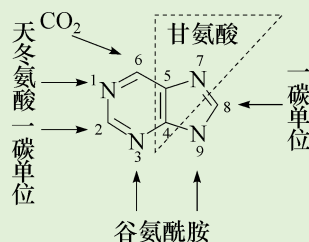


8-1 核苷酸的合成代谢

体内核苷酸的合成有两个途径：1. 从头合成途径，即利用一些简单物质为原料，经过多步酶促反应，合成核苷酸。2. 补救合成（又称重新利用）途径，即利用已有碱基或核苷，经过简单的反应过程，合成核苷酸。从量来看，从头合成是主要的途径，但补救合成也有重要的意义。

一、嘌呤核苷酸的从头合成途径

肝是体内从头合成嘌呤核苷酸的主要器官，其次是小肠粘膜和胸腺。嘌呤核苷酸合成部位在胞液。嘌呤核苷酸从头合成的原料是：磷酸核糖焦磷酸(PRPP)，由磷酸戊糖代谢而来，甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酰胺、CO₂ 和一碳单位(由四氢叶酸携带)。如图所示。



嘌呤核苷酸从头合成的特点是：嘌呤核苷酸是在磷酸核糖分子基础上逐步合成的，不是首先单独合成嘌呤碱然后再与磷酸核糖结合的。反应过程中的关键酶包括 PRPP 酰胺转移酶和 PRPP 合成酶。合成过程首先合成次黄嘌呤核苷酸 (IMP)，然后再转变成腺苷酸 (AMP) 和鸟苷酸 (GMP)。

从 5-磷酸核糖 (Ribose-5-phosphate,R-5-P) 开始，经过 12 步反应生成 IMP，如图 所示。在此过程中，碱基的成环在磷酸核糖分子上逐步缩合成 IMP。

1 . IMP 的生成

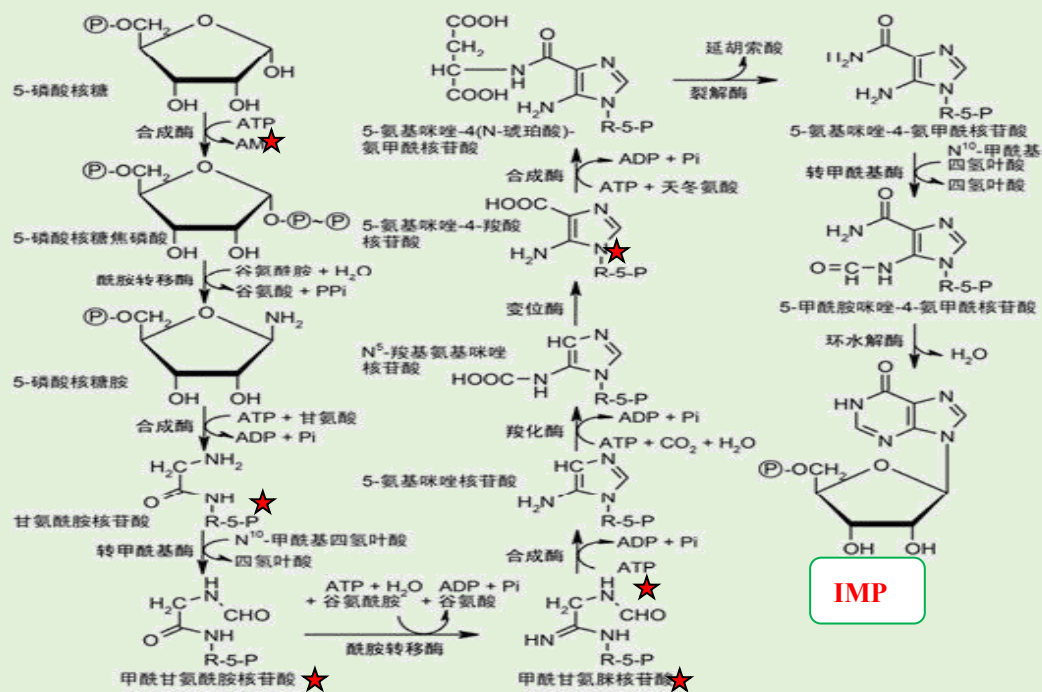


图 IMP 的从头合成过程

5-磷酸核糖经过磷酸核糖焦磷酸合成酶活化生成 5-磷酸核糖焦磷酸，由谷氨酰胺提供酰胺基形成 5-磷酸核糖胺，然后 5-磷酸核糖胺与甘氨酸缩合并接受 N10-甲酰基四氢叶酸提供的甲酰基转变成甲酰甘氨酸核苷酸，再次接受谷氨酰胺的酰胺氮并脱水环化形成 5-氨基咪唑核苷酸，至此合成了嘌呤环中的咪唑部分。5-氨基咪唑核苷酸被 CO₂ 羧化后与天冬氨酸缩合，然后进一步由 N10-甲酰基四氢叶酸提供甲酰基生成 5-甲酰胺咪唑-4-氨甲酰核苷酸，再脱水环化生成第一个阶段产物 IMP。

2 . AMP 和 GMP 的生成

IMP 是嘌呤核苷酸合成的重要中间产物，是 AMP 和 GMP 的前体。IMP 由天冬氨酸提供氨基取代 IMP 上的酮基后进一步转变成 AMP；如果 IMP 氧化成黄嘌呤核苷酸（XMP，简称黄苷酸），再由谷氨酰胺提供氨基，使嘌呤环 C-2 氨基化，则生成 GMP，如图 所示。

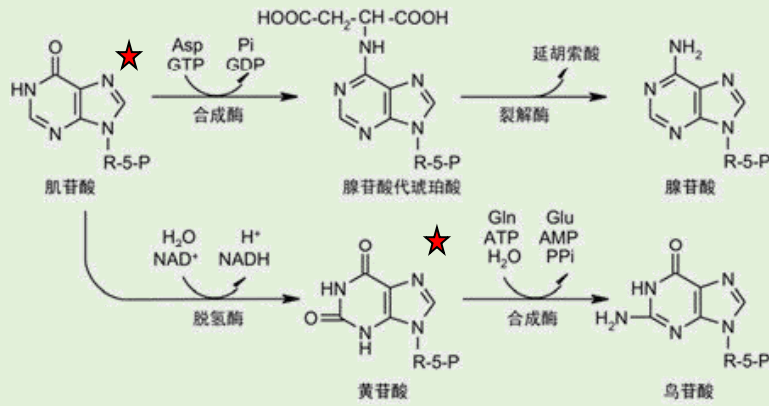


图 AMP 和 GMP 的合成

总之，嘌呤核苷酸是在磷酸核糖分子上逐步合成的。IMP 的合成需 6 个 ATP、7 个高能磷酸键，AMP 的合成又需 1 个 GTP，GMP 的合成又需 1 个 ATP。

二、嘧啶核苷酸的从头合成途径

肝是体内从头合成嘧啶核苷酸的主要器官。同位素示踪实验证明，嘧啶环的成环原料来自谷氨酰胺、天冬氨酸与 CO₂，如图所示。反应过程中的关键酶在不同生物体内有所不同，在细菌中，天冬氨酸氨基甲酰转移酶是嘧啶核苷酸从头合成的主要调节酶；而在哺乳动物细胞中，嘧啶核苷酸合成的调节酶主要是氨基甲酰磷酸合成酶 II。主要合成过程：形成的第一个嘧啶核苷酸是乳氢酸核苷酸 (OMP)，进而形成尿嘧啶核苷酸 (UMP)，UMP 在一系列酶的作用下生成 CTP。dTMP 由 dUMP 经甲基化生成的。嘧啶核苷酸从头合成的特点是先合成嘧啶环，再磷酸核糖化生成核苷酸。

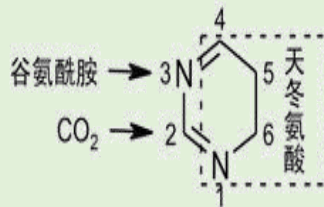


图 嘧啶环的原子来源

嘧啶核苷酸的合成过程也可分为两个阶段：①UMP 的合成；②CTP 和 dTMP 的合成。

1 . UMP 的合成

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，即在胞液中利用谷氨酰胺为氮源，在氨甲酰磷酸合成酶 II 的催化下先合成氨甲酰磷酸，后者经多步反应生成乳清酸，然后与磷酸核糖焦磷酸缩合脱羧生成 UMP。如图所示。

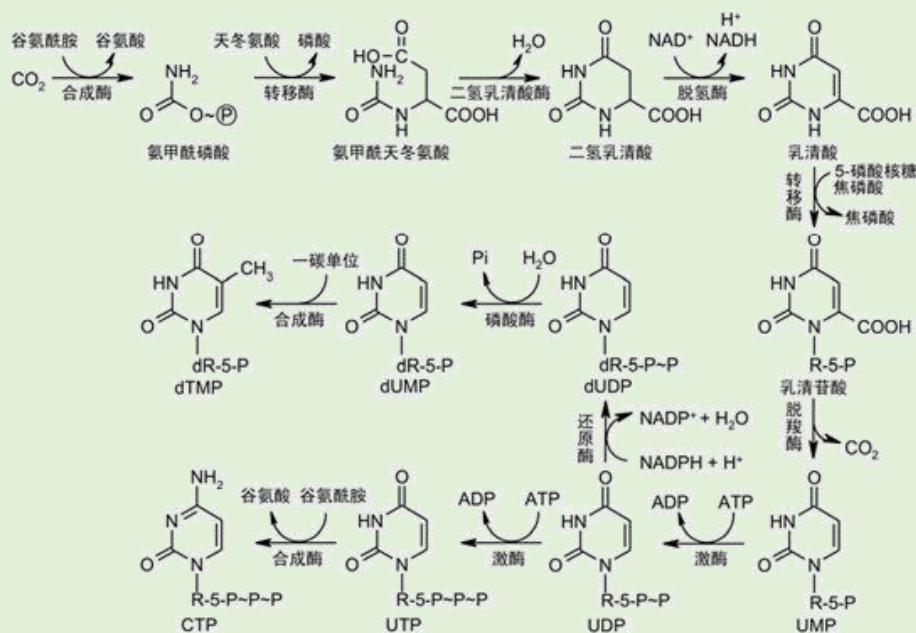


图 嘧啶核苷酸的从头合成

2 . CTP 和 dTMP 的合成

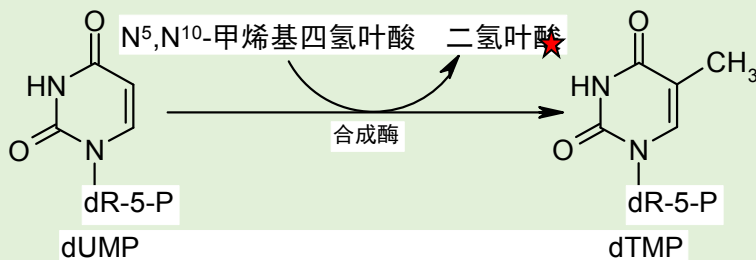
(1) 胞苷酸的合成

CTP 是用尿苷酸在核苷三磷酸水平上反应生成的，在 CTP 合成酶的作用下，由谷氨酰胺提供氨基，可使 UTP 转化成 CTP。



(2) 胸苷酸的合成

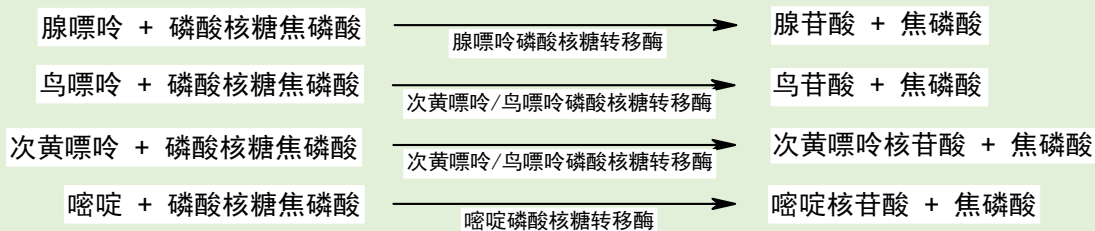
胸苷酸是在脱氧核苷一磷酸水平上从尿苷酸转化的。dUMP 在 TMP 合成酶的作用下经甲基化即可生成 dTMP，N⁵,N¹⁰-甲烯基四氢叶酸作为甲基的供体。



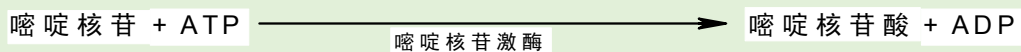
三、核苷酸的补救合成

体内有些组织直接利用现成的碱基补救合成核苷酸，该过程比从头合成简单得多。脑、骨髓等组织由于缺乏从头合成嘌呤核苷酸的酶系，它们只能进行补救合成；而对于这些组织来说，可以通过肝脏来提供嘌呤碱以节约合成代谢所需的能量与氨基酸原料等。

补救合成反应如下：



嘧啶核苷还可由嘧啶核苷激酶催化生成相应的嘧啶核苷酸。

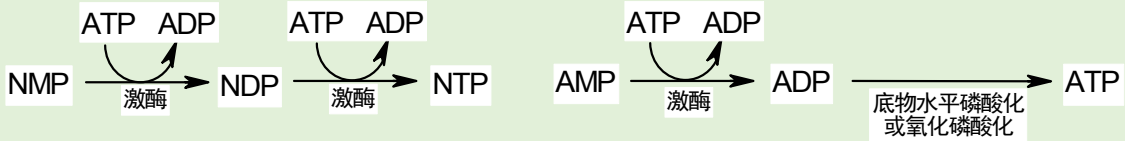


脱氧胸苷可通过胸苷激酶催化生成 dTMP。胸苷激酶在正常肝中活性很低，恶性肿瘤中明显升高，并与恶化程度相关。

四、核苷三磷酸的合成

核苷三磷酸是 RNA 的合成原料。核苷一磷酸在激酶的作用下从 ATP 获得高能磷酸基团，

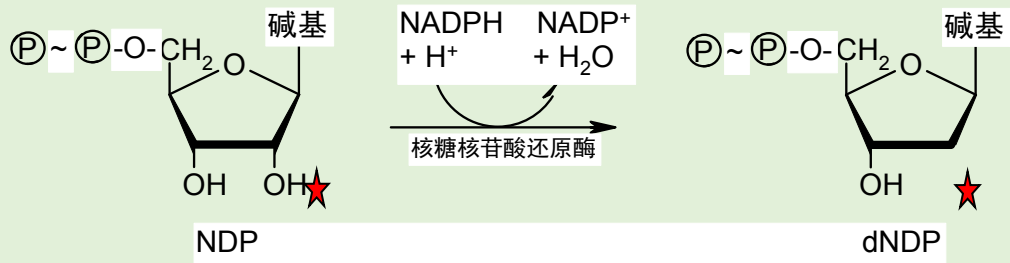
转变成相应的核苷二磷酸、核苷三磷酸。ATP 则通过底物水平磷酸化或氧化磷酸化反应产生。



五、脱氧核苷酸的合成

脱氧核苷酸是核苷酸的还原产物，还原在核苷二磷酸水平进行。

核糖核苷酸还原酶为一种变构酶。某一种 NDP 转化成 dNDP 时，受到不同的核苷三磷酸的变构激活与变构抑制，以保持 DNA 所需的 4 种脱氧核苷酸的适当比例。



脱氧核苷三磷酸是 DNA 的合成原料。dNDP 经过激酶的作用再磷酸化成脱氧核苷三磷酸 (dNTP)，用于合成 DNA。

