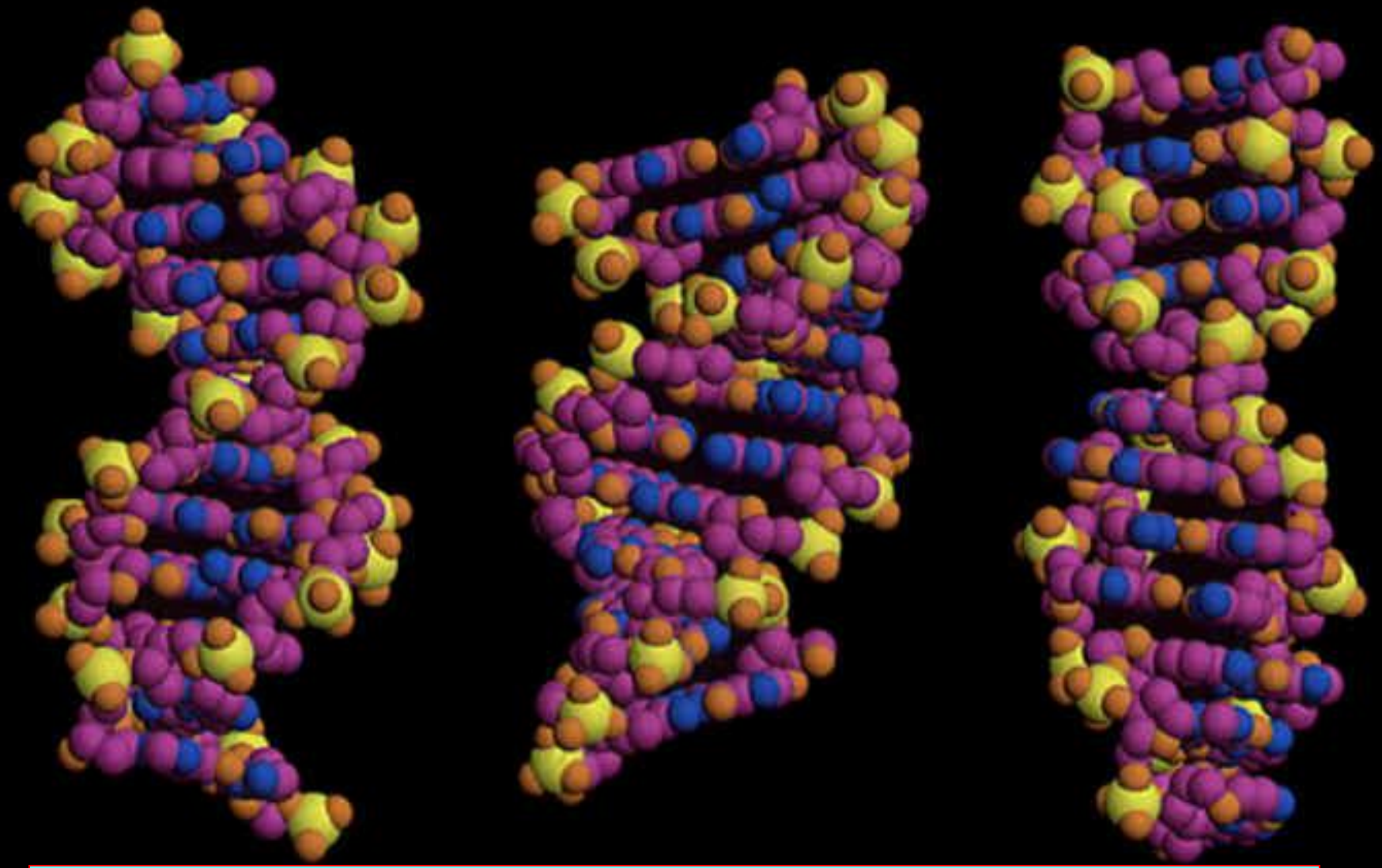


第13章 核酸的降解和核苷酸代谢

概述

核酸的基本结构单位是核苷酸。细胞内存在多种游离的核苷酸，它们几乎参与细胞的所有生化过程。总结起来有以下几个方面的作用：

①核苷酸是核酸生物合成的前体。

②核苷酸衍生物是许多生物合成的活性中间物。

③ATP是生物能量代谢中通用的高能化合物。

④腺苷酸是三种重要辅酶（烟酰胺核苷酸、黄素腺嘌呤二核苷酸和辅酶A）的组分。

⑤某些核苷酸是代谢的调节物质。如cAMP P和cGMP是许多种激素引起的胞内信使；（P）ppGpp是氨基酸饥饿引起效应的中间介质；腺苷酰基、尿苷酰基是酶活性共价修饰基团。

一、核酸和核苷酸的分解代谢

二、核苷酸的生物合成

三、辅酶核苷酸的生物合成

提要

一、核酸和核苷酸的分解代谢

（一）核酸的解聚作用

（二）核苷酸的降解

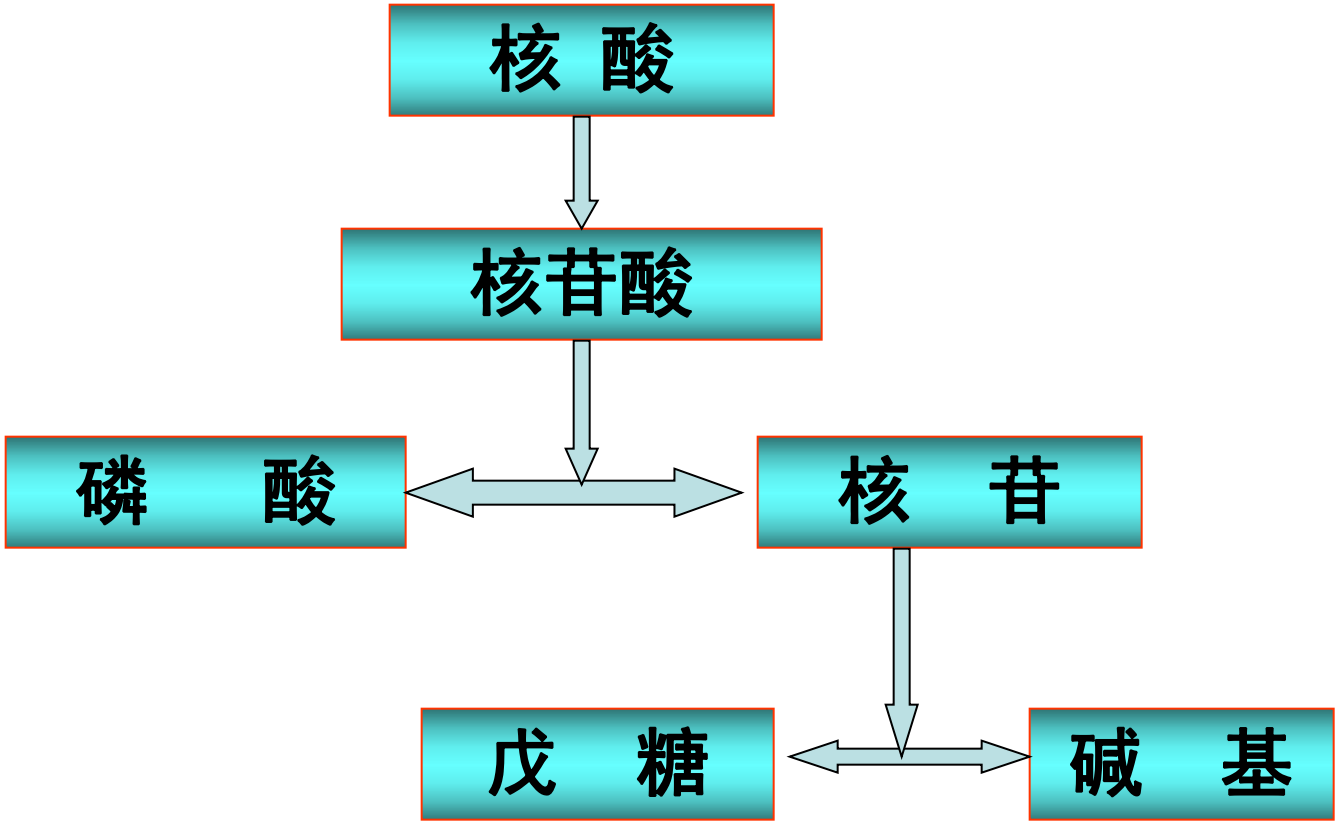
（三）嘌呤碱的分解

（四）嘧啶碱的分解

（一）核酸的解聚作用

核酸酶类分解核酸类物质得到各种核苷酸。核苷酸水解脱去磷酸而生成核苷，核苷再分解生成嘌呤碱或嘧啶碱和戊糖。在动物或异养生物中，核苷酸及其水解产物均可被细胞吸收和利用。植物一般不能消化体外的有机物质。但所有生物的细胞都含有与核酸代谢有关的酶类，能够分解细胞内各种核酸，促使核酸的分解更新

- 在体内，核酸的水解产物戊糖可参加戊糖代谢。核酸分解代谢的第一步是水解连接核苷酸之间的磷酸二酯键，生成低级多核苷酸或单核甘酸。许多磷酸二酯酶可以催化这一解聚作用。有DNase、RNase以及其他的核酸水解酶类。

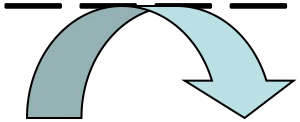

核 酸
核苷酸
磷 酸
核 苷
戊 糖
碱 基

（二）核苷酸的降解

- 基核苷酸可以进一步降解，成为核苷、磷酸，核苷再进一步降解为碱和戊糖。
- 在（1）核苷酸酶或（2）磷酸单酯酶催化，将磷酸水解掉。核苷在核苷磷酸化酶的催化下进一步降解。
- 核苷＋磷酸－－－－－－碱基＋戊糖－1－P
- 在核苷水解酶作用下：
- 核苷＋H_2O－－－碱基＋戊糖

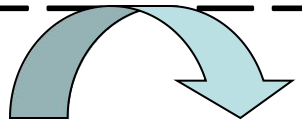
（三）嘌呤碱的分解

- 嘌呤碱首先在脱氨酶的作用下脱去氨基：
- 1、腺嘌呤————次黄嘌呤



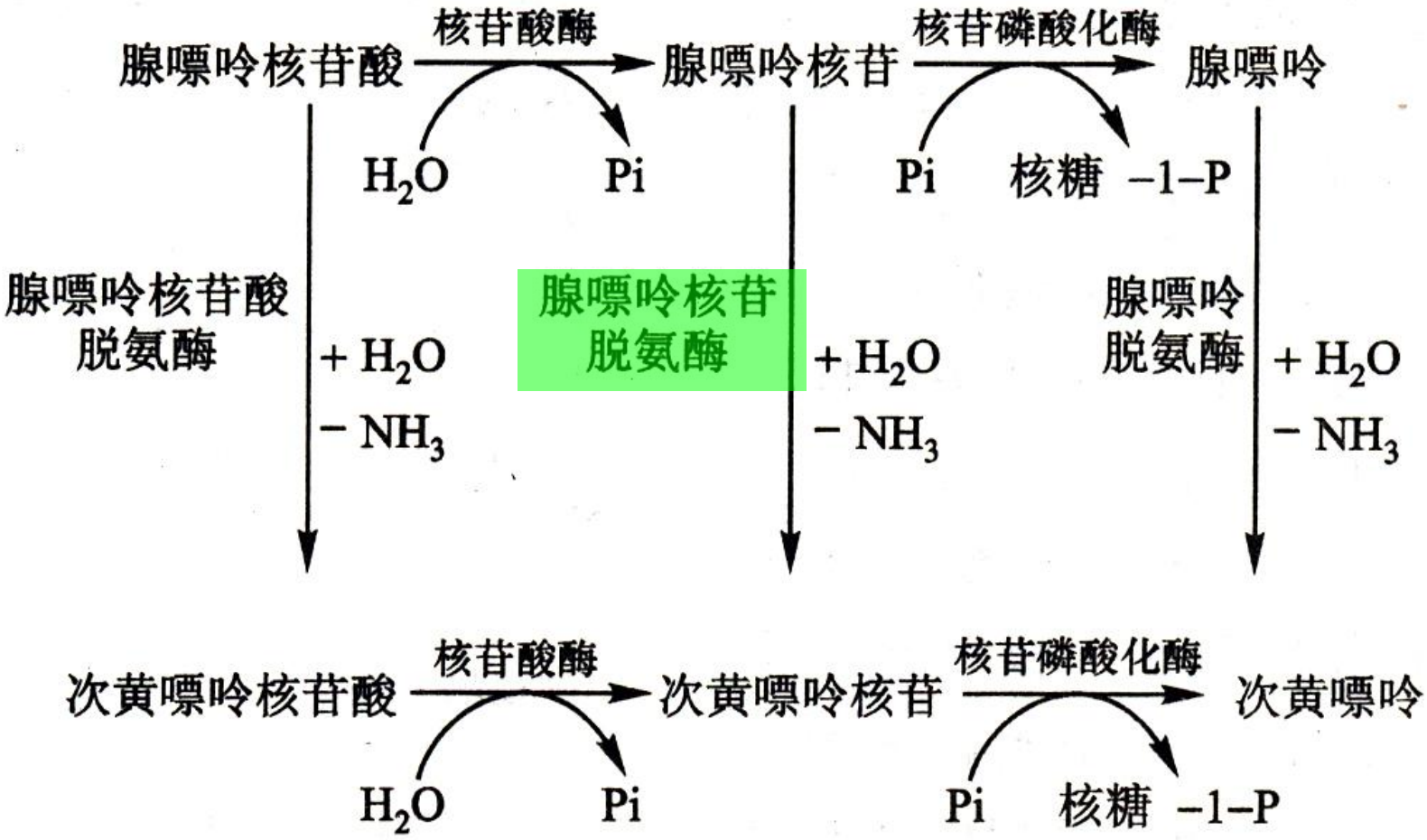
H_2O NH_3

- 2、鸟嘌呤————黄嘌呤

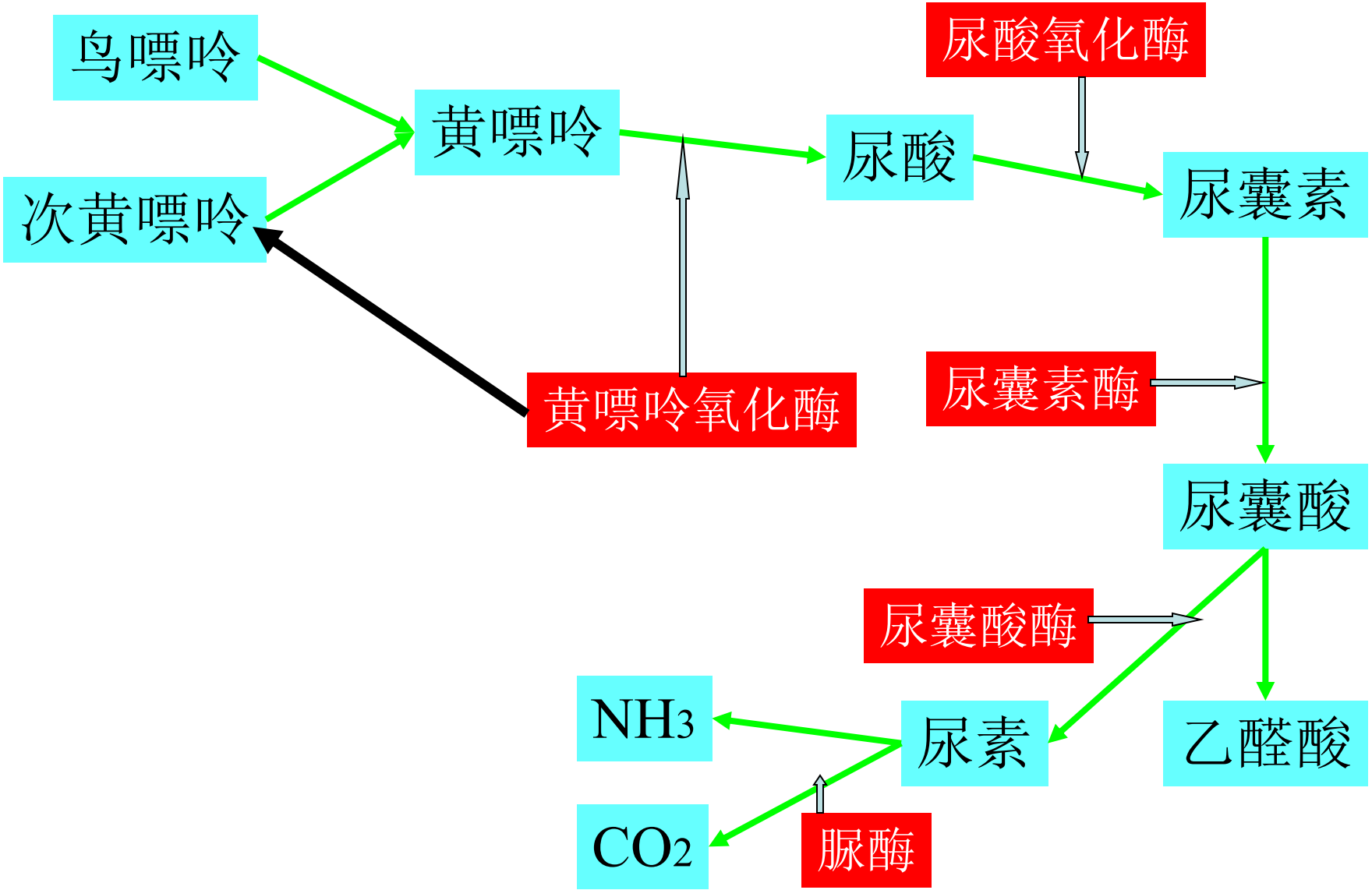


H_2O NH_3

- 在体内腺嘌呤脱氨酶活性低，含量少。而腺嘌呤核苷脱氨酶却活性很高，可能脱氨作用是在核苷水平上发生的。


腺嘌呤核苷酸
核苷酸酶
H_2O
Pi
腺嘌呤核苷
核苷磷酸化酶
Pi
核糖 –1–P
腺嘌呤
腺嘌呤核苷酸
脱氨酶
+ H_2O
– NH_3
腺嘌呤核苷
脱氨酶
+ H_2O
– NH_3
腺嘌呤
脱氨酶
+ H_2O
– NH_3
次黄嘌呤核苷酸
核苷酸酶
H_2O
Pi
次黄嘌呤核苷
核苷磷酸化酶
Pi
核糖 –1–P
次黄嘌呤

- 鸟嘌呤脱氨酶活性高分布广。



人——尿酸，
家畜——尿囊素
硬骨鱼——尿囊酸，
两栖类——尿素，
低等生物——NH3。

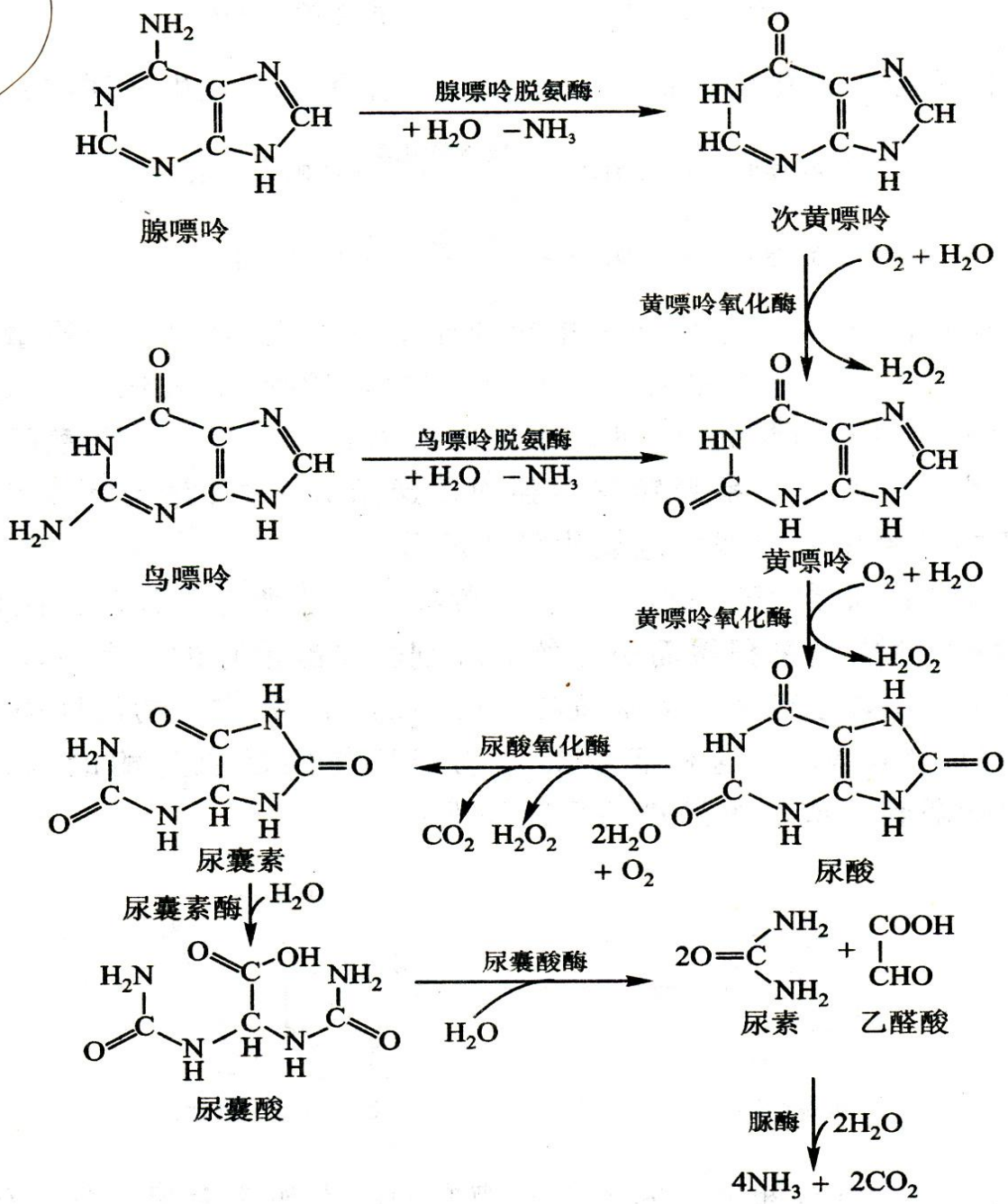


图 33－2　嘌呤碱的分解代谢

（四）嘧啶碱的分解

1、尿嘧啶：在二氢尿嘧啶脱氢酶催化下

尿嘧啶＋$NADH_2$－－－二氢尿嘧啶

在二氢嘧啶酶作用下

二氢尿嘧啶－－－ ß－脲基丙酸－－ ß－丙氨酸

2、胸腺嘧啶：在二氢尿嘧啶脱氢酶催化下

胸腺嘧啶＋$NADH_2$－－－二氢胸腺嘧啶＋NAD

在二氢嘧啶酶催化下

二氢胸腺嘧啶＋ H_2O－－－－－ß－脲基异丁酸

在脲基丙酸酶催化

ß－脲基异丁酸＋H_2O－－－ ß－氨基异丁酸＋CO_2+NH_3

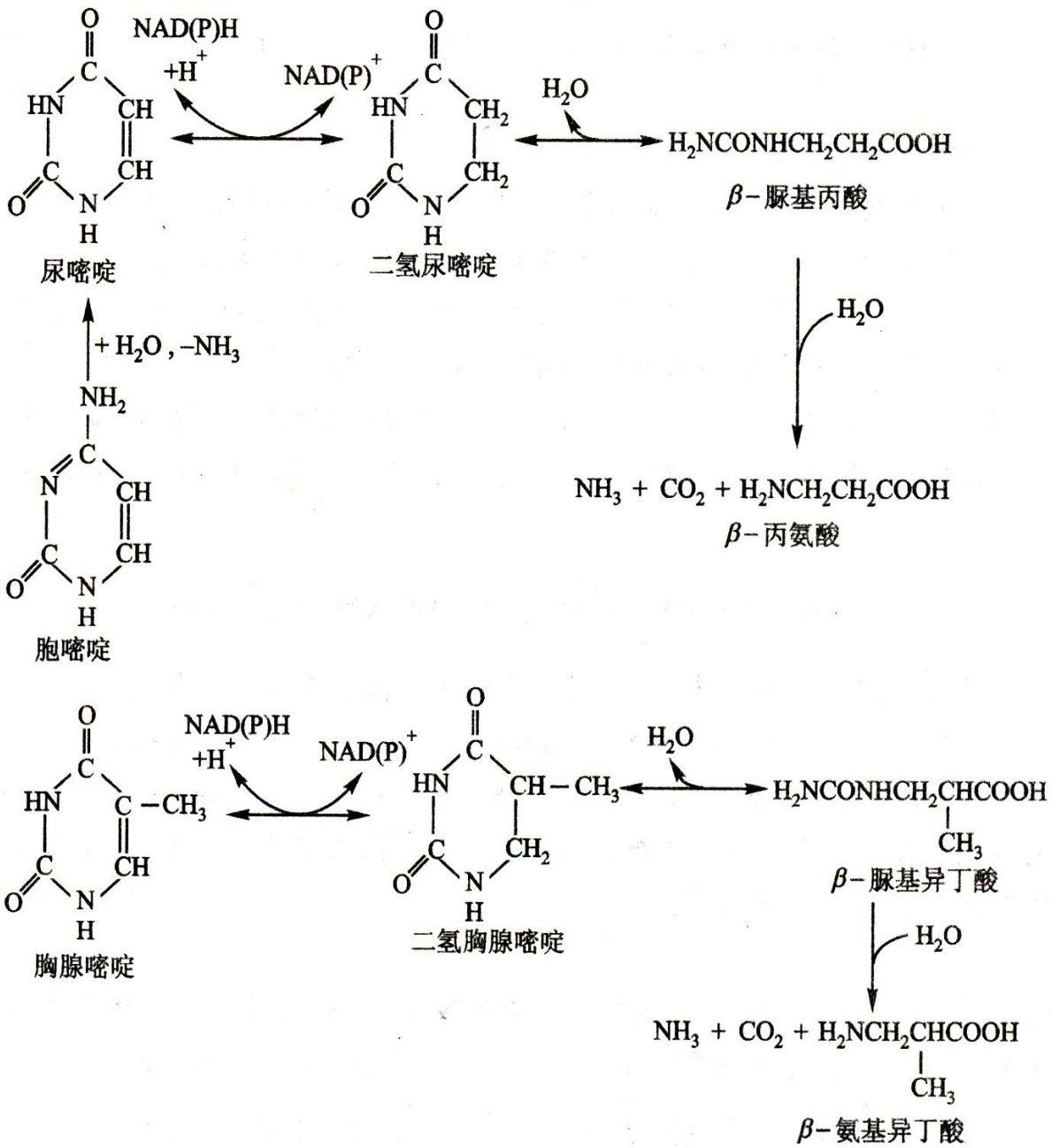


图 33－3　嘧啶碱的分解代谢

二、核苷酸的生物合成

- （一）嘌呤核糖核苷酸的合成
- （二）嘧啶核糖核苷酸的合成
- （三）脱氧核糖核苷酸的合成

（一）嘌呤核糖核苷酸的合成

嘌呤环上的元素来源：

1、N1——Asp

2、C2,C8——FH4

3、N3,N4——Gln

4、C6——CO2

5、C4,C5,N7——Gly

嘌呤碱基的合成是从**5—P—**核糖焦磷酸开始的，经过一系列复杂的变化生成**IMP**，然后再形成其他嘌呤。

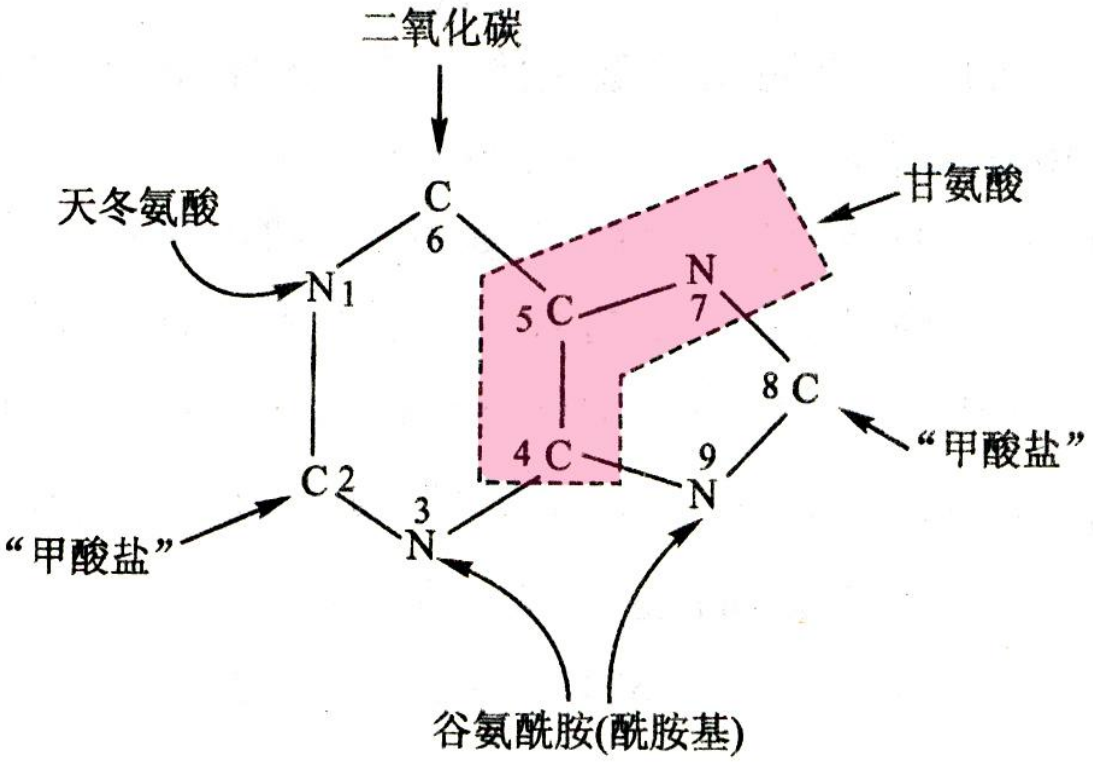


图 33－4　嘌呤环的元素来源

1、次黄嘌呤核苷酸的合成

- 分两个阶段10个反应步骤。
- 第一阶段：形成嘌呤的咪唑环
- 第二阶段：形成IMP。

第一阶段：形成嘌呤的咪唑环

- 1、由磷酸戊糖途径产生的5－P-核糖开始合成嘌呤核苷酸。
- 在焦磷酸激酶催化下：
- 5－P－R → 5－P－R-PPi

  ATP → AMP

- 5－P－R-PPi与1分子Gln反应获得氨基催化的酶是：P-核糖焦磷酸转酰胺酶
- 5－P－R-PPi ＋Gln → 5－P-核糖胺＋Glu

  H2O → PPi

- 在变构酶作用下5－P-核糖胺有α－型转变为β－型。
- 2、 5－P-核糖胺在ATP供能的情况下与Gly反应，催化的酶是甘氨酰胺核苷合成酶。
- 5－P-核糖胺＋Gly＋ATP ——————— 甘氨酰胺核苷酸＋ADP＋ Pi
- 3、甘氨酰胺核苷酸的甲酰化，由FH4提供1个甲基，催化的酶是甘氨酰胺核苷酸转甲酰基酶
- 甘氨酰胺核苷酸 ——→ 甲酰甘氨酰胺核苷酸

- **4**、甲酰甘氨酰胺核苷酸再与**1**分子**Gln**反应获得一个氨基，由**ATP**供能。甲酰甘氨咪核苷酸合成酶催化。需要**Mg**和**K**。
- 甲酰甘氨酰胺核苷酸 → 甲酰甘氨咪核苷酸

Gln，ATP　　Glu，ADP＋Pi

这一步可被抗菌素、重氮丝氨酸或**6**－重氮－**5**－氧－正亮氨酸竞争性抑制，反应为不可逆，由于抗菌素的结构和**Gln**相似，在理论上可以作为抗癌药，但因其毒性较大，未进入临床使用。

- **5**、在氨基咪唑核苷酸合成酶催化，
- 甲酰甘氨咪核苷酸闭环生成**5**－**N-**咪唑核苷酸
- 甲酰甘氨酰胺核苷酸 → **5**－**N-**咪唑核苷酸

ATP　　ADP＋Pi

第二阶段：形成IMP

- 6、在氨基咪唑核苷酸羧化酶催化下， 5－N-咪唑核苷酸和CO2生成5－N-咪唑－4－羧酸核苷酸
- 5－N-咪唑核苷酸＋CO2 ⟶ 5－N-咪唑－4－羧酸核苷酸

- 7、由ATP供能， 5－N-咪唑－4－羧酸核苷酸和Asp反应生成5－N-咪唑－4（N琥珀酸）甲酰胺核苷酸。催化的酶是：氨基咪唑－琥珀基甲酰胺核苷酸合成酶。

- 5－N-咪唑－4－羧酸核苷酸＋Asp ⟶

5－N-咪唑－4（N琥珀酸）甲酰胺核苷酸

- 8、在腺苷琥珀酸裂合酶的催化下，去掉1分子延胡索酸，形成5－N-咪唑－4甲酰胺核苷酸
- 9、 5－N-咪唑－4甲酰胺核苷酸的甲酰化。由N10－甲酰FH4提供甲基，在转甲酰基酶催化下， 5－N-咪唑－4甲酰胺核苷酸生成5甲酰基-咪唑－4甲酰胺核苷酸。
- 10、在次黄嘌呤核苷酸水解酶的作用下，脱去1分子水，闭环，生成次黄嘌呤（IMP）。看总图：

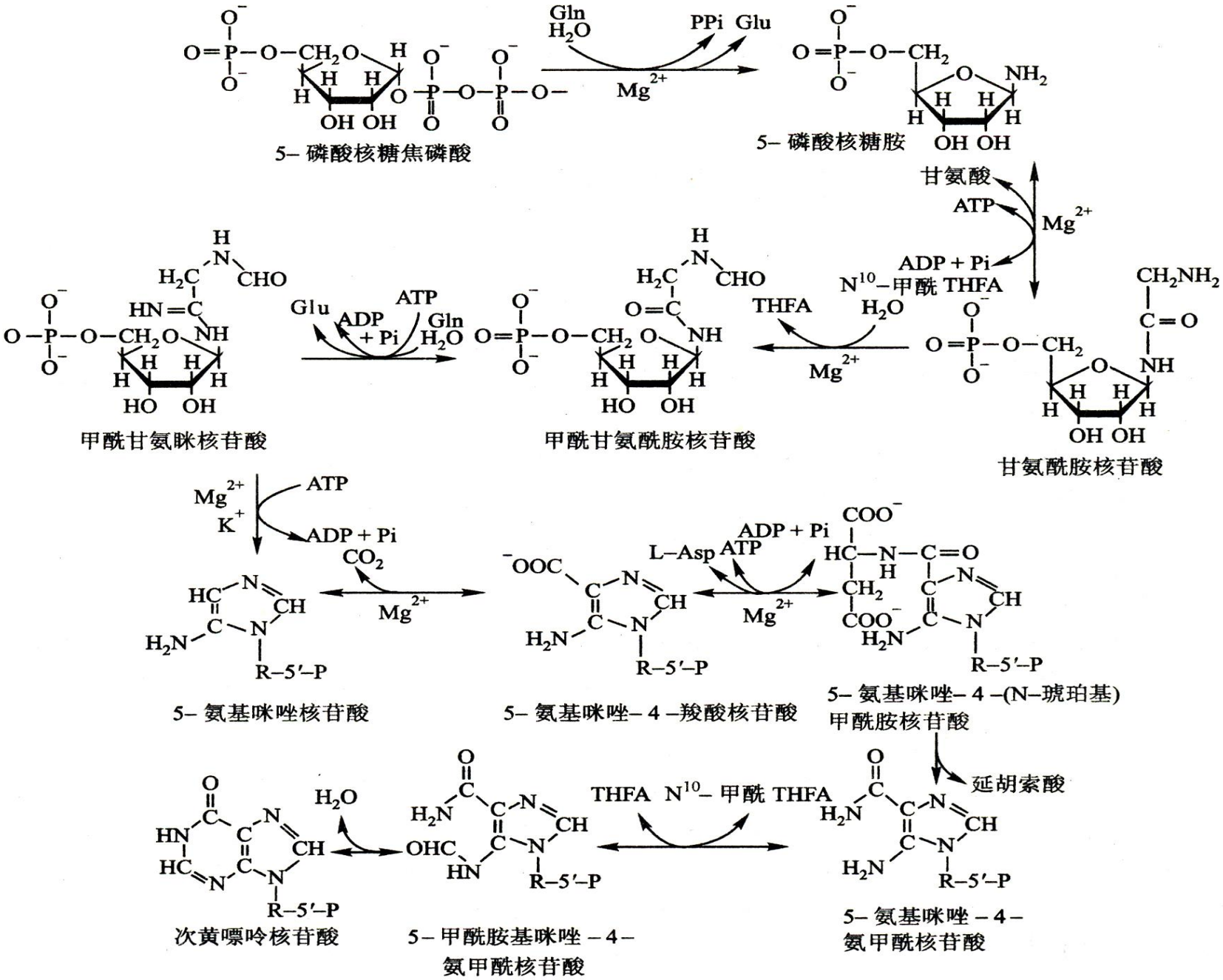
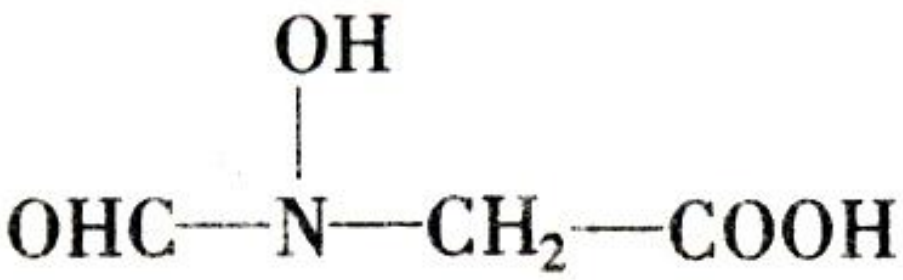


图 33 – 5　次黄嘌呤核苷酸的合成途径

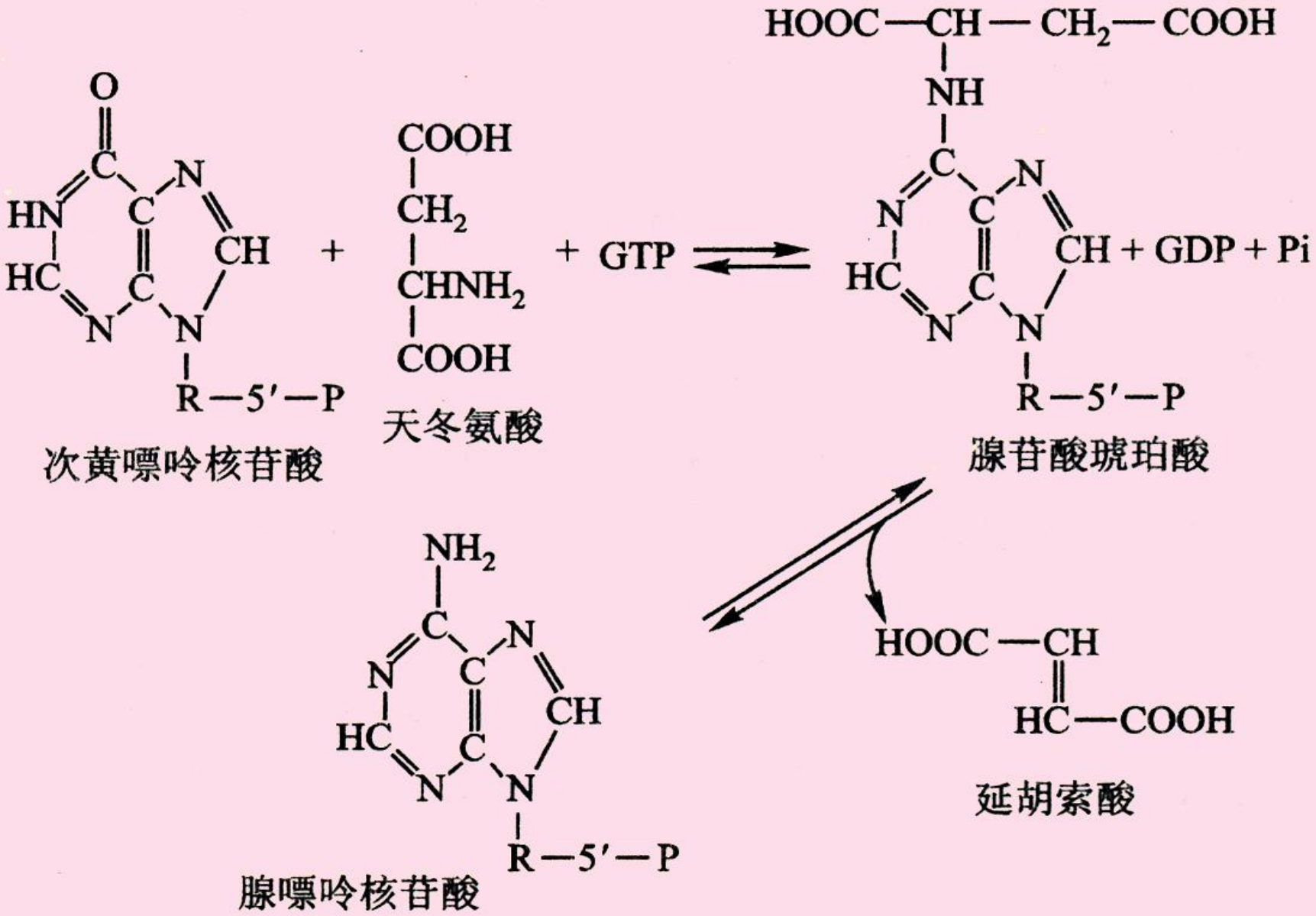
2、腺嘌呤核苷酸的合成

- 在次黄嘌呤核苷酸的基础上，很快就形成AMP。在合成过程中，抗菌素羽田杀菌素能竞争性抑制腺苷琥珀酸合成酶。因为羽田杀菌素的结构与Asp相似。理论上有抗癌作用，但也因其毒性未能使用。

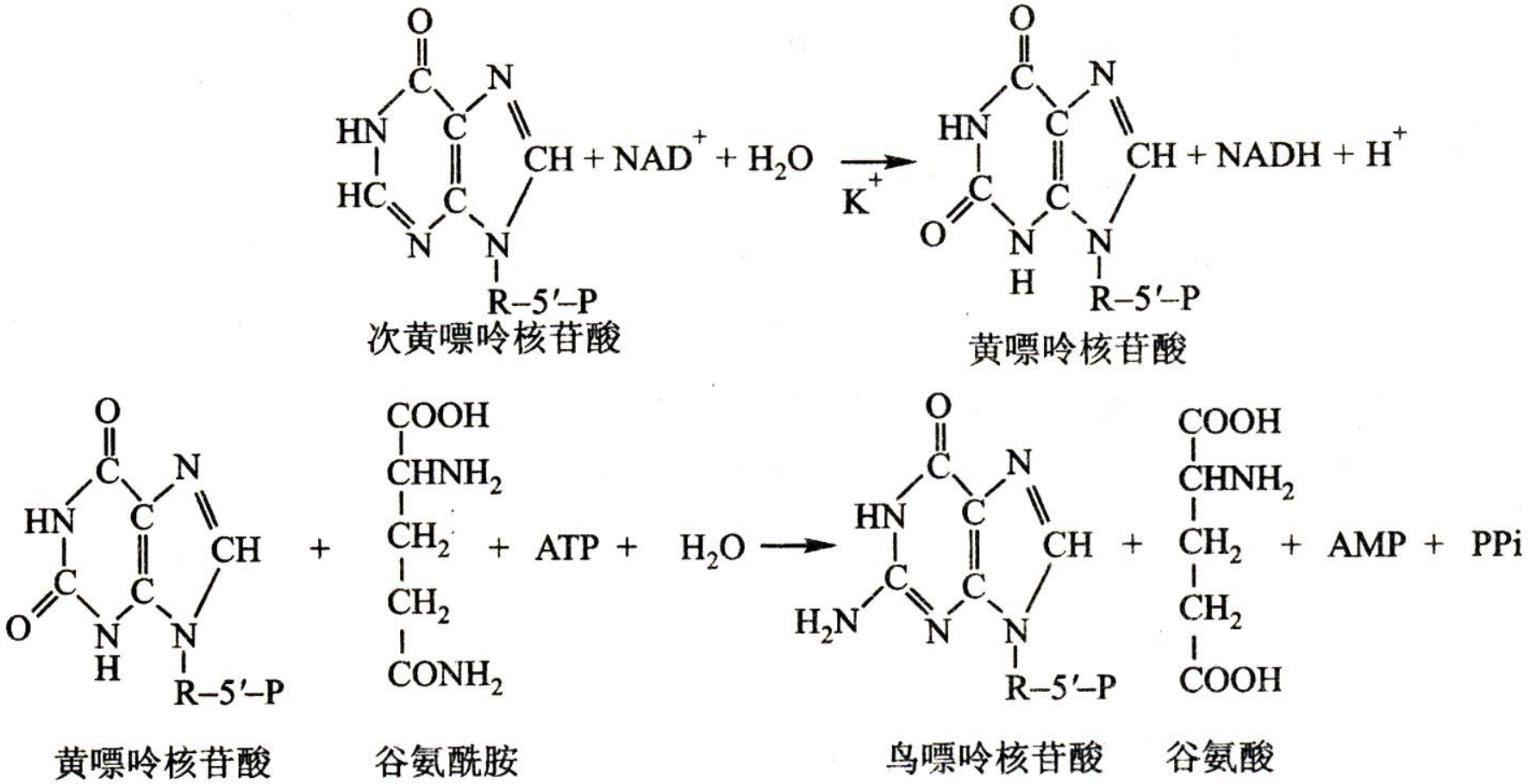


羽田杀菌素

从次黄嘌呤合成腺嘌呤



鸟嘌呤合成图解



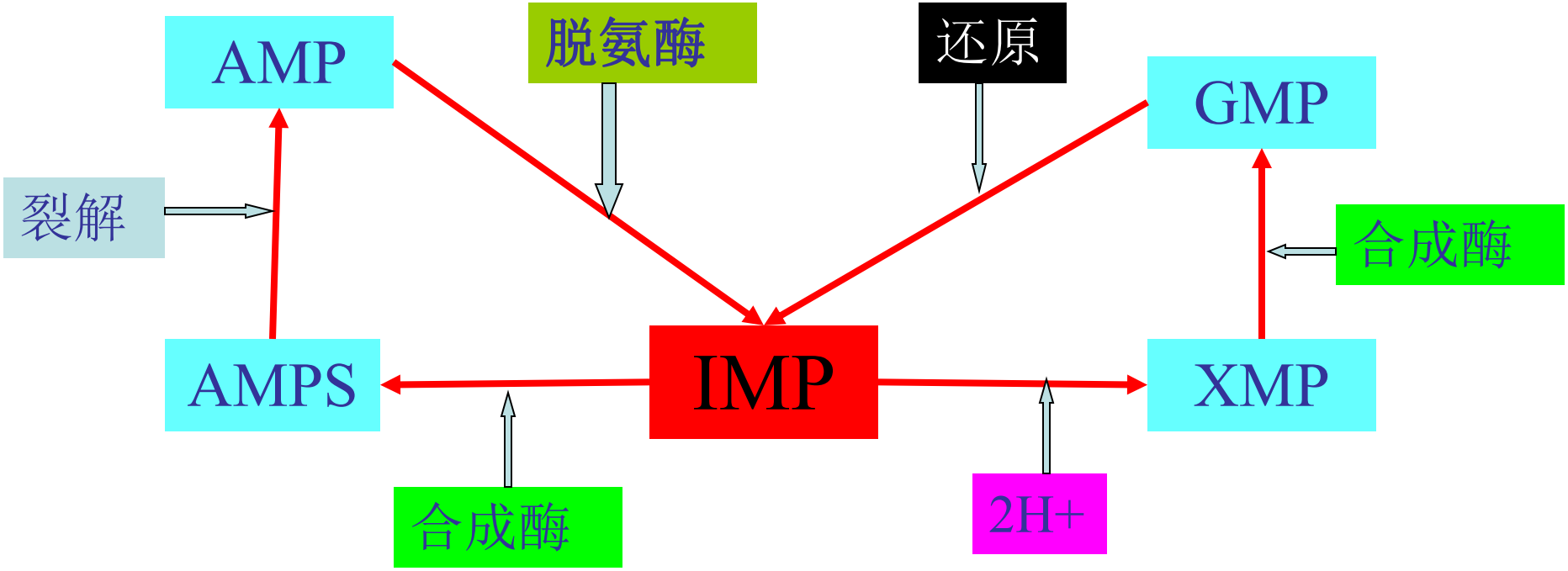
4、由嘌呤碱生成嘌呤核苷酸的途径

- 用同位素标记的方法，搞清了体内合成嘌呤核苷酸的合成代谢途径，可以从无到有合成嘌呤核苷酸。但从能量消耗的水平上看，是不合算的，不符合能量消耗最低原则。生物体实际上大部分核苷酸来源并非来自自己合成而是从食物中核酸降解来获得。利用外源核酸降解产物碱基，合成核苷酸。称为补救合成途径。有两条途径：

- 第一条途径：各种碱基可以与R-1-P反应，生成核苷；再由核苷磷酸化酶催化生成核苷酸。
- a）碱基＋R-1-P－－－－核苷＋Pi
- b）核苷＋ATP－－－－－核苷酸＋ADP
- 载体内置发现腺苷酸磷酸激酶其他嘌呤核苷酸激酶没有发现。
- 第二条途径：比较重要，以5－P－R－PPi为合成物。
- 腺嘌呤碱基＋ 5－P-R-PPi－－－－AMP＋ PPi
- 催化的酶是腺嘌呤磷酸核糖转移酶。

- 其他两种嘌呤都是由鸟嘌呤磷酸核糖转移酶催化完成：
- 次黄腺嘌呤＋ 5－P-R-PPi－－－－IMP＋ PPi
- 鸟嘌呤＋ 5－P-R-PPi－－－－GMP＋ Ppi
- **5、嘌呤核苷酸的互变**
- 在酶的催化下，嘌啉核苷酸之间可以互变：
- 1）IMP ⟶ AMPS ⟶ AMP
- 2）AMP ⟶ IMP＋NH3
- 3）GMP ⟶ IMP
- 因此它们之间的互变关系可总结为下面关系：

嘌呤核苷酸互变关系



6、腺嘌呤合成调节

- 从头合成途径的调节受产物抑制调节，IMP、GMP及AMP都抑制核糖焦磷酸转酰胺酶。腺嘌呤和鸟嘌呤抑制IMP合成AMP和GMP过程的酶类。

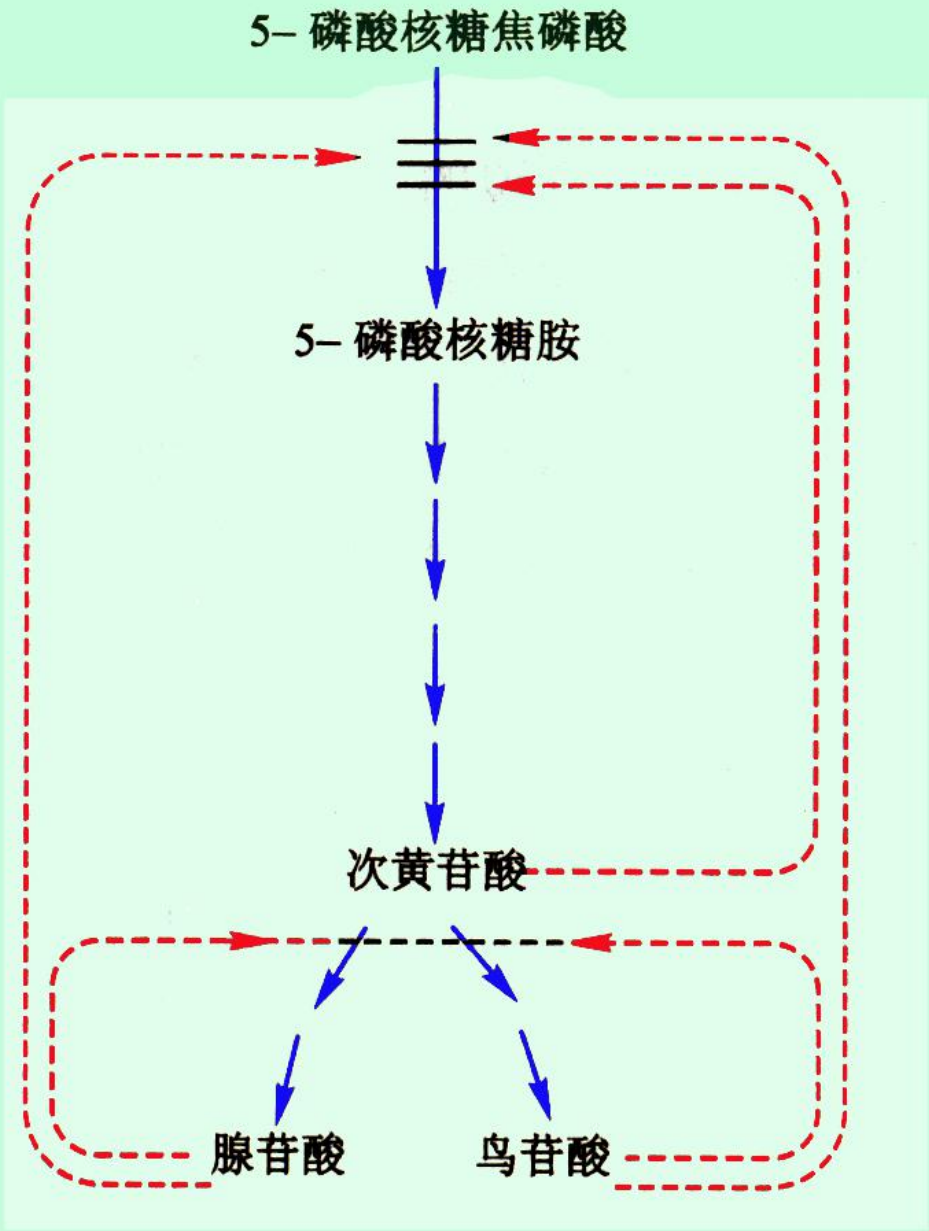


图 33 – 6　嘌呤核苷酸生物合成的反馈控制机制

（二）嘧啶核糖核苷酸的合成

- 体内可利用机体的中间代谢产物从头合成嘧啶核苷酸。原料来自氨甲酰磷酸和天门冬氨酸。合成与嘌呤有所不同。嘧啶合成首先是合成嘧啶环，然后再与磷酸核糖结合成嘧啶核苷酸。先合成的是尿嘧啶，在尿嘧啶的基础上合成其他嘧啶核苷酸。

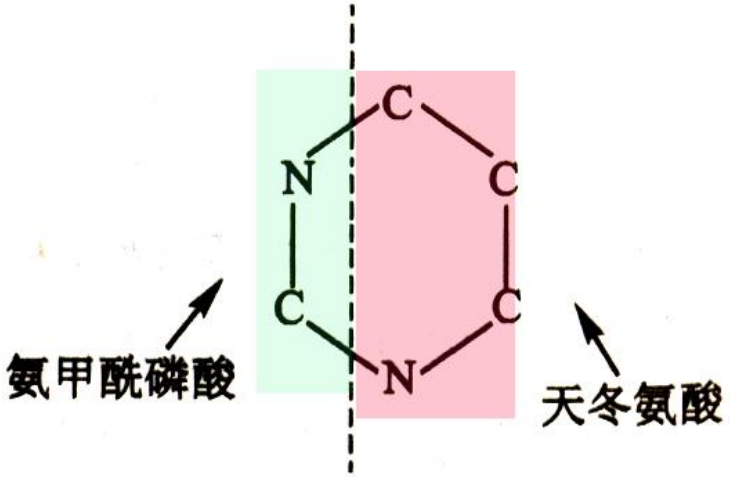


图 33－7　嘧啶环的来源

1、尿嘧啶核苷酸的合成

- 首先合成氨甲酰磷酸：
- 在氨甲酰合成酶催化下，需ATP供能
- Gln＋ CO_2＋ATP－－－－Glu＋氨甲酰磷酸＋ADP
- 1）在天冬转甲酰酶作用下：
- 氨甲酰磷酸＋Asp－－－－氨甲酰天冬氨酸
- 2）在二氢乳清酸酶催化，脱水闭环生成二氢乳清酸：
- 氨甲酰天冬氨酸－－－－－二氢乳清酸＋H_2O
- 3）由二氢乳清酸脱氢酶催化脱H，生成乳清酸
- 二氢乳清酸＋NAD^+－－－－－ 乳清酸＋$NADH_2$

- 4）乳清酸在乳清苷酸焦磷酸化酶催化下与5－P-R-PPi结合生成乳清苷酸

乳清酸＋ 5－P-R-PPi－－－－－－乳清苷酸

5）由脱羧酶催化：

乳清苷酸－－－－UMP＋CO_2

2、胞嘧啶核苷酸的合成

- 在尿嘧啶核苷酸的基础上，必须是三磷酸水平才能发生反应。尿嘧啶核苷激酶和核苷二磷酸激酶
- UMP－－－

3、由嘧啶碱和核苷合成核苷酸

- 机体利用外源的碱基或核苷合成嘧啶核苷酸称为补救合成途径。
- 有两种途径：
- 1）U＋5－P-R－Ppi－－－－－UMP＋ PPi

转移酶催化

2）U＋ R-1-P－－－－－尿嘧啶核苷＋ Pi

尿苷磷酸化酶催化

尿嘧啶核苷＋ ATP－－－－－UMP＋ ADP

尿苷酸激酶催化

4、嘧啶核苷酸合成调节

- 嘧啶核苷酸合成受三个控制点调节。
- 1）氨甲酰磷酸合成酶：受UMP反馈抑制
- 2）天冬氨酸转甲酰酶：受CMP反馈抑制
- 3）CTP合成酶：受CMP反馈抑制

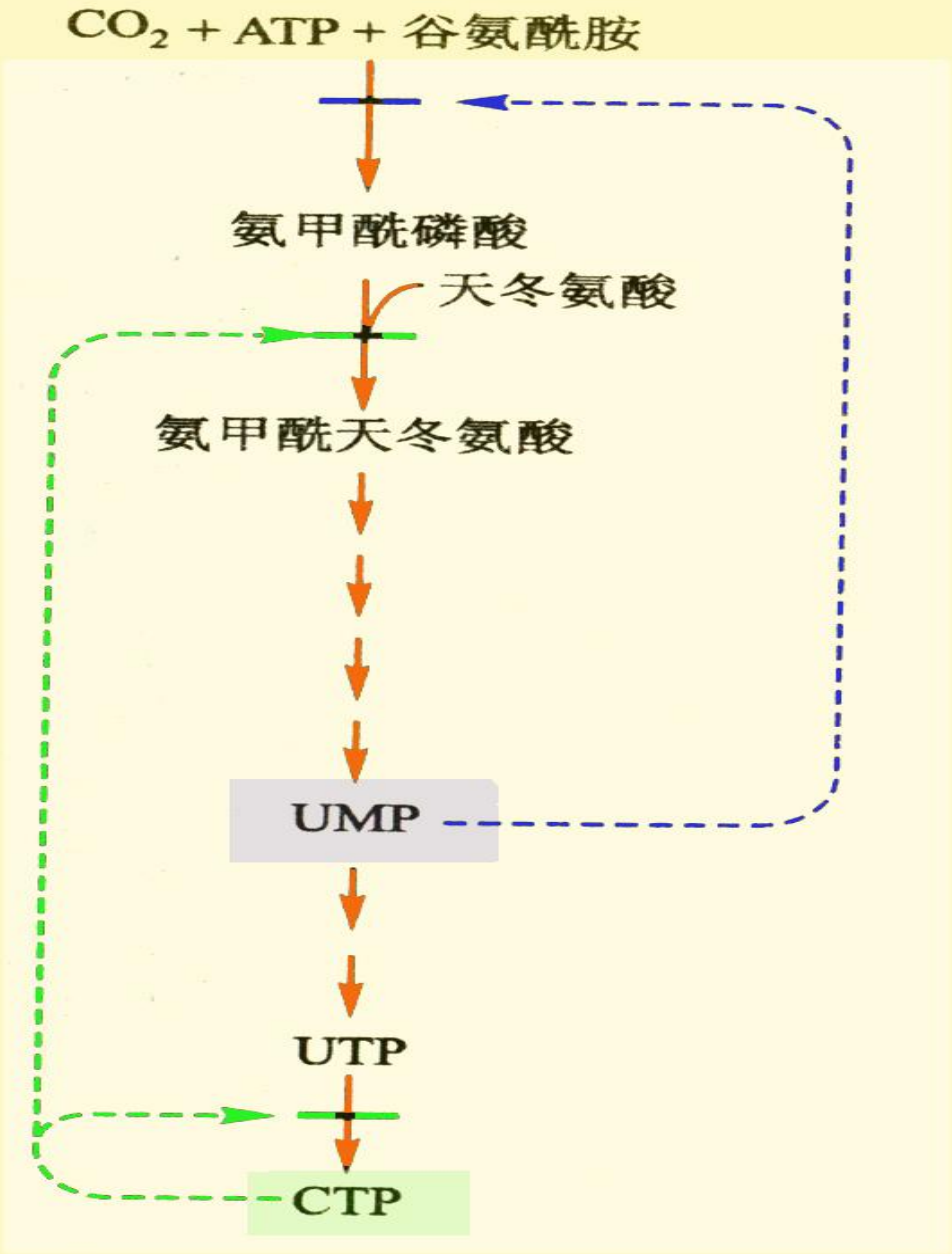


图 33－9　大肠杆菌嘧啶核苷酸生物合成的调节

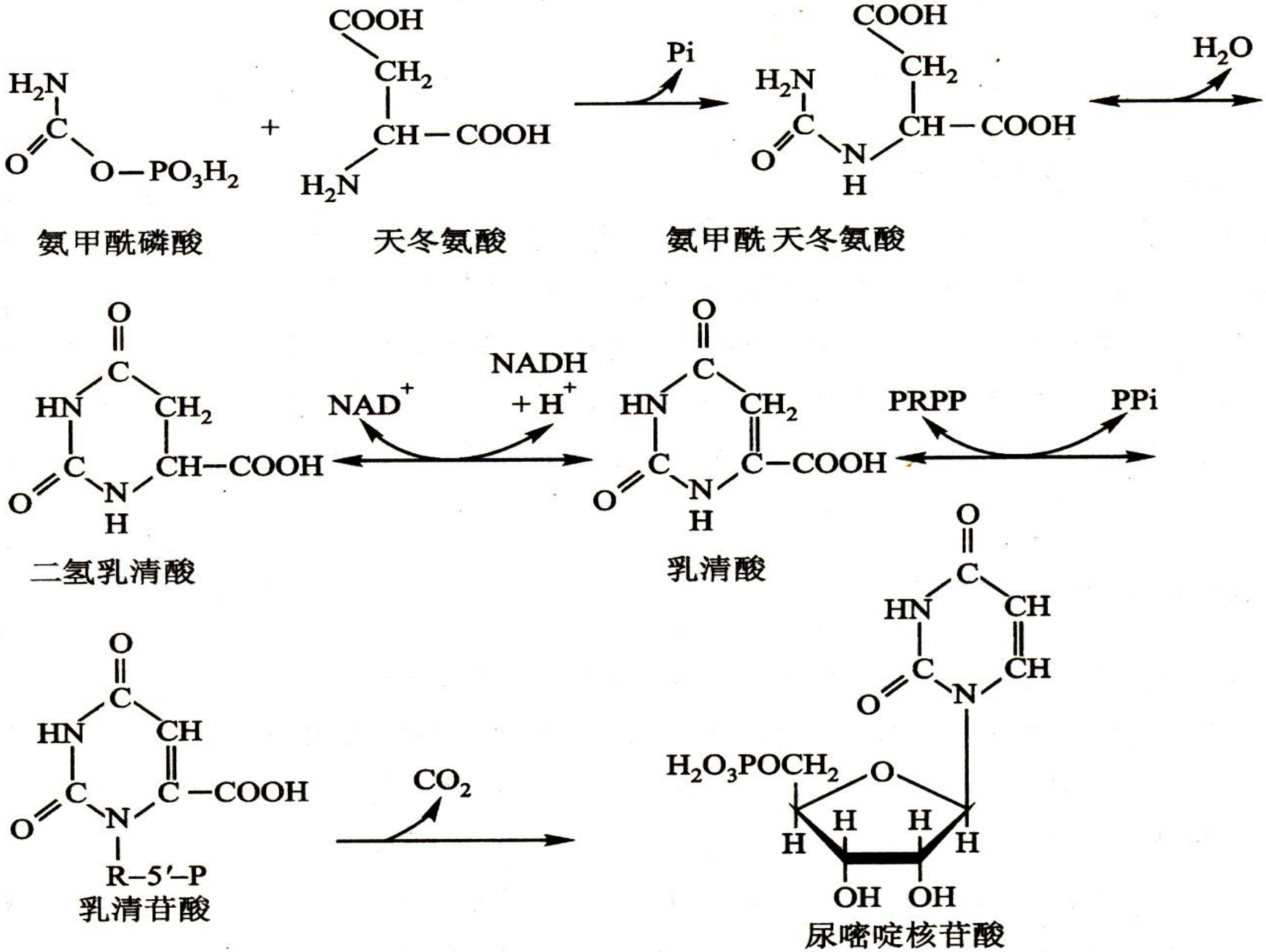


图 33－8　尿嘧啶核苷酸的合成途径

（三）脱氧核糖核苷酸的合成

1、早期的研究：从DNA和RNA分子比较除碱基的差别外最主要的区别在于核糖2位是H还是OH。Rose等人用14C标记包干的嘧啶环和核糖的C，然后喂狗，标记的胞苷参入到RNA和DNA中。测定DNA中胞嘧啶和脱氧核糖中的放射性强度之比，发现是1：1 。这一结果明显表明胞嘧啶和脱氧核糖互相从未分开过。脱氧是在2C位上直接还原成H的。

- 2、核糖核苷酸的还原
- 1）还原酶体系
- AMP、GMP、CMP、UMP在体内均可以被还原为相应的脱氧核糖核酸。目前在细菌、动物体内都分离出这一酶体系。
- 是一个多酶体系，有4种蛋白构成
- ⑴硫氧还蛋白；　⑵硫氧还蛋白还原酶；
- ⑶蛋白质B1；　⑷蛋白质B2；
- B1和B2是酶上的两个亚基,B1有调节作用,但必须结合B2才有活性.

- 2)还原作用
- 在还原作用中,需要有NADPH2提供H,反应是在核苷二磷酸水平上进行.其机理如下:

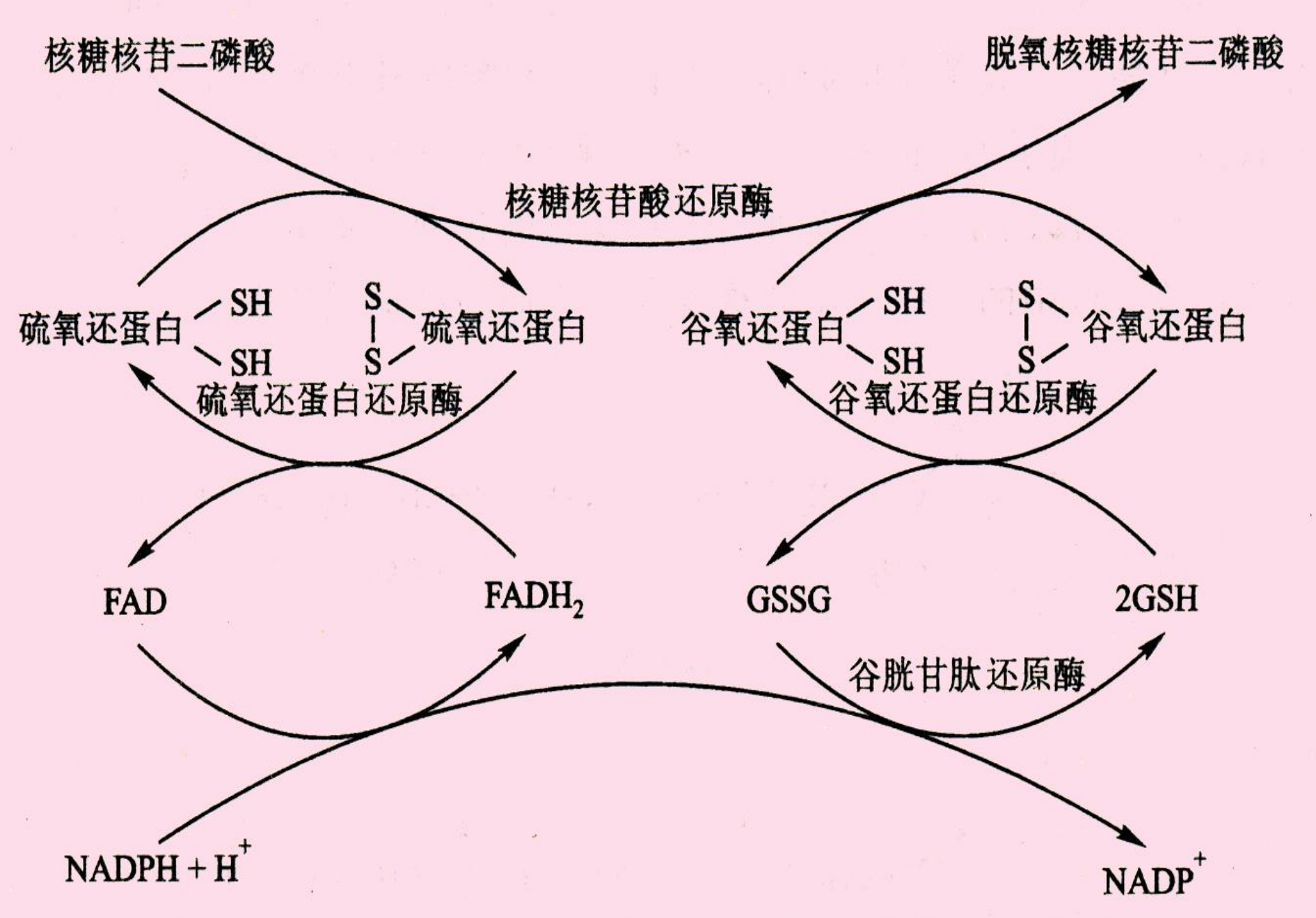
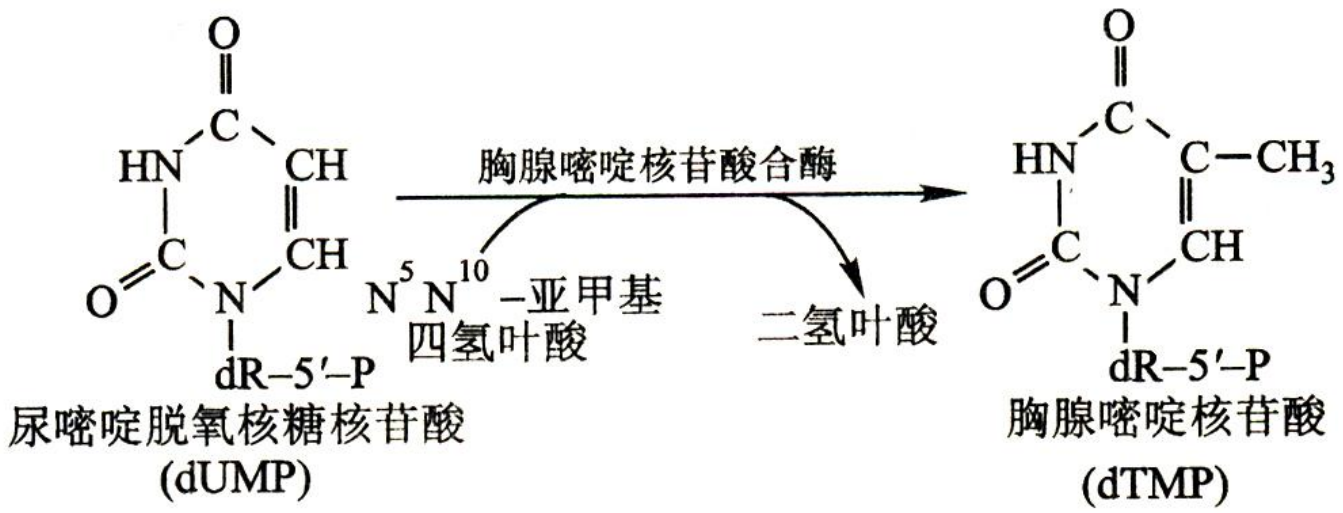


图 33－11　核糖核苷酸还原为脱氧核糖核苷酸的氢传递过程

- **3、胸腺嘧啶核苷酸的合成**
- 胸腺嘧啶核苷酸是由脱氧尿嘧啶核苷酸经甲基化形成的。催化的酶是胸腺嘧啶核苷酸合成酶，甲基由**N5,N10－CH2－FH4**提供。



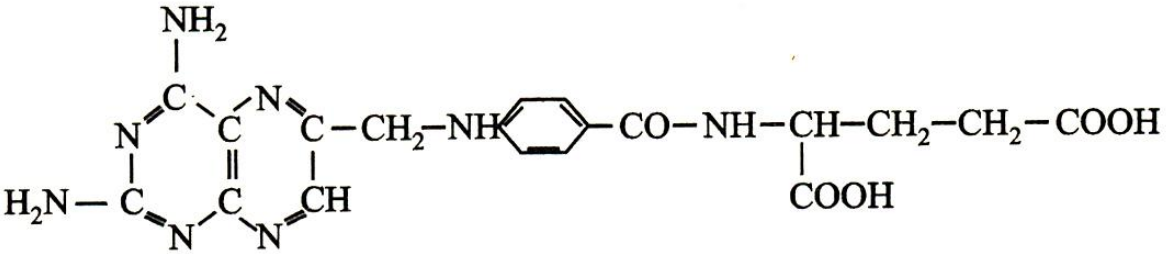
$$7,8-\text{二氢叶酸} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{二氢叶酸还原酶}} 5,6,7,8-\text{四氢叶酸} + \text{NADP}^+$$

$$\text{丝氨酸} + \text{四氢叶酸} \xrightleftharpoons{\text{丝氨酸羟甲基转移酶}} \text{甘氨酸} + N^5,N^{10}-\text{亚甲基四氢叶酸} + H_2O$$

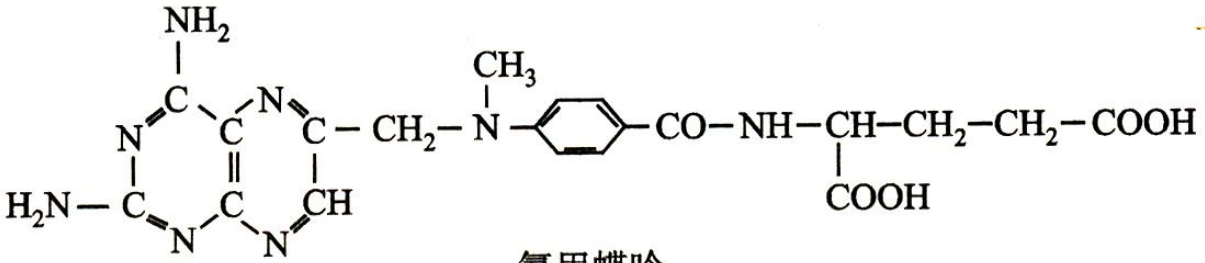
- 四氢叶酸是一碳单位的载体，与核酸代谢联系紧密，四氢叶酸的类似物能与二氢叶酸还原酶结合，使之不能形成四氢叶酸。从而抑制一碳单位的转移，影响核苷酸的合成。

这也是他们能够作为抗癌药物机理。氨甲喋呤对白血病绒毛上皮癌有一定疗效，但毒性较大使用受限。

四氢叶酸



氨基蝶呤



氨甲蝶呤

核苷酸的生物合成总结如下图

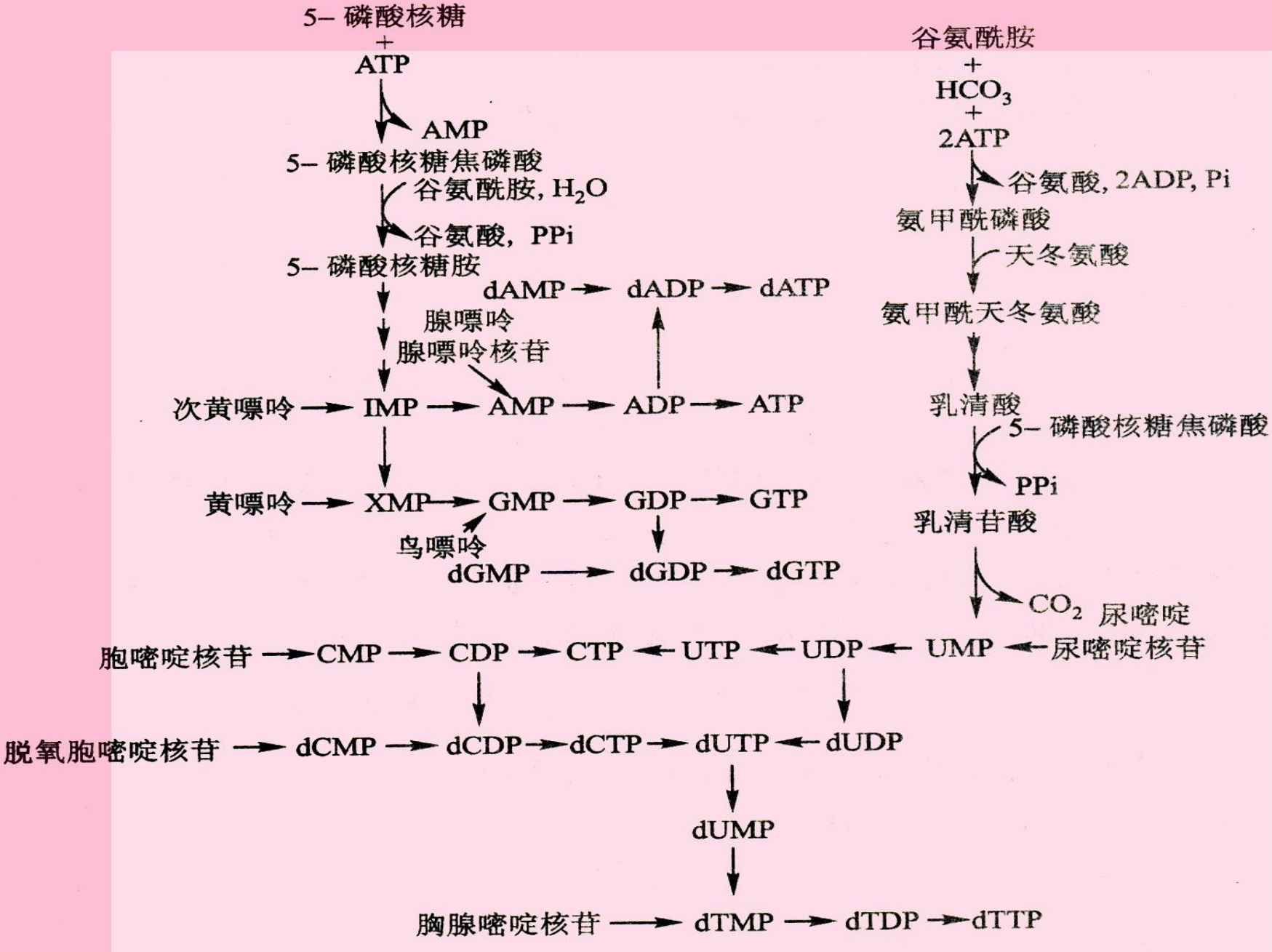


图 33 – 12　核苷酸的生物合成

思考