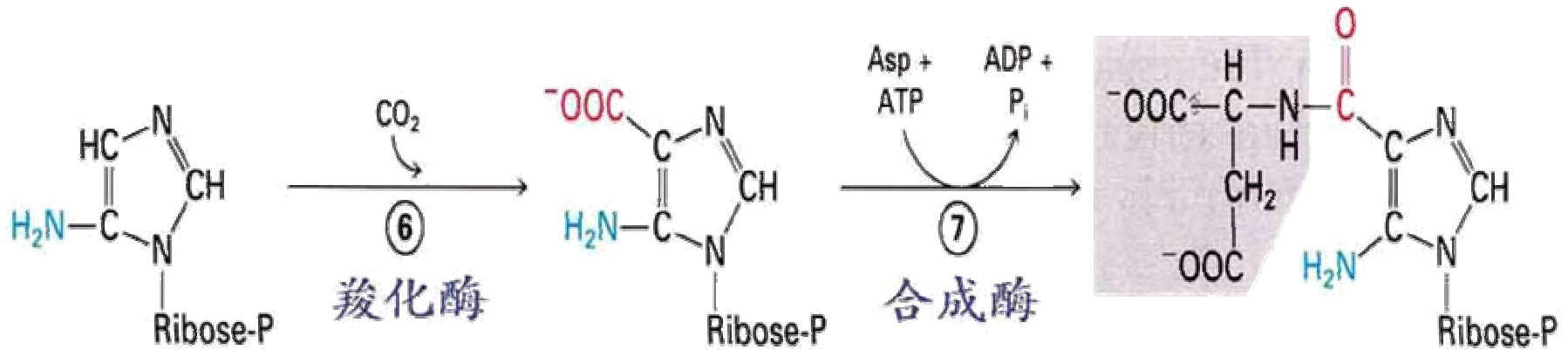
② GAR合成酶

③ 转甲酰基酶

④ FGAM合成酶

⑤ AIR合成酶

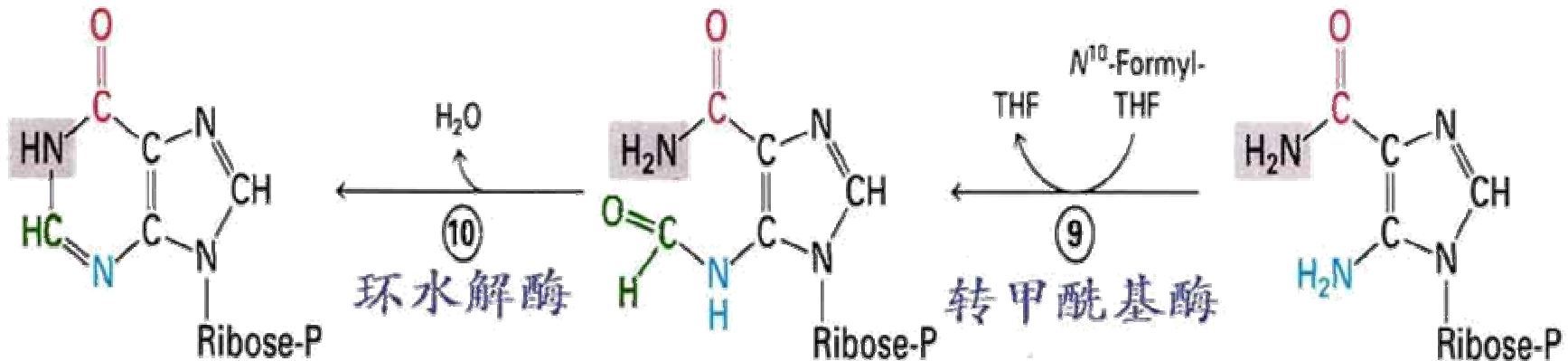
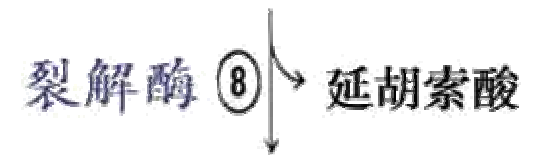
(p190)



5-氨基咪唑核苷酸
(AIR)

5-氨基咪唑-4-羧酸核苷酸
(GAIR)

5-氨基咪唑-4(N-琥珀酸)-
甲酰胺核苷酸 (SAICAR)

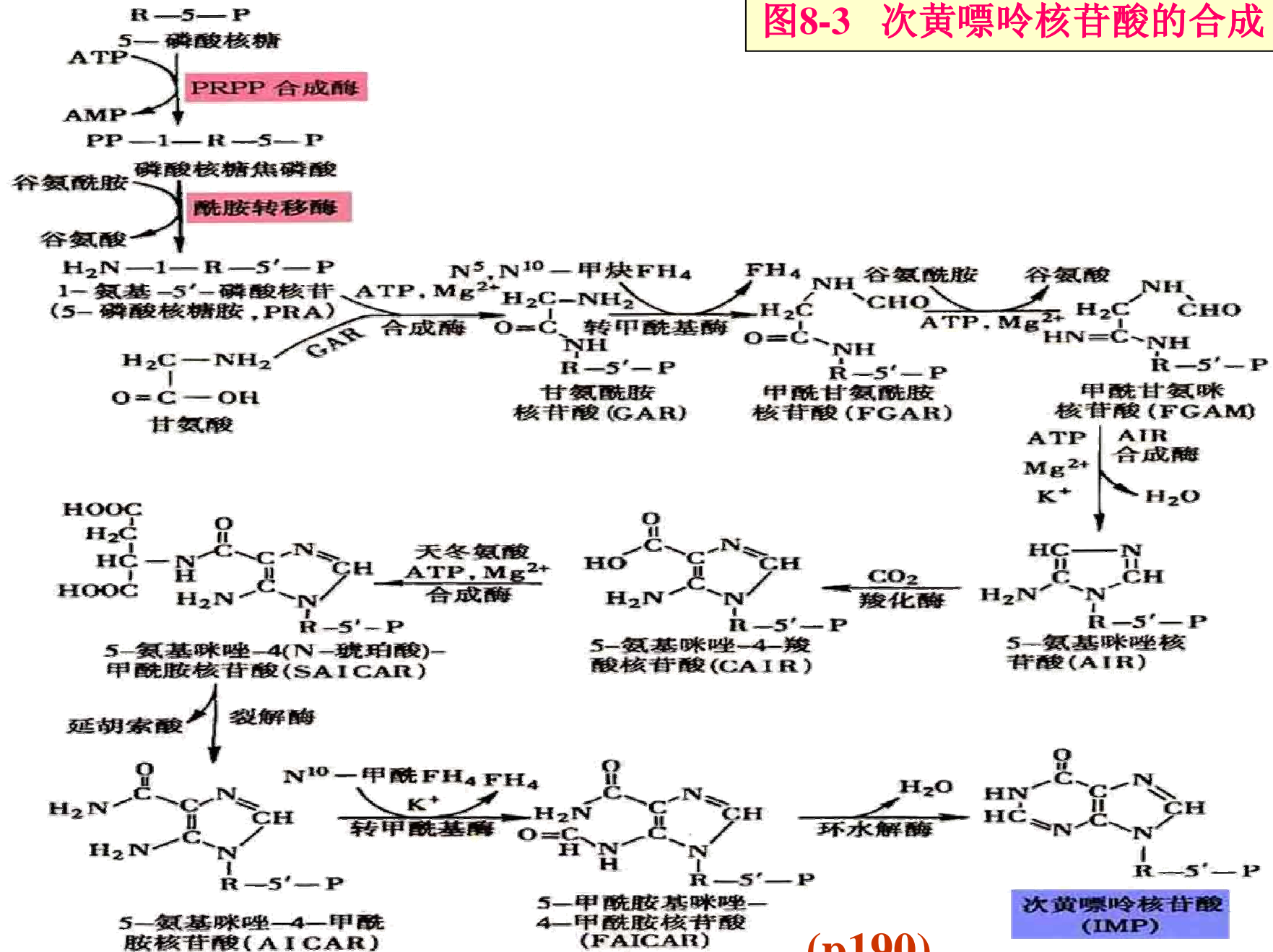


次黄嘌呤核苷酸
(IMP)

5-甲酰胺基咪唑-4-甲酰
胺核苷酸 (FAICAR) (p190)

5-氨基咪唑-4-甲酰
胺核苷酸 (AICAR)

图8-3 次黄嘌呤核苷酸的合成



(2) AMP和GMP的合成

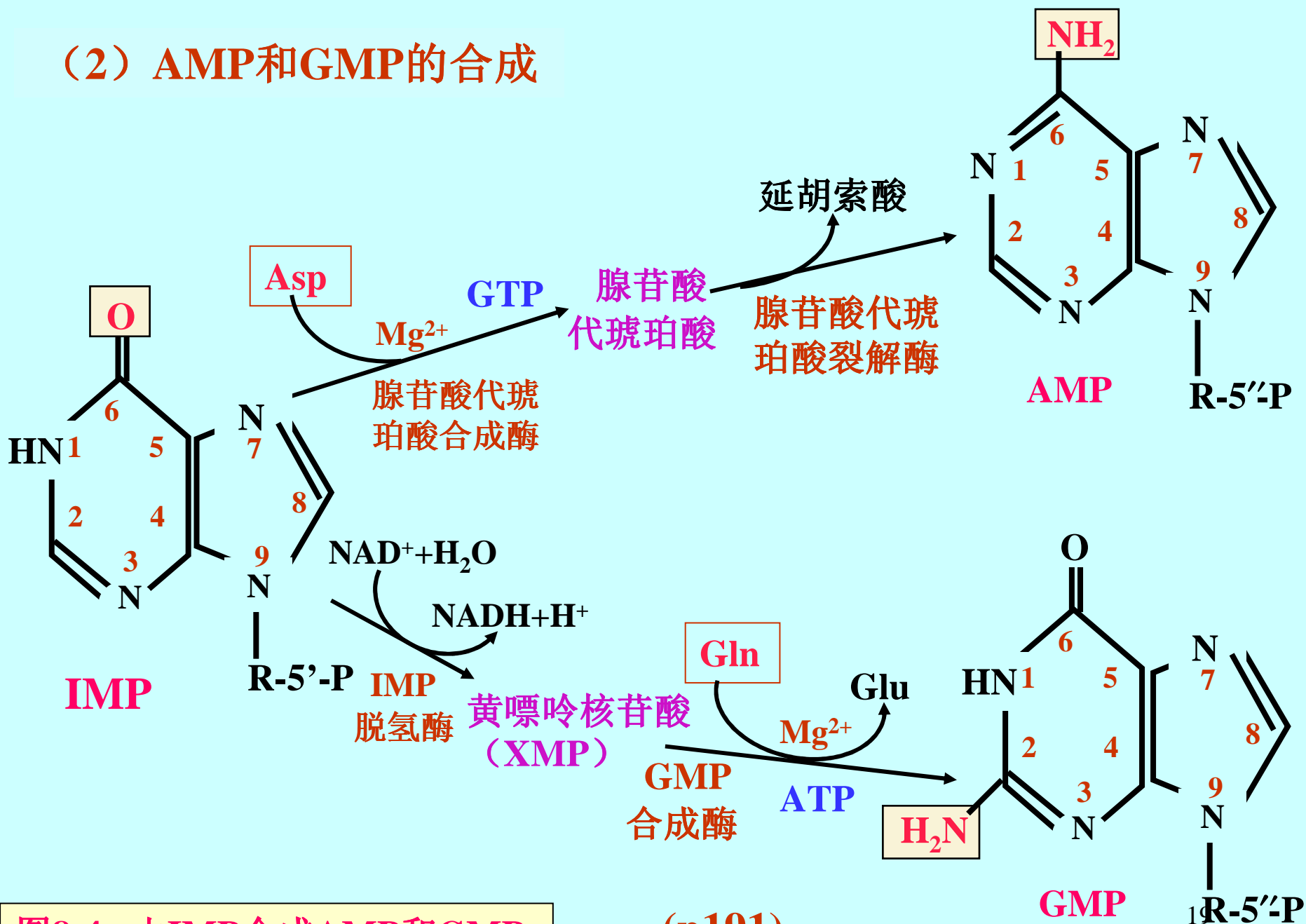
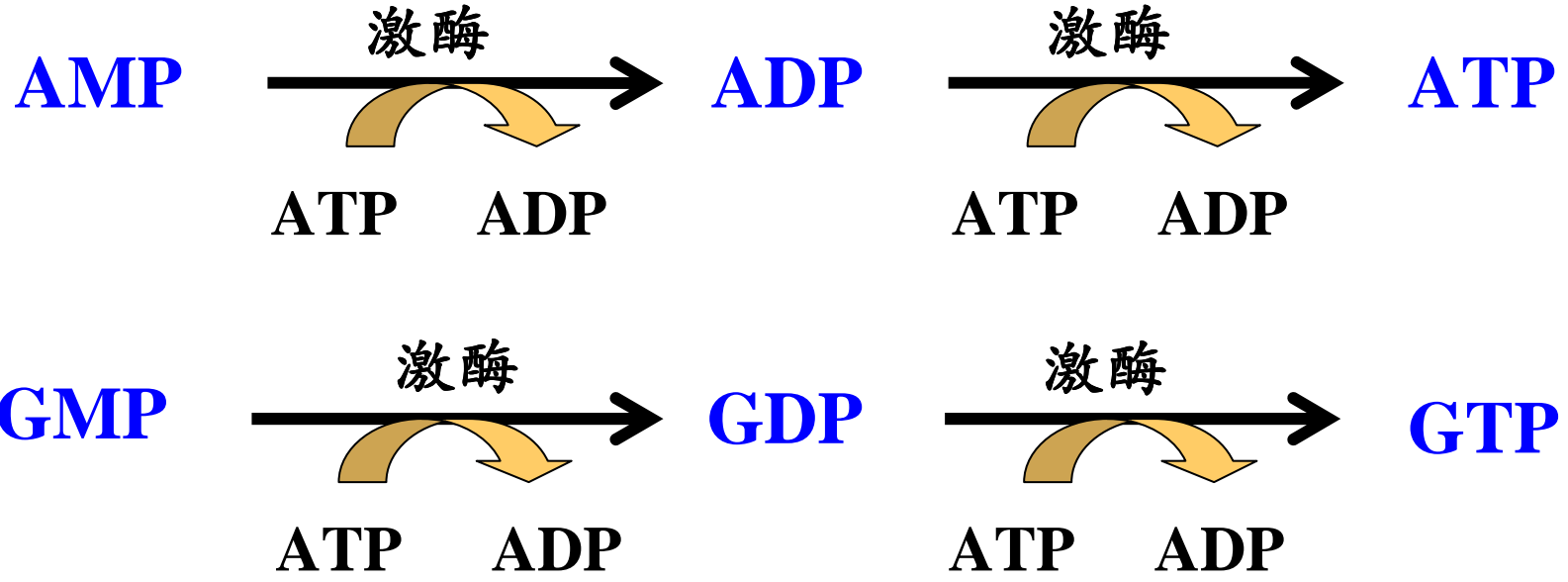


图8-4 由IMP合成AMP和GMP

(p191)



(p191)

• 嘌呤核苷酸从头合成特点:

- 嘌呤核苷酸在磷酸核糖分子上逐步合成。
- 先合成咪唑环，后合成嘧啶环。
- 首先合成的嘌呤核苷酸——次黄嘌呤核苷酸（**IMP**），合成1分子IMP需消耗 5分子ATP。
- AMP或GMP的合成又需1分子ATP(或GTP)，**IMP**是重要的中间物质，是AMP和GMP的前体。**(1#)**

2. 从头合成的调节

(p192)

调节方式：反馈调节和交叉调节

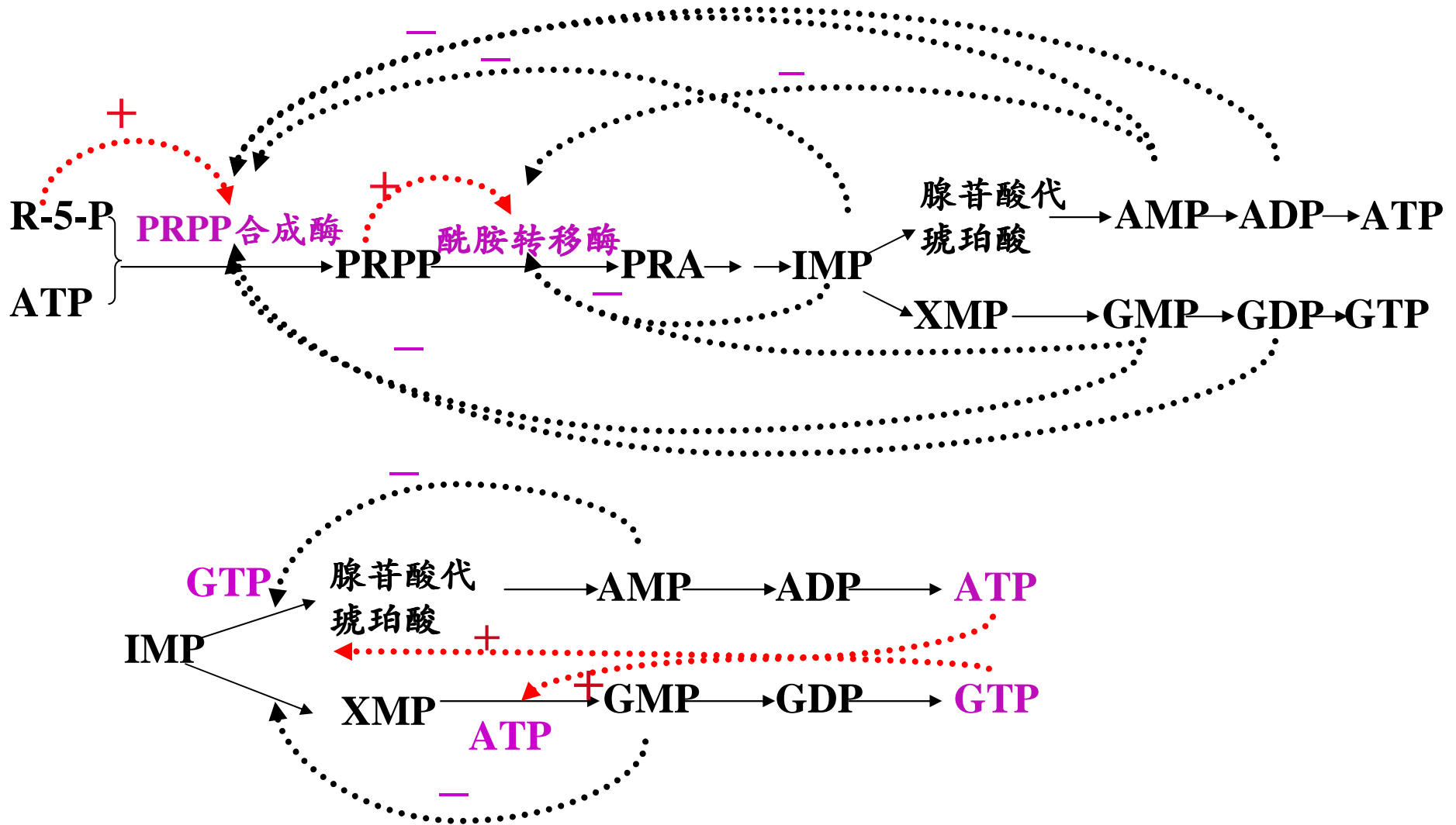
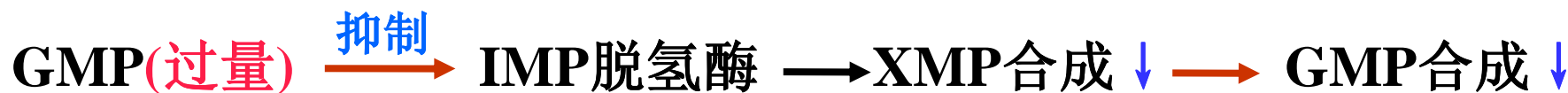
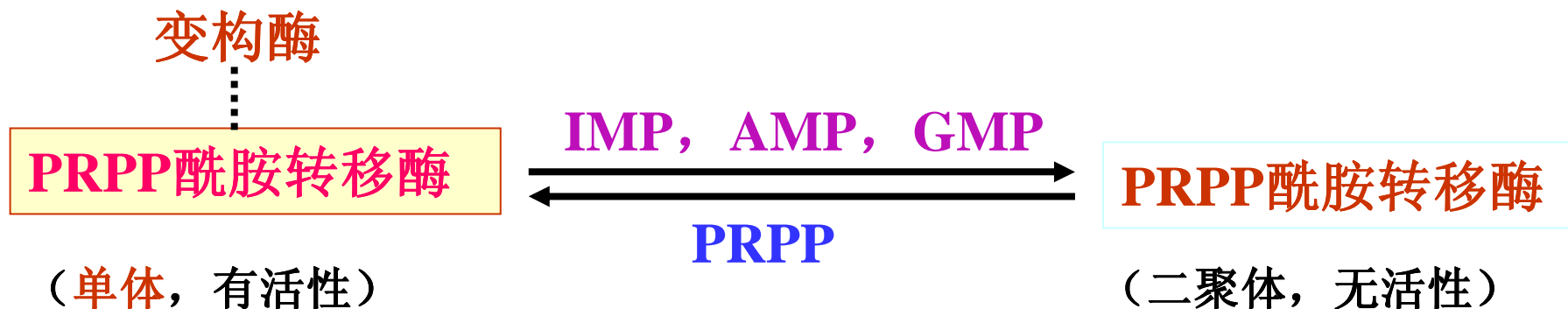
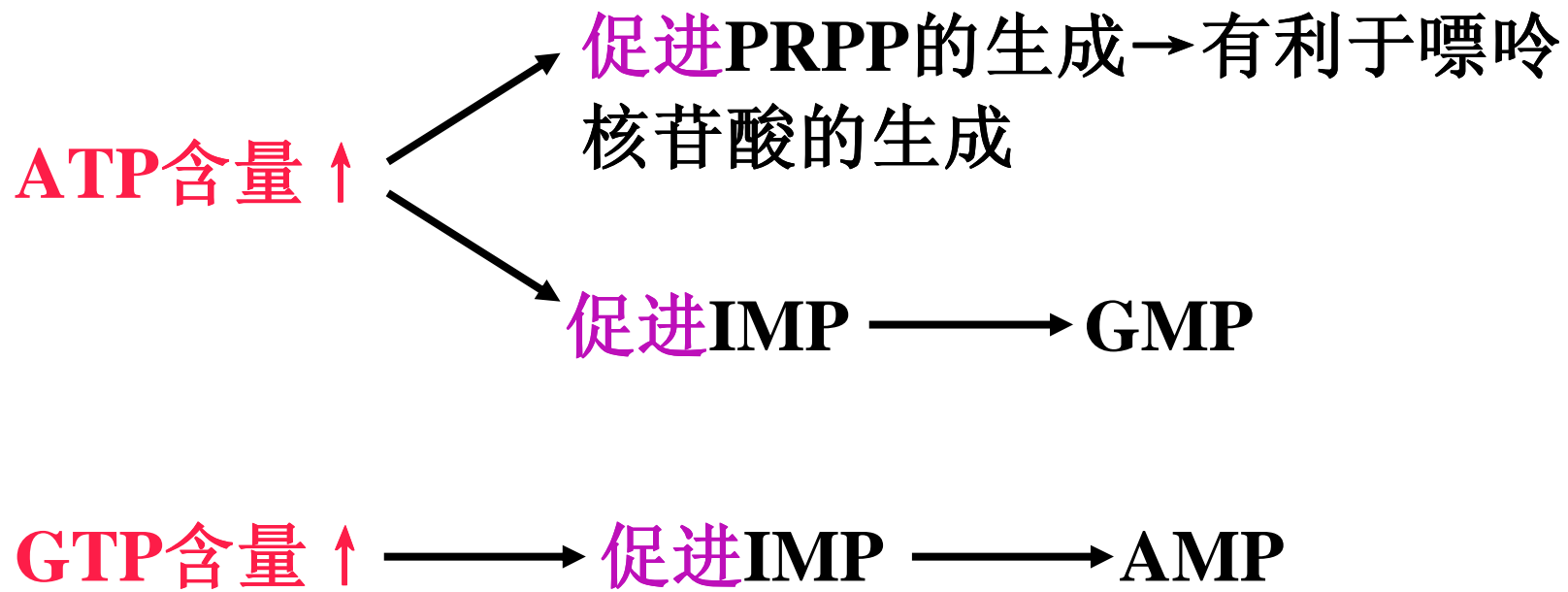


图8-5 嘌呤核苷酸从头合成的调节

(1) 对酶的调节



(2) 能量的调节作用



(二) 嘌呤核苷酸的补救合成途径

• **定义：** 细胞利用体内游离的嘌呤或嘌呤核苷，经过简单的反应，合成嘌呤核苷酸的过程，称为补救合成（或重新利用）途径。

• **部位：** 脑、骨髓、红细胞（胞液）。

• **参与补救合成的酶：**

腺嘌呤磷酸核糖转移酶

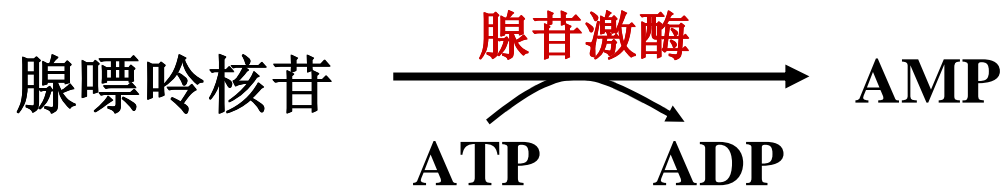
(adenine phosphoribosyl transferase, **APRT**)

次黄嘌呤—鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, **HGPRT**)

腺苷激酶 (adenosine kinase)

(p192)

• 合成过程:



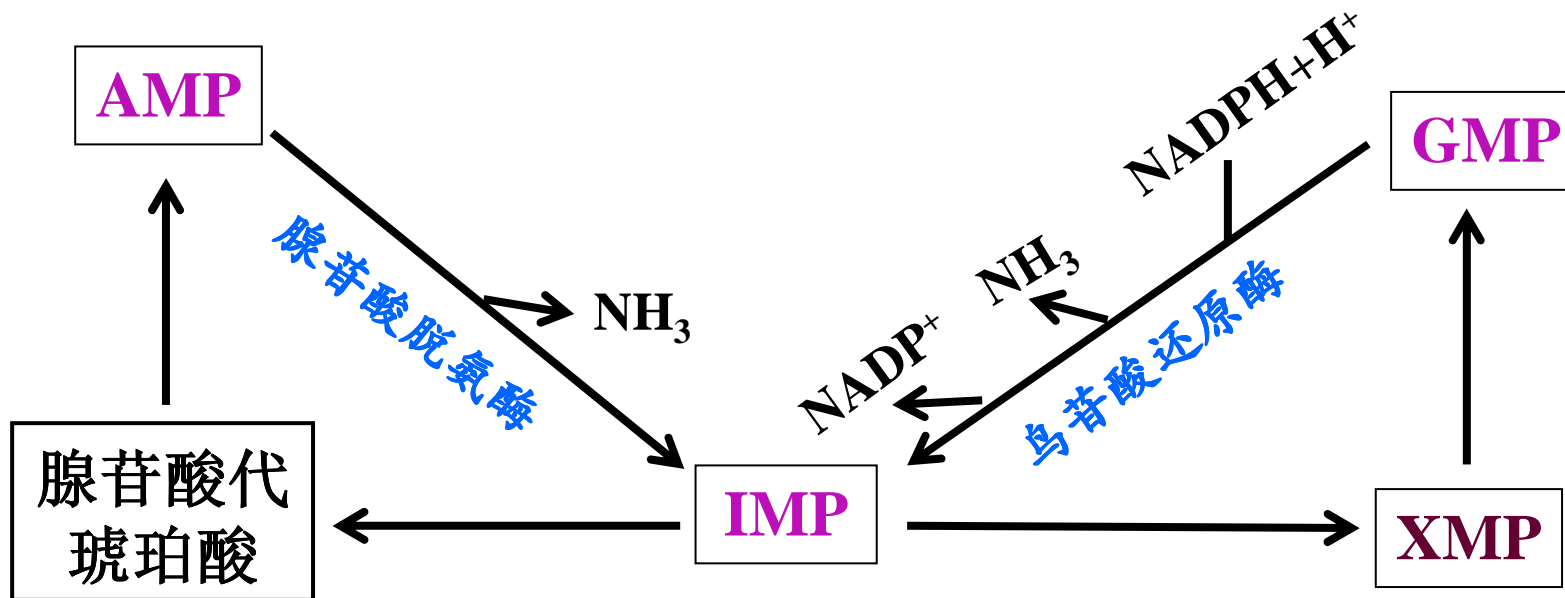
(p192)

• 补救合成的生理意义:

- 补救合成节省从头合成时的能量和一些氨基酸的消耗。
- 体内某些组织器官（如脑、骨髓等）只能进行补救合成。
- 由于基因缺陷而导致HGPRT完全缺失的患儿，可导致一种遗传代谢疾病，称为**Lesch-Nyhan综合症**，也叫**自毁容貌征**。

(p192)

(三) 嘌呤核苷酸的相互转变

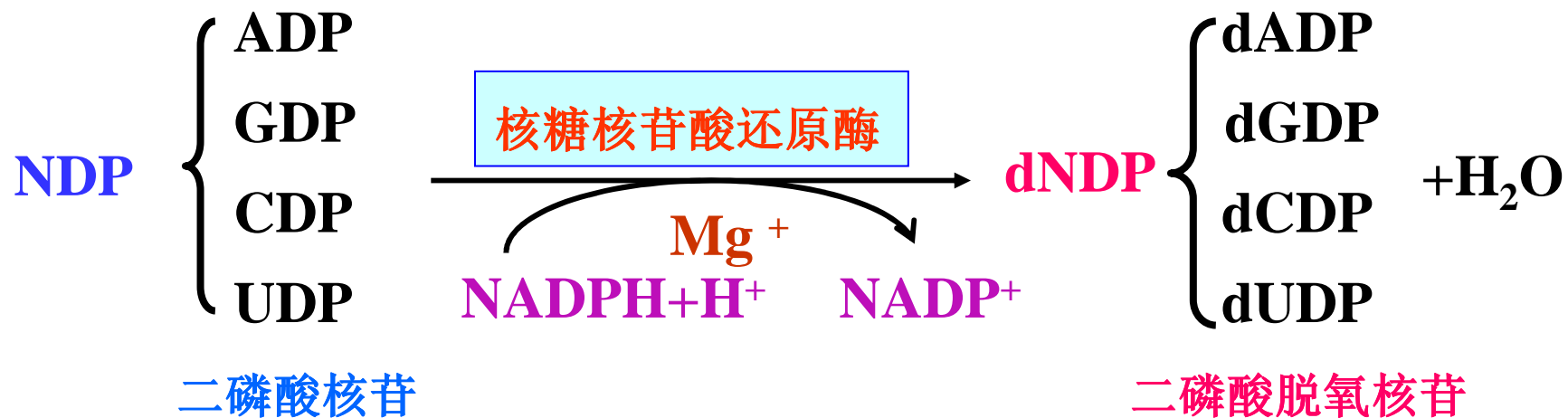


(p193)

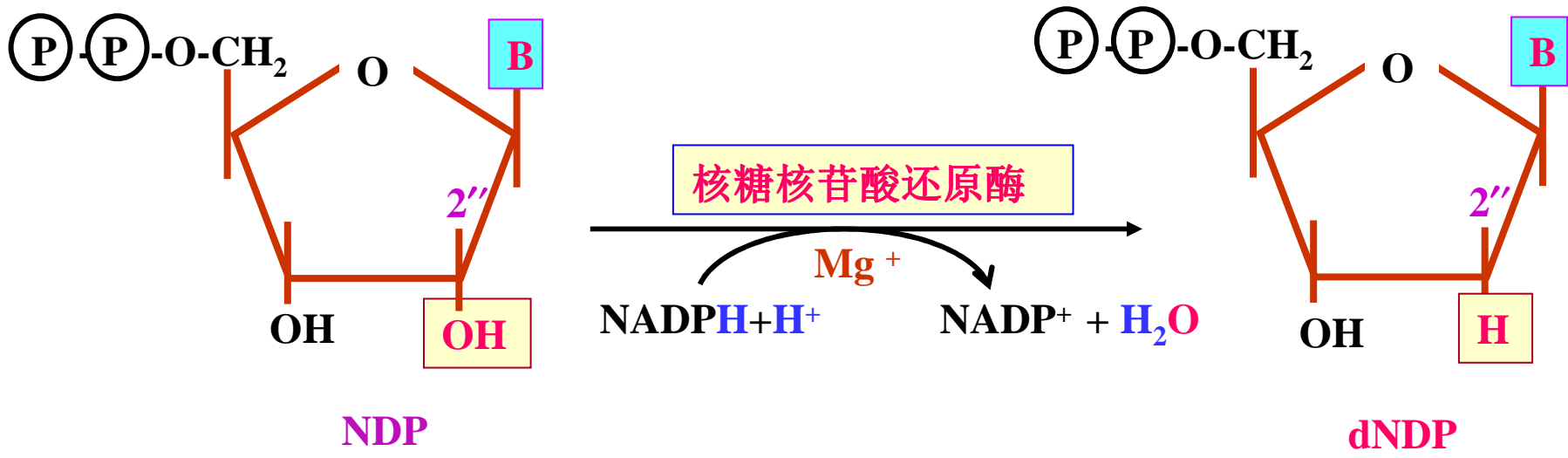
(四) 脱氧核糖核苷酸的生成

脱氧核苷酸是通过相应的核糖核苷酸直接还原生成，还原作用在二磷酸核苷 (NDP) 水平上进行。

具体反应过程如下：

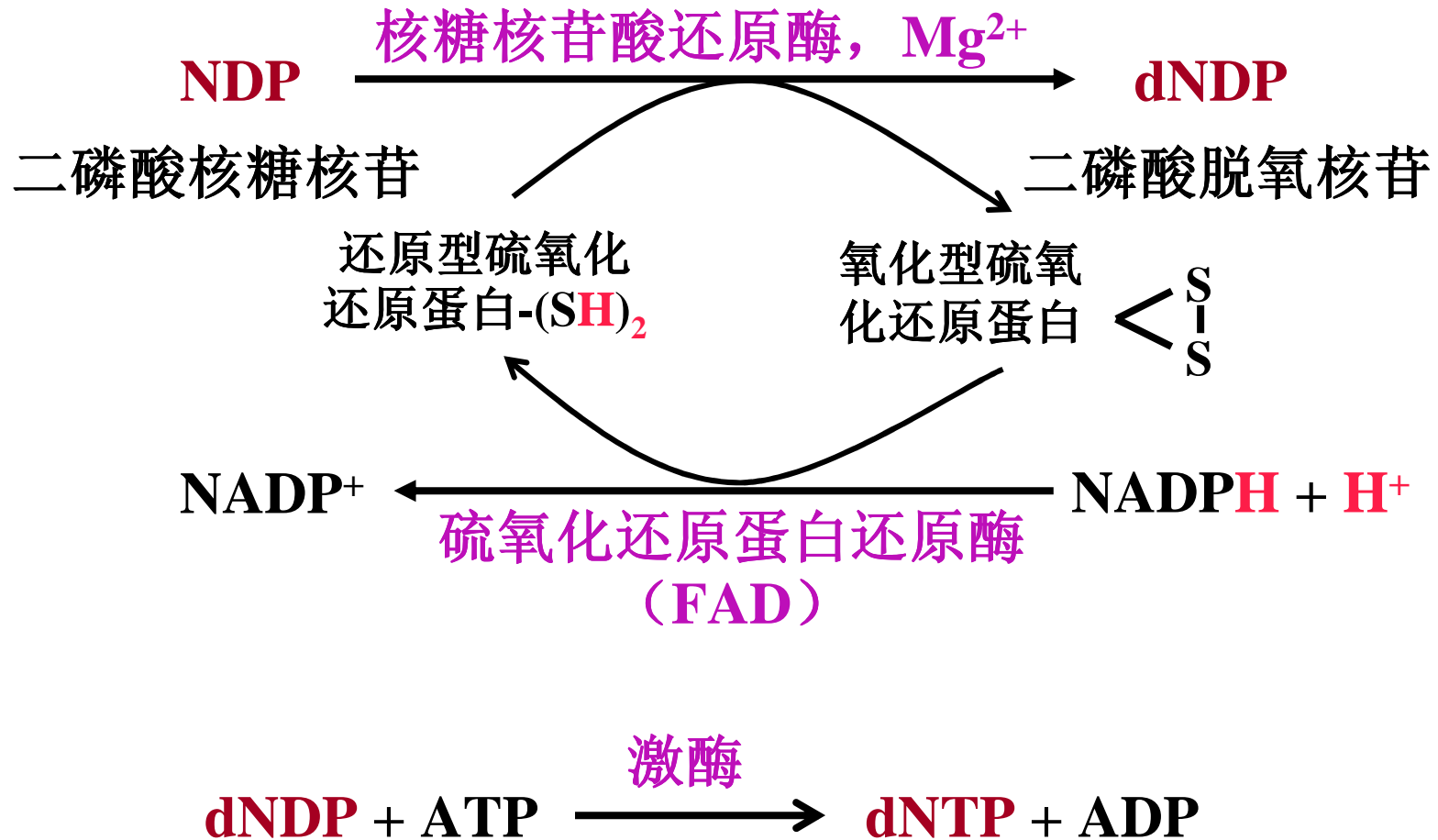


(p193)



在核苷二磷酸水平上进行
(N代表A、G、U、C等碱基)

(p193)



(p193)

图8-6 脱氧核糖核苷酸的生成

(五) 嘌呤核苷酸的抗代谢物

(p194)

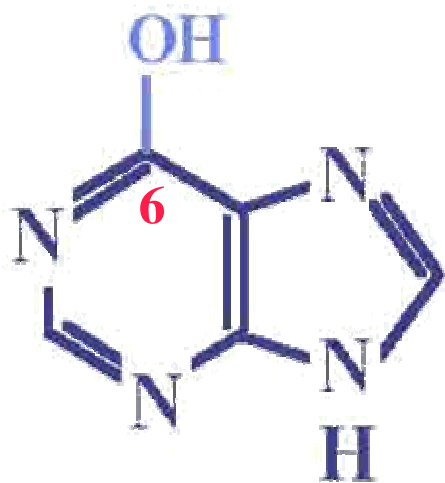
抗代谢物定义:

指结构上分别与**嘌呤、嘧啶、氨基酸或叶酸**类似的化合物，主要以**竞争性抑制**或“**以假乱真**”等方式干扰或阻断核苷酸的合成代谢，从而进一步阻止核酸以及蛋白质的生物合成。

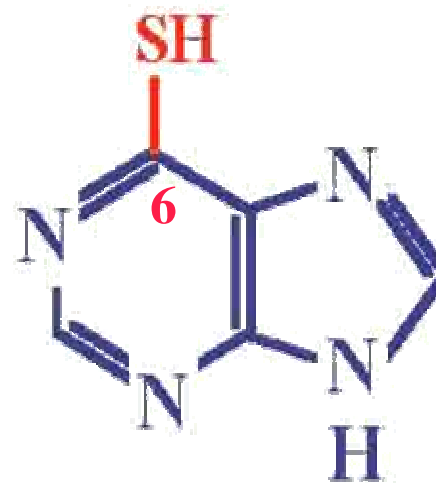
嘌呤类似物	氨基酸类似物	叶酸类似物
6-巯基嘌呤 6-巯基鸟嘌呤 8-氮杂鸟嘌呤等	氮杂丝氨酸等	氨蝶呤 氨甲蝶呤等

• 6-巯基嘌呤的结构

(p194)



次黄嘌呤
(H)



6-巯基嘌呤
(6-MP)

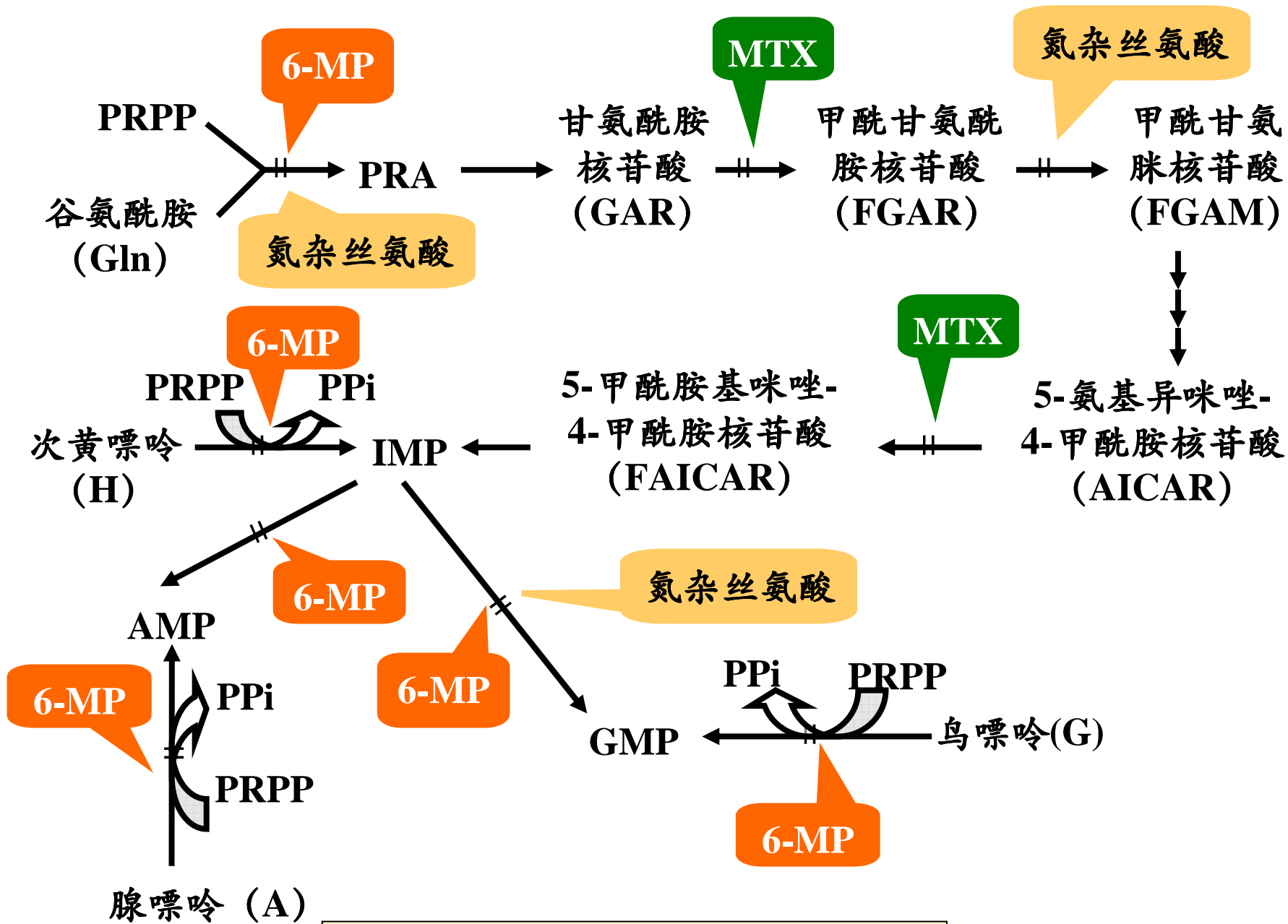
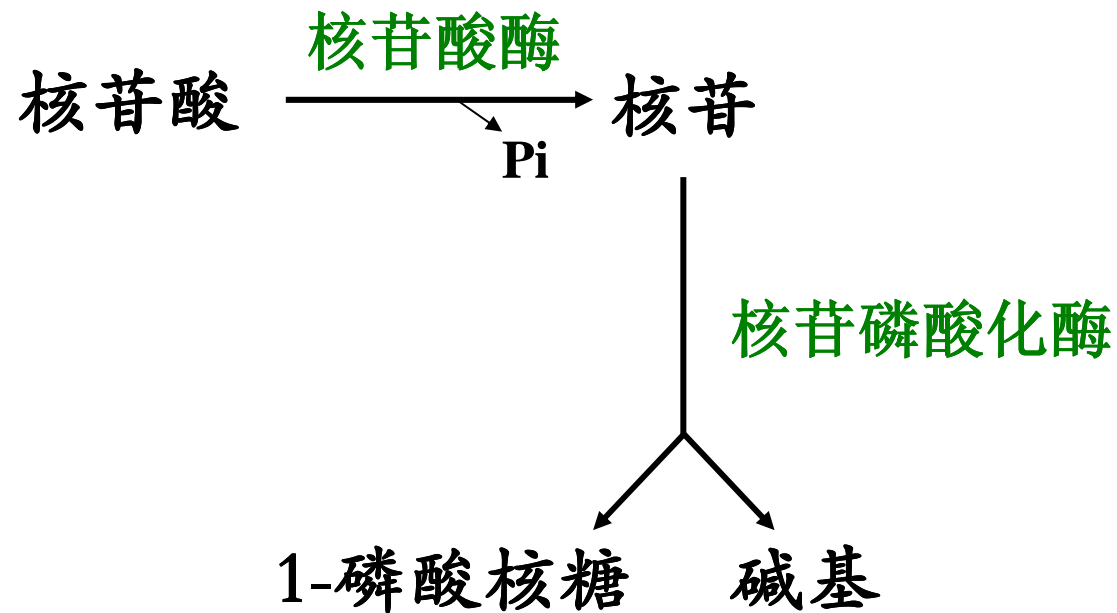
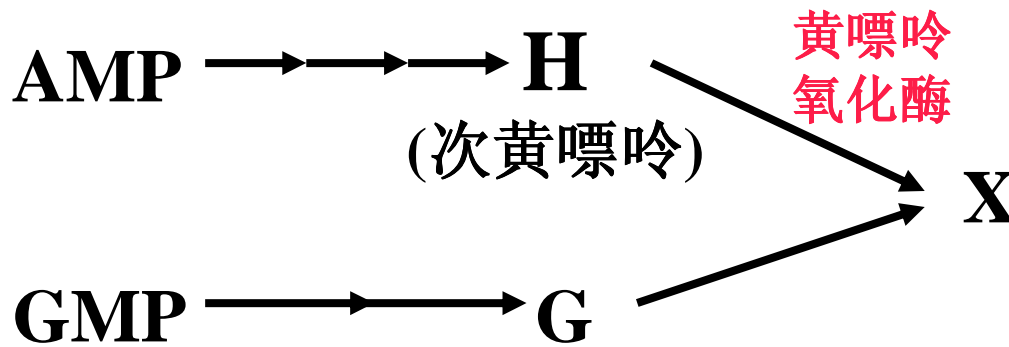


图8-7 嘌呤核苷酸抗代谢物的作用

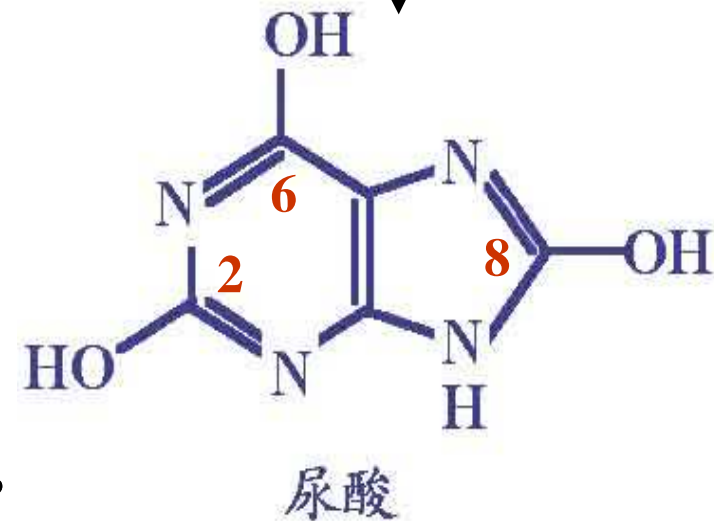
(p194)

二、嘌呤核苷酸的分解代谢





黄嘌呤氧化酶



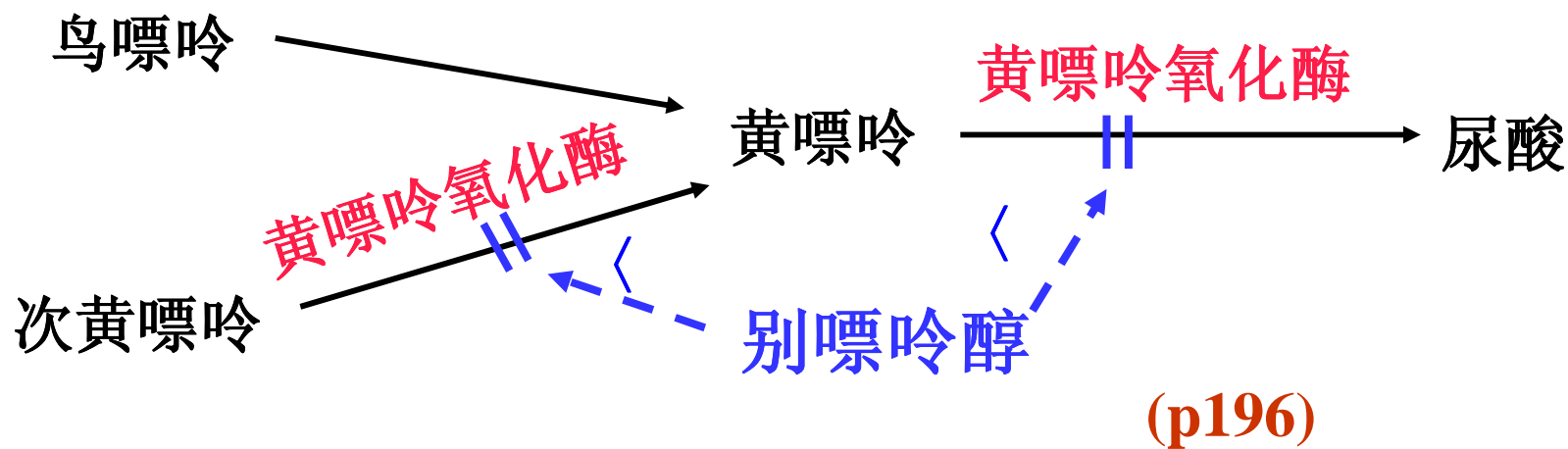
特点:

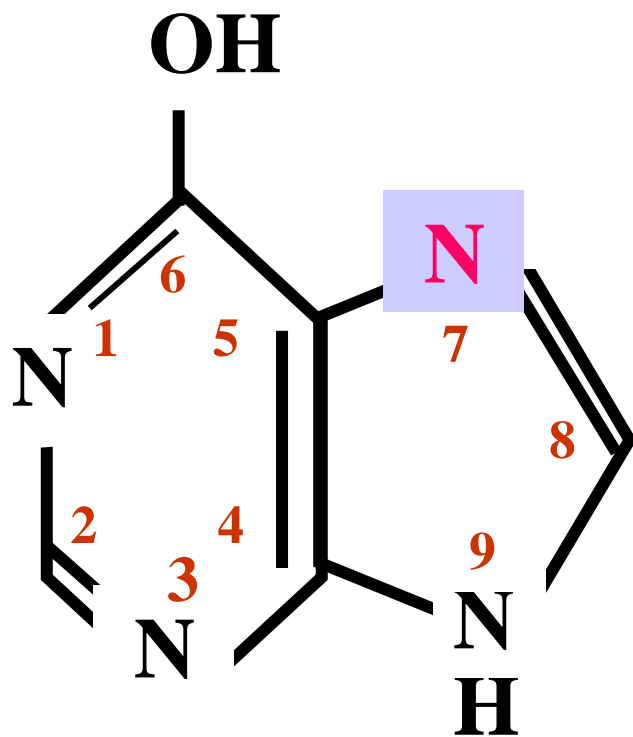
- 1、黄嘌呤是重要的中间物
- 2、嘌呤环不被破坏
- 3、嘌呤碱在人体内分解代谢的终产物是尿酸 (uric acid)。
- 4、催化尿酸生成的酶是黄嘌呤氧化酶。
此酶在肝、小肠及肾中活性较强。

图8-8 嘌呤核苷酸的分解代谢 (p195)

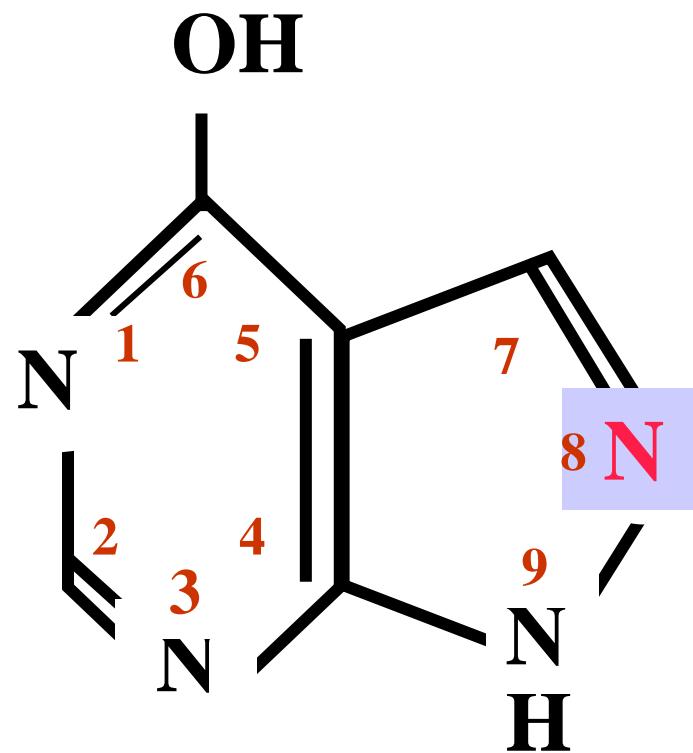
痛风症的治疗机制

- ◆ 尿酸盐晶体可导致关节炎、尿路结石及肾病。
- ◆ **痛风症 (Gout)** 可能与嘌呤核苷酸代谢缺陷有关，临床上用**别嘌呤醇**治疗。**别嘌呤醇**的结构与**次黄嘌呤**相似，可竞争性抑制**黄嘌呤氧化酶**，从而抑制尿酸的生成。





次黄嘌呤



别嘌呤醇

(p196)

(2#)

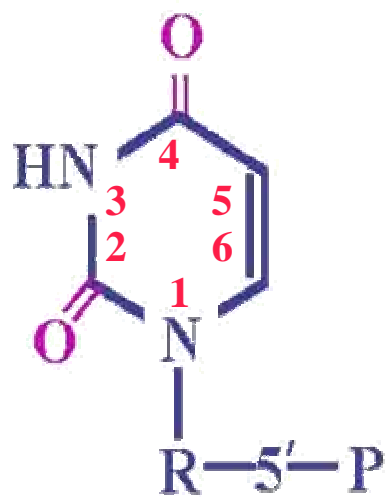
第二节

嘧啶核苷酸的代谢

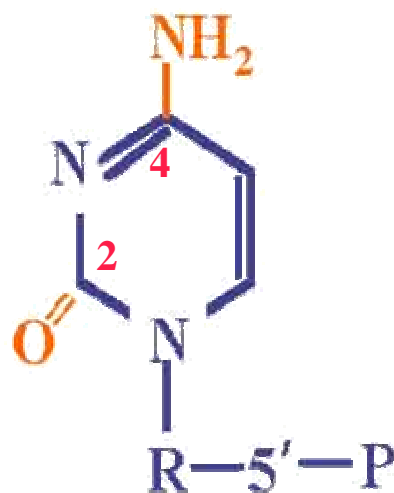
Metabolism of Pyrimidine Nucleotides

(p196)

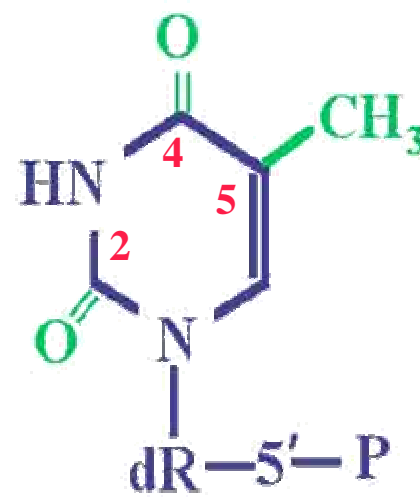
• 嘧啶核苷酸的结构



UMP



CMP



dTMP

(p196)

一、嘧啶核苷酸的合成代谢

- 从头合成途径
- 补救合成途径

(p196)

(一) 嘧啶核苷酸的从头合成

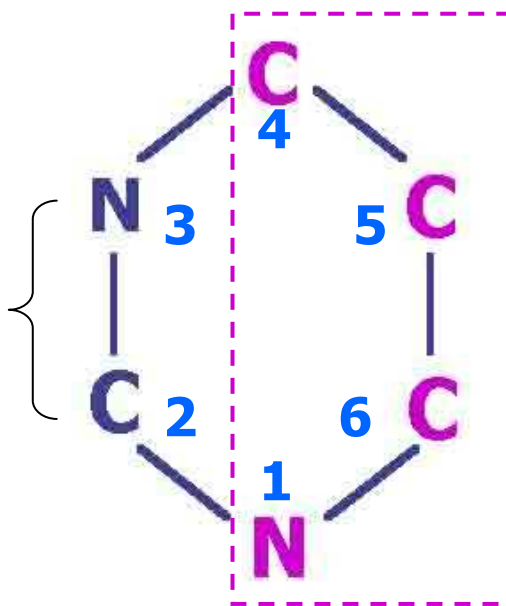
定义:

嘧啶核苷酸的从头合成是指利用**磷酸核糖、氨基酸、一碳单位及二氧化碳**等简单物质为原料，经过一系列酶促反应，合成嘧啶核苷酸的途径。

• 嘧啶合成的元素来源

(p197)

氨基甲
酰磷酸
Gln、CO₂



→ 天冬氨酸

图8-9 嘧啶碱合成的元素来源

• 部位: 主要是肝细胞 (胞液) (p196)

• 原料 { 氨基甲酰磷酸 (Gln、CO₂)、Asp
一碳单位
5-磷酸核糖 (R-5'-P)

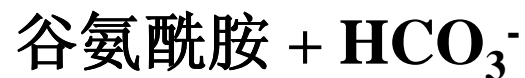
• 过程:
三个阶段 { 1. 尿嘧啶核苷酸 (UMP) 的生成
2. CTP 的合成
3. dTMP 的合成

首先合成的嘧啶核苷酸: 尿嘧啶核苷酸 (UMP)

1、从头合成途径

(p196)

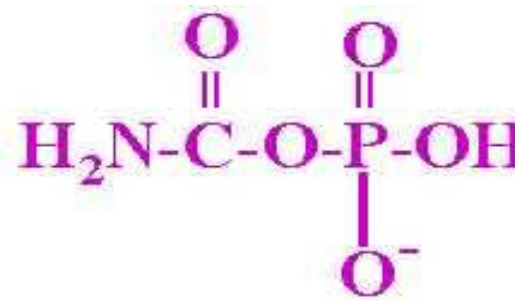
(1) 尿嘧啶核苷酸的合成



氨基甲酰磷酸合成酶 II

2ATP

2ADP+Pi



氨基甲酰磷酸合成酶 I、II 的区别 (p196)

	CPS-I	CPS-II
分布	肝细胞线粒体中	胞液（所有细胞）
氮源	氨	谷氨酰胺
变构激活剂	N-乙酰谷氨酸	无
功能	尿素合成	嘧啶合成

该 PPT 文件由 Soai.c PPT Creator 所创建! 未经授权, 未经许可, 请勿向官方网络购买一个许可: www.investintech.com

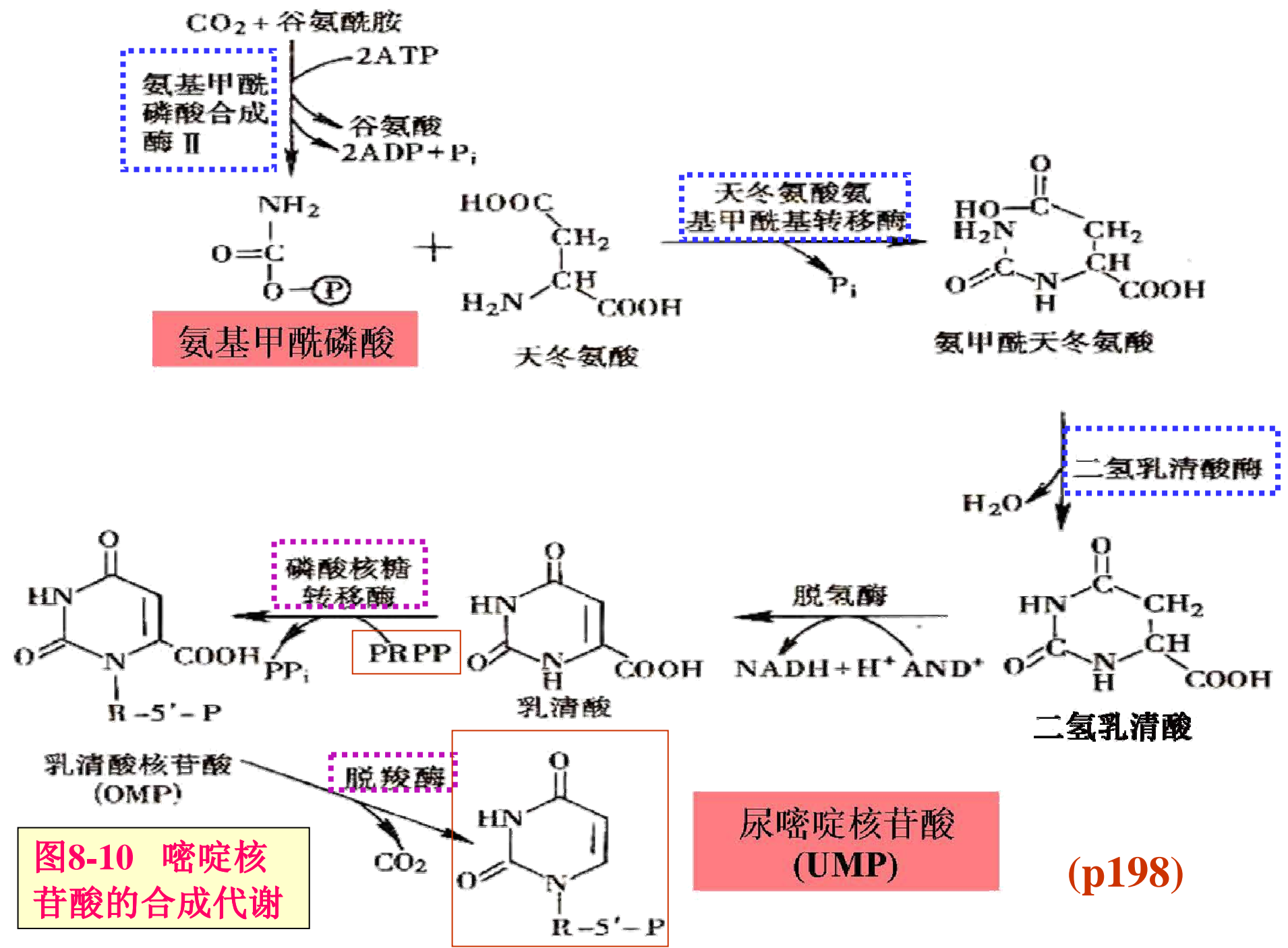


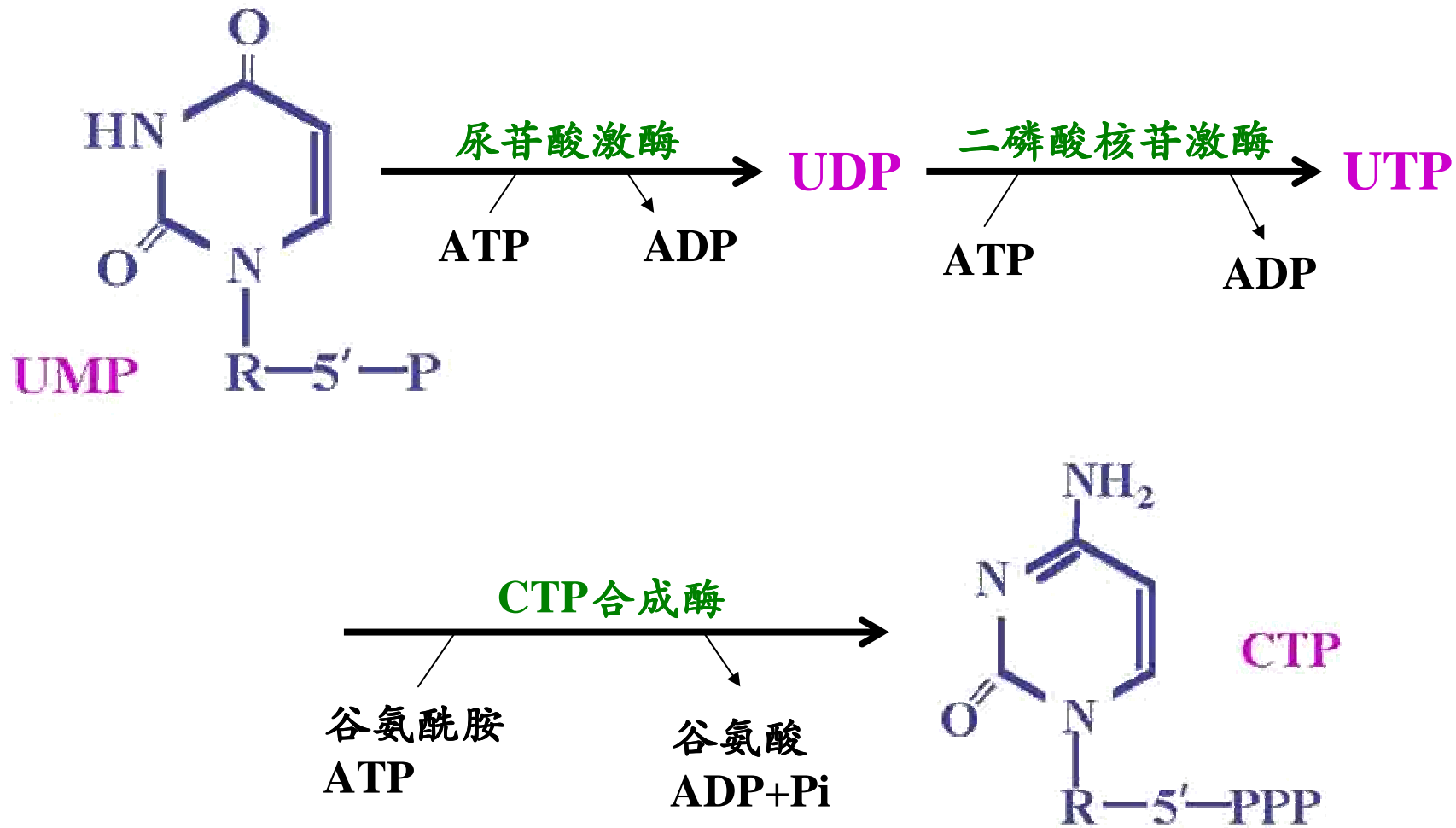
图8-10 嘧啶核苷酸的合成代谢

尿嘧啶核苷酸 (UMP)

(p198)

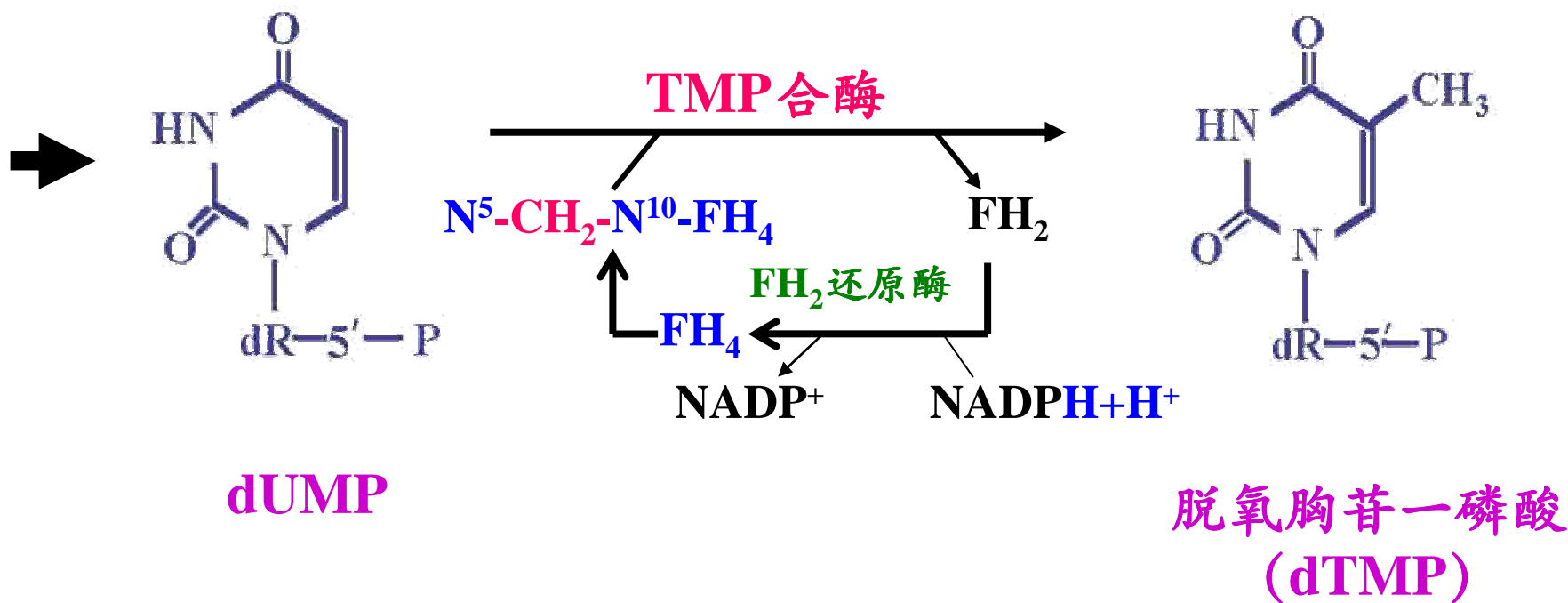
(2) CTP的合成

(p198)



(3) dTMP的合成

(p197)

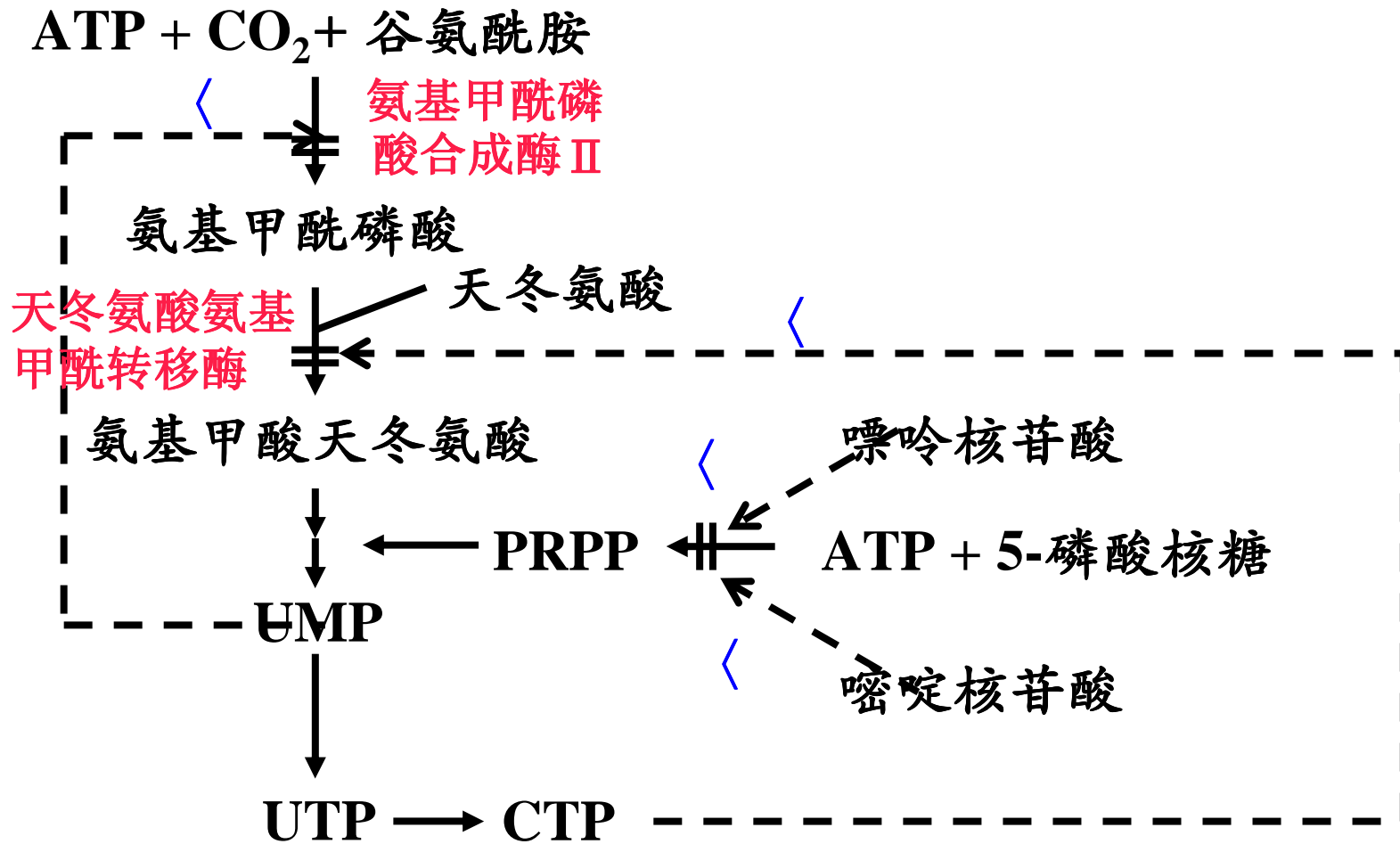


• 嘧啶核苷酸从头合成特点:

- 首先合成嘧啶环，再与PRPP作用生成嘧啶核苷酸。
- 乳清酸是重要的中间产物，乳清酸核苷酸是尿嘧啶核苷酸（UMP）的前体。
- 首先合成的嘧啶核苷酸是UMP。

2、从头合成的调节

(p199)



(二) 嘧啶核苷酸的补救合成



(p199)

(三) 嘧啶核苷酸的抗代谢物

(p200)

◆ 嘧啶类似物:

5-氟尿嘧啶 (5-FU)

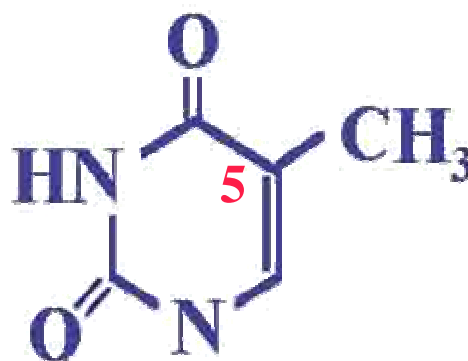
◆ 氨基酸类似物

◆ 叶酸类似物

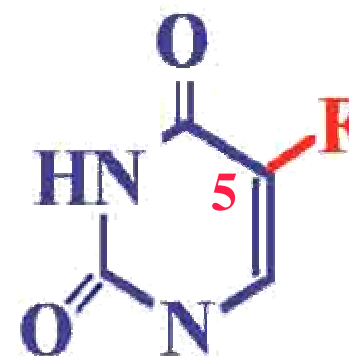
◆ 核苷类似物:

阿糖胞苷和环胞苷

• 嘧啶类似物:



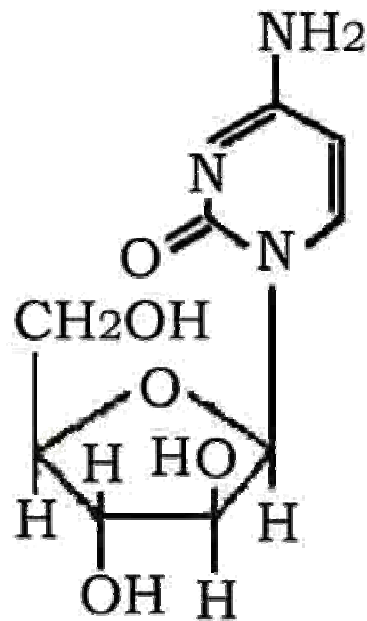
胸腺嘧啶(T)



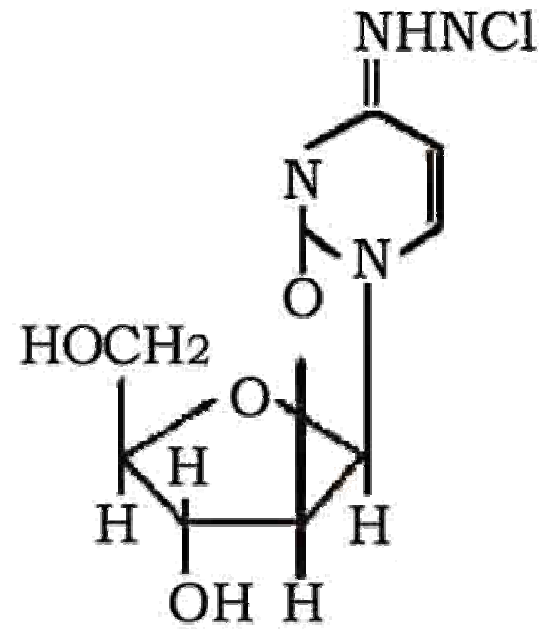
5-氟尿嘧啶(5-FU)

• 某些改变了核糖结构的核苷类似物

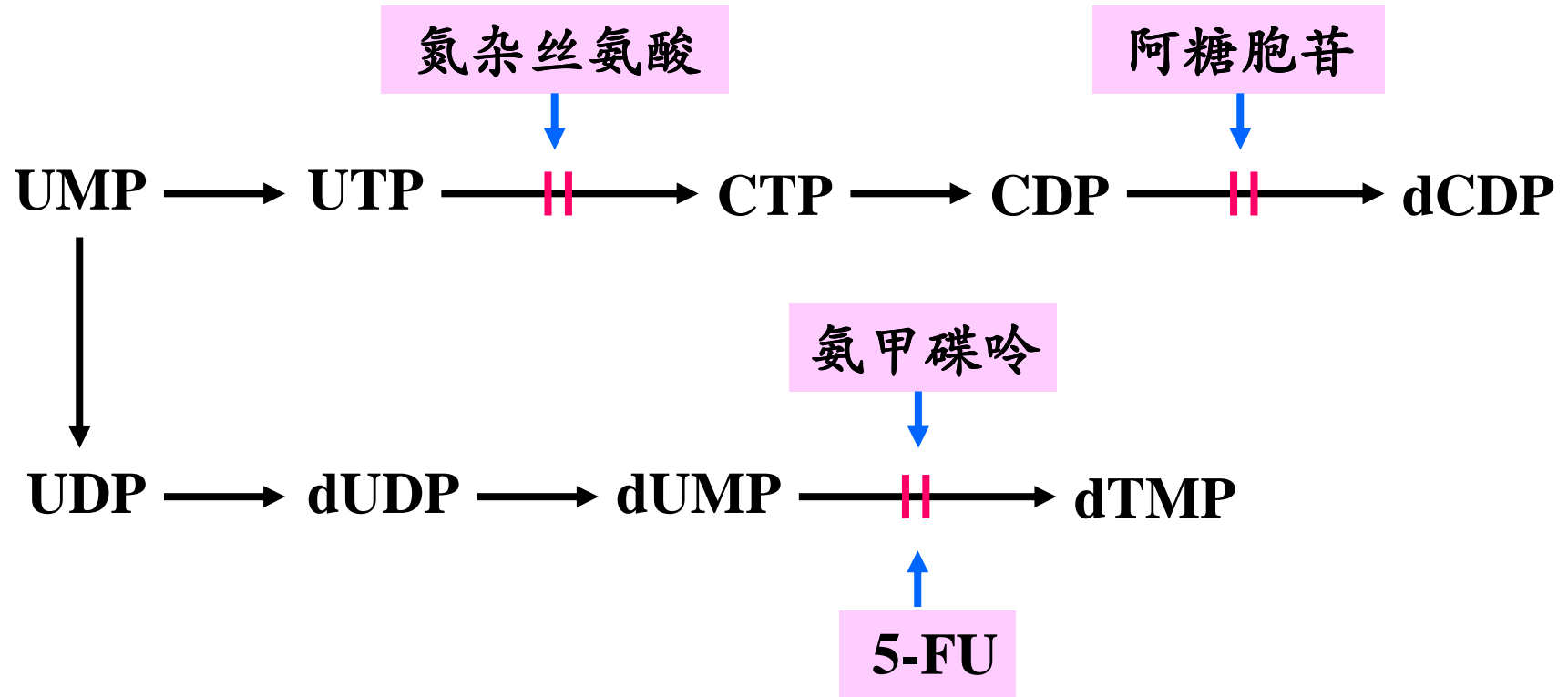
(p200)



阿糖胞苷



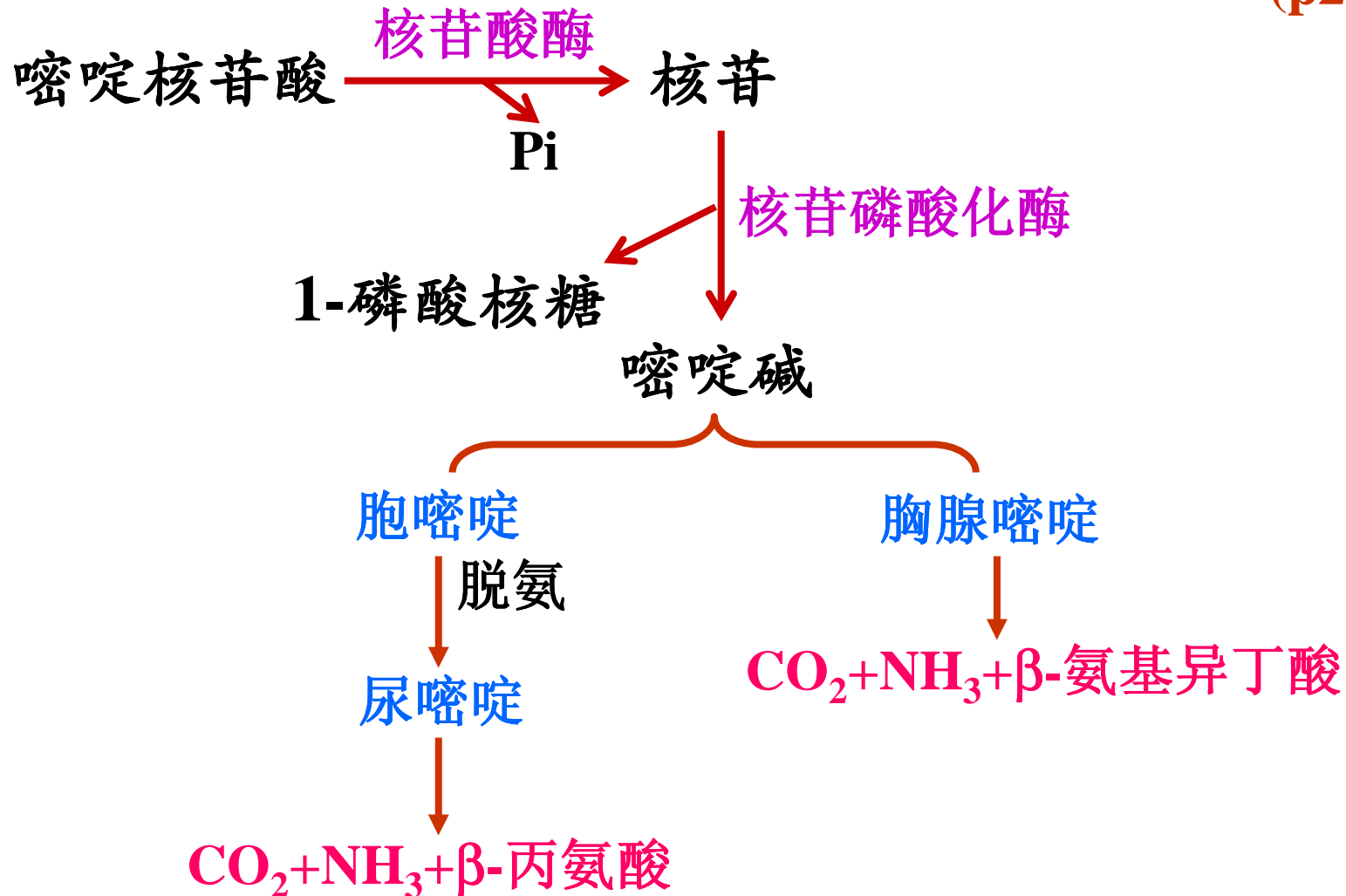
环胞苷



(p200)

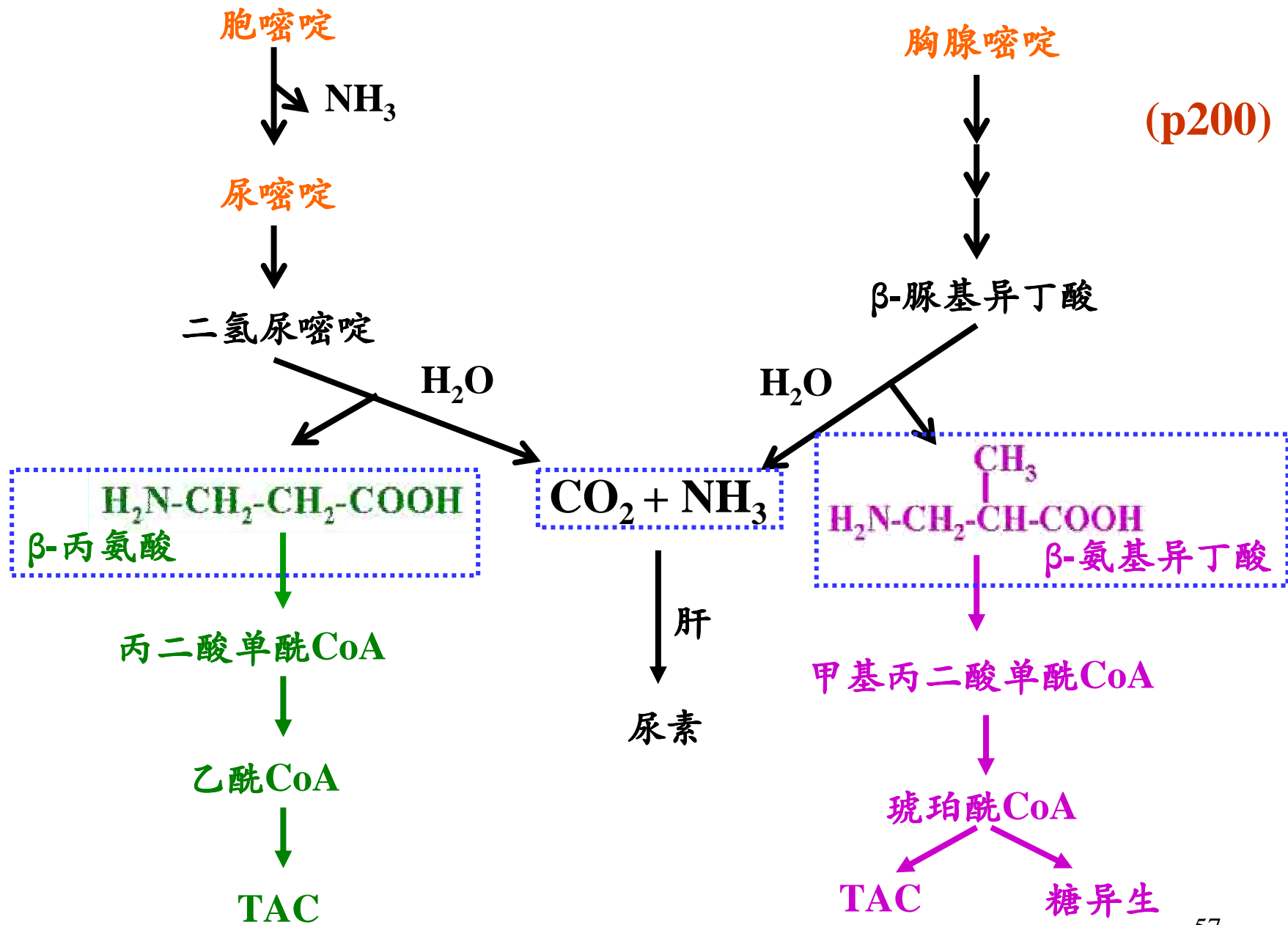
二、嘧啶核苷酸的分解代谢

(p200)



嘧啶核苷酸通过核苷酸酶和核苷磷酸化酶的作用分别除去磷酸及核糖，产生的嘧啶碱再进一步分解成 CO_2 、 NH_3 和 β -氨基酸。

- 1、胞嘧啶脱氨基转变成尿嘧啶。
- 2、尿嘧啶还原成二氢尿嘧啶，并水解开环。最终生成 NH_3 、 CO_2 及 β -丙氨酸。
- 3、胸腺嘧啶降解成 NH_3 、 CO_2 及 β -氨基异丁酸。



Key Points

1. 核苷酸从头合成途径的定义及原料。
2. 嘌呤核苷酸从头合成特点。
3. 体内脱氧核糖核苷酸的生成方式。
4. 核苷酸补救合成途径的定义。
5. 抗代谢物定义。
6. 嘌呤及嘧啶在人体内分解代谢的终产物。
7. 体内首先合成的嘧啶核苷酸。
8. 体内胞嘧啶核苷酸的合成。