

第八章 核苷酸代谢

制作：曾凡才 审校：李洪

(2009年4月)

一、内容提示：

本章主要讲述嘌呤核苷酸及嘧啶核苷酸的合成与分解代谢，抗代谢物的作用机理等内容。

(一) 核酸的消化吸收：

核苷酸 (nucleotide) 是核酸的基本组成单位。机体可利用一些小分子化合物合成核苷酸，所以人体不需要外界供给核苷酸，核苷酸不属于营养必需物质。

食物中的核酸多以核蛋白形式存在。核蛋白在胃中受胃酸作用，分解成核酸与蛋白质。核酸主要在小肠中被消化，在各种水解酶作用下，最终分解为碱基、戊糖和磷酸。吸收入体内的戊糖和磷酸可用来再合成核酸，碱基则大部分被分解，然后排出体外。

(二) 核苷酸的生理功用：

核苷酸 (nucleotide) 在体内分布广泛，细胞中主要以 5'-核苷酸形式存在，其中又以 5'-ATP 含量最多。由于核糖核苷酸的作用范围广，所以，细胞中核糖核苷酸的浓度远远超过脱氧核糖核苷酸。

核苷酸的生物功用主要有：① 作为核酸合成的原料，这是核苷酸最主要的功用。② 体内能量的利用形式，如 ATP 是细胞内主要的供能物质。③ 参与代谢和生理调节，如 cAMP、cGMP 是多种细胞膜受体激素作用的第二信使。④ 参与组成辅酶，如腺苷酸是 NAD^+ 、FAD、辅酶 A 等多种辅酶的组成成分。⑤ 活化中间代谢物，如 UDP-葡萄糖是合成糖原、糖蛋白的活性原料，CDP-二酰基甘油是合成磷脂的活性原料，S-腺苷蛋氨酸 (SAM) 是活性甲基的载体等。

(三) 嘌呤核苷酸的合成代谢：

1. 嘌呤核苷酸的合成代谢：

嘌呤核苷酸的合成有两条途径：一是从头合成途径，这是主要途径；另一是补救合成途径。

(1) 嘌呤核苷酸从头合成途径 (de novo synthesis)：嘌呤核苷酸 (purine nucleotide) 从头合成的主要器官是肝脏，其次是小肠粘膜和胸腺，亚细胞部位是胞液。合成所需的基本原料是 5-磷酸核糖、谷氨酰胺、甘氨酸、一碳单位、 CO_2 和天冬氨酸。5-磷酸核糖首先在酶催化下活化生成 5-磷酸核糖-1-焦磷酸 (PRPP)，然后经过一系列酶促反应，首先生成次黄嘌呤核苷酸 (inosine monophosphate, IMP)。IMP 在酶的催化下，通过不同的途径分别生成 AMP (adenosine monophosphate) 和 GMP (guanosine monophosphate)。AMP 和 GMP 即可在相应激酶的催化下，由 ATP 提供磷酸基，进一步转变为 ATP 和 GTP。嘌呤核苷酸从头合成的一个重要特点是一开始就在磷酸核糖分子上逐步合成嘌呤核苷酸，而不是首先单独合成嘌呤碱，然后再与磷酸核糖结合。体内嘌呤核苷酸可以相互转变，以保持彼此平衡。

(2) 嘌呤核苷酸补救合成途径 (salvage pathway)：细胞利用现成嘌呤碱或嘌呤核苷重新合成嘌呤核

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

苷酸的过程，称为补救合成。嘌呤核苷酸补救合成的生理意义一方面在于可以节省从头合成时能量和一些氨基酸的消耗；另一方面，体内某些组织器官，例如脑、骨髓等由于缺乏有关酶，不能从头合成嘌呤核苷酸，它们只能利用由红细胞从肝运送来的自由嘌呤碱及腺嘌呤核苷通过补救合成途径得到嘌呤核苷酸。

2. 嘌呤核苷酸的分解代谢：

嘌呤核苷酸在核苷酸酶和核苷酸磷酸化酶的作用下，可生成嘌呤碱和 1-磷酸核糖。嘌呤碱既可以参与嘌呤核苷酸的补救合成，也可以进一步分解成黄嘌呤，最后生成尿酸（uric acid）。尿酸生成过多则会导致痛风症。1-磷酸核糖在磷酸核糖变位酶催化下转变成 5-磷酸核糖，它又可以参与核苷酸的合成。

(三) 嘧啶核苷酸的代谢：

1. 嘧啶核苷酸的合成代谢：

嘧啶核苷酸（pyrimidine nucleotide）也有从头合成和补救合成两条途径。从头合成（de novo synthesis）的原料是谷氨酰胺、CO₂、天冬氨酸和 5-磷酸核糖。嘧啶核苷酸与嘌呤核苷酸的从头合成途径不同，嘧啶核苷酸的合成是先合成嘧啶环，然后再与 5-磷酸核糖相连而成。其过程是首先由谷氨酰胺与 CO₂ 生成氨基甲酰磷酸，然后经过与天冬氨酸、PRPP 进行一系列反应首先生成 UMP（uridine monophosphate）。UMP 在激酶催化下生成 UTP，UTP 可氨基化生成 CTP。细胞利用分解产生的嘧啶碱或嘧啶核苷重新合成嘧啶核苷酸的过程就是嘧啶核苷酸的补救合成途径（salvage pathway）。

2. 嘧啶核苷酸的分解代谢：

嘧啶核苷酸在核苷酸酶及核苷酸磷酸化酶催下脱去磷酸及核糖，生成嘧啶碱。胞嘧啶、尿嘧啶降解的终产物是 NH₃、CO₂ 及 β-丙氨酸；胸腺嘧啶降解的终产物是 NH₃、CO₂ 及 β-氨基异丁酸（β-aminoisobutyric acid）。

(四) 脱氧核苷酸的生成：

脱氧核苷酸是合成 DNA 的原料，它的生成是通过相应的二磷酸核苷(NDP)在核糖核酸还原酶（ribonucleotide reductase）的催化下直接还原成二磷酸脱氧核苷(dNDP)，然后在激酶的催化下生成三磷酸脱氧核苷(dNTP)。嘌呤脱氧核苷酸和嘧啶脱氧核苷酸都是以这种方式生成的。但是 dTMP 的合成是由 dUMP 经甲基化形成的，dUMP 主要来自 dUDP 的水解和 dCMP 的脱氨基。某一种特定的 NDP 被还原酶还原成 dNDP 时，需要特定 NTP 的促进；同时也受另一些 NTP 的抑制。通过这样的调节，使合成 DNA 的四种脱氧核苷酸得到适当的比例。

(五) 抗代谢物对核苷酸合成的抑制：

嘌呤核苷酸的抗代谢物是一些嘌呤、氨基酸或叶酸等的类似物。它们主要以竞争性抑制或“以假乱真”等方式来阻断嘌呤核苷酸的合成代谢，从而进一步阻止核酸以及蛋白质的生物合成。肿瘤细胞的核酸及蛋白质合成十分旺盛，由此，这些抗代谢物具有抗肿瘤作用。

6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）的化学结构与次黄嘌呤相似，唯一不同的是分子中 C₆上由

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

巯基取代了羟基。6-MP 可在体内经磷酸化而生成 6-MP 核苷酸，并以这种形式抑制 IMP 转变为 AMP 及 GMP 的反应。6-MP 还能通过竞争性抑制，阻止 GMP 和 IMP 的补救合成。氮杂丝氨酸（azaserine）的化学结构与谷氨酰胺相似，可干扰谷氨酰胺在嘌呤核苷酸合成中的作用，从而抑制嘌呤核苷酸的合成。氨基蝶呤（aminopterin）及氨甲蝶呤（methotrexate）都是叶酸的类似物，使嘌呤环中的由一碳单位提供的碳原子不能供应，从而抑制嘌呤核苷酸的合成。

与嘌呤核苷酸一样，嘧啶核苷酸的抗代谢物也是一些嘧啶、氨基酸和叶酸等的类似物。氨基酸和叶酸的类似物前面已述。嘧啶的类似物主要是 5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU），它的结构与胸腺嘧啶相似，因此其主要作用是以 F-dUMP 的形式竞争性抑制脱氧胸苷酸的合成。

二、重点解析：

（一）脱氧核糖核苷酸的生成：

脱氧核糖核苷酸（deoxyribonucleotide）可以由核糖核苷酸还原生成。需特别注意的是，所有的还原反应均在二磷酸核苷水平上进行。腺嘌呤、鸟嘌呤、胞嘧啶和尿嘧啶核糖核苷酸(NDP)经还原，将其中核糖第二位碳原子上的氧脱去，即成为相应的脱氧核糖核苷酸(dNDP)。脱氧胸苷酸的生成则有两条途径：一条途径是由尿苷二磷酸还原生成脱氧尿苷二磷酸，后者再经脱磷酸和甲基化反应转变成脱氧胸苷酸，即 $UDP \rightarrow dUDP \rightarrow dUMP \rightarrow dTMP$ 。另一条途径是由脱氧胞苷酸经脱氨基反应生成脱氧尿苷酸，后者再经甲基化反应生成脱氧胸苷酸，即 $CDP \rightarrow dCDP \rightarrow dCMP \rightarrow dUMP \rightarrow dTMP$ 。

催化核糖核苷酸还原的酶是核糖核苷酸还原酶系，该酶系由核糖核苷酸还原酶、硫氧化还原蛋白和硫氧化还原蛋白还原酶三种成分组成，还原反应所需的氢由 $NADPH+H^+$ 提供。核糖核苷酸还原酶催化核糖核苷酸(NDP)还原时所需的氢原子实际上直接来源于还原型硫氧化还原蛋白的巯基($2 \times -SH$)，后者在反应后转变为氧化型硫氧化还原蛋白($-S-S-$)；氧化型硫氧化还原蛋白再在硫氧化还原蛋白还原酶(辅基为 FAD)的催化下，利用 $NADPH+H^+$ 供氢，使氧化型硫氧化还原蛋白($-S-S-$)又重新还原为还原型硫氧化还原蛋白($2 \times -SH$)。

www.med126.com

（二）嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸合成的基本原料及分解产物的比较：

嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸合成的基本原料及分解产物的相同与不同之处见下表。

核苷酸		相 同 点			不 同 点	
合成的原料	嘌呤核苷酸	5-磷酸核糖	CO_2	天冬氨酸	谷氨酰胺	甘氨酸 一碳单位
	嘧啶核苷酸	5-磷酸核糖	CO_2	天冬氨酸	谷氨酰胺	-
分解的产物	嘌呤核苷酸	1-磷酸核糖		NH_3		尿酸(灵长类)
	嘧啶核苷酸	C、U	1-磷酸核糖	CO_2	NH_3	β -丙氨酸
		T	1-磷酸核糖	CO_2	NH_3	β -氨基异丁酸

三、知识扩展:

(一) 联系相关内容, 加深对核苷酸代谢的理解:

1. 核苷酸代谢与核苷酸的分子结构:

学习本章内容时, 应注意与“核酸的结构与功能”中关于核苷酸的组成成分, 核苷酸分子中的连接键以及分子间连接方式等内容联系起来, 深刻理解核苷酸的合成与分解代谢。譬如, 嘌呤或嘧啶核苷酸合成时, 均以 5-磷酸核糖为原料, 这是因为通常机体所需的核苷酸大部分是 5'-核苷酸, 且在合成过程中, 可将 5-磷酸核糖的 1 位羟基活化后(形成 PRPP)再与含氮碱基连接形成糖苷键。而在分解代谢时, 5'-核苷酸首先在磷酸酶的催化下脱去 5'-磷酸基形成核苷, 然后核苷再发生磷酸解, 从而生成 1-磷酸核糖。

2. 核苷酸代谢与复制和转录:

通过核苷酸的合成代谢, 可以得到 DNA 复制与修复, RNA 转录合成时所需的全部原料。即 DNA 复制与修复时所需的四种脱氧核糖核苷酸(dATP、dGTP、dCTP、dTTP)都可以通过相应的嘌呤或嘧啶核苷酸合成代谢反应得到; RNA 转录合成时所需的四种核糖核苷酸(ATP、GTP、CTP、UTP)也可以通过相应的嘌呤或嘧啶核苷酸合成代谢反应得到。

3. 核苷酸代谢与氧化磷酸化:

需特别注意由合成代谢生成的 ATP 与由氧化磷酸化生成的 ATP 之间的联系和区别。前者的主要目的是为机体转录合成 RNA 提供原料, 后者的主要目的则是为机体提供能源物质。在原料 ATP 的合成过程中, 需要消耗能源 ATP。原料 ATP 的生成是通过利用一些简单的前体物质逐步合成, 而能源 ATP 的生成则是利用物质分解代谢释放的化学能通过氧化磷酸化途径直接将 ADP 磷酸化后生成。原料 ATP 在参与 RNA 的合成后, 不能够立即进入再循环过程; 而能源 ATP 在分解供能后生成的 ADP, 可以迅速再磷酸化生成 ATP。原料 ATP 在细胞的胞液中合成, 而能源 ATP 在细胞的线粒体中合成。

(二) 核苷酸代谢与医学的关系: www.med126.com

1. 核苷酸代谢与疾病的发生:

核苷酸是核酸的基本结构单位, 而核酸又与蛋白质的生物合成密切相关, 因而核苷酸合成过程障碍或分解代谢紊乱, 均可导致疾病的发生。

(1) 嘌呤核苷酸分解代谢异常, 使尿酸在血液中含量过高, 当血中尿酸盐浓度超过 0.42mmol/L (8.0mg/dl) 时, 由于尿酸盐过饱和而形成结晶, 沉积于关节、软组织、软骨及肾等处, 而导致关节炎、尿路结石及肾疾患, 称为痛风症。一般认为, 血中尿酸含量过高可导致痛风症, 多见于成年男性, 但原发性痛风的代谢缺陷未最后阐明。临床上应用别嘌呤醇治疗痛风症, 是因其结构与次黄嘌呤相似, 只在分子中 N₇ 与 C₈ 互换了位置而已。故可竞争性抑制黄嘌呤氧化酶, 从而抑制次黄嘌呤及黄嘌呤转变成尿酸。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(2) 在嘌呤核苷酸生成的补救途径中，若次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）缺乏，则产生 Lesch-Nyhan 综合征（自毁容貌征），本症属于性连锁隐性遗传病，是一种嘌呤代谢异常症，以高尿酸与中枢神经系统功能失常为其特征。先天性缺乏 HGPRT 的患儿，在 2~3 岁时即出现脑发育不良和智力发育迟缓，巨幼红细胞性贫血，高尿酸血症，共济失调，并伴有咬唇，手指及足趾等自残性行为。

(3) 在嘧啶核苷酸从头合成途径中，乳清酸核糖转移酶与乳清酸核苷酸（OMP）脱羧酶组成一个复合体，这两种酶中的任一种先天性缺乏都能造成乳清酸在血液中积聚，最后产生乳清酸尿症。

2. 抗代谢物治疗肿瘤的生化机理：

抗代谢物是指一些人工合成的化合物，在结构上分别与嘌呤、嘧啶、氨基酸及叶酸类似。抗代谢物可作为抗肿瘤药物应用于临床，阻断肿瘤细胞中核苷酸的合成，进而导致核酸和蛋白质生物合成障碍，从而抑制肿瘤细胞增殖。

(1) 6-巯基嘌呤(6-MP)、6-硫代鸟嘌呤(6-TG)、8-氮杂鸟嘌呤(8-AG)是抗代谢物中的嘌呤类似物。现以 6-MP 为例说明其治疗一些癌症的生化机理。由于它的结构类似于次黄嘌呤，能竞争性抑制 HGPRT 活性，阻断嘌呤核苷酸的补救合成途径；而 6-MP 在 HGPRT 催化下与 PRPP 作用生成 6-MP 核苷酸，则抑制 IMP 转变为 AMP 及 GMP；此外 6-MP 核苷酸还能反馈抑制 PRPP 酰胺转移酶活性，干扰 5-磷酸核糖胺的生成，从而阻断嘌呤核苷酸的从头合成，因而临床上常将 6-MP 用作抗肿瘤药物或免疫抑制药物。

(2) 5-氟尿嘧啶(5-FU)是最常用的嘧啶类似物，其结构与胸腺嘧啶类似，故可竞争性抑制尿苷酸和胞苷酸的补救合成，更主要的是它在体内转变成 5-FU 脱氧核苷酸(5-FdUMP)后，结构上与 dUMP 类似，可抑制胞苷酸合成酶，降低 dTMP 的生成；如以 FUMP 的形式掺入 RNA 分子，则影响 RNA 的结构与功能，干扰蛋白质的生物合成。

(3) 氮杂丝氨酸(AS)是谷氨酰胺的结构类似物，能与 PRPP 酰胺转移酶和甲酰甘氨酸核苷酸合成酶催化部位的氨基酸侧链结合，形成不可逆的共价复合物而发挥其抑制作用。由于 IMP、GMP 及 CTP 的生成都需谷氨酰胺，所以氮杂丝氨酸能干扰它们的生成、从而对某些肿瘤的生长有抑制作用。

(4) 叶酸类似物有氨基喋呤和氨甲喋呤等。由于它们的结构与叶酸类似，能竞争性抑制二氢叶酸还原酶的活性，降低四氢叶酸生成量，干扰一碳单位的转移，致使嘌呤环的 C-2 及 C-8 不能形成，从而抑制嘌呤核苷酸的合成；氨甲喋呤不仅影响嘌呤核苷酸的代谢，还干扰嘧啶核苷酸的合成，它干扰 dUMP 在胸苷酸合成酶催化下接受 N^5, N^{10} - CH_2 -FH₄ 生成 dTMP 的反应，影响 DNA 的合成。故对某些肿瘤如白血病有抑制作用。