

关于核酸与核苷酸代谢药理学

内 容

- ◆ 核酸的消化吸收
- ◆ 核酸的分解代谢
- ◆ 核苷酸的生物合成

掌握

1. 嘌呤核苷酸的分解代谢的终产物；
2. 嘧啶核苷酸的分解代谢的终产物；
3. 嘌呤核苷酸合成的两种途径：从头合成途径及补救合成途径的原料、主要步骤及特点；
4. 嘧啶核苷酸合成的两种途径：从头合成途径及补救合成途径的原料、主要步骤及特点；
5. 脱氧核苷酸的生成；
6. 嘌呤核苷酸的抗代谢物及其抗肿瘤作用的生化机理；
7. 嘧啶核苷酸的抗代谢物及其抗肿瘤作用的生化机理。

概述

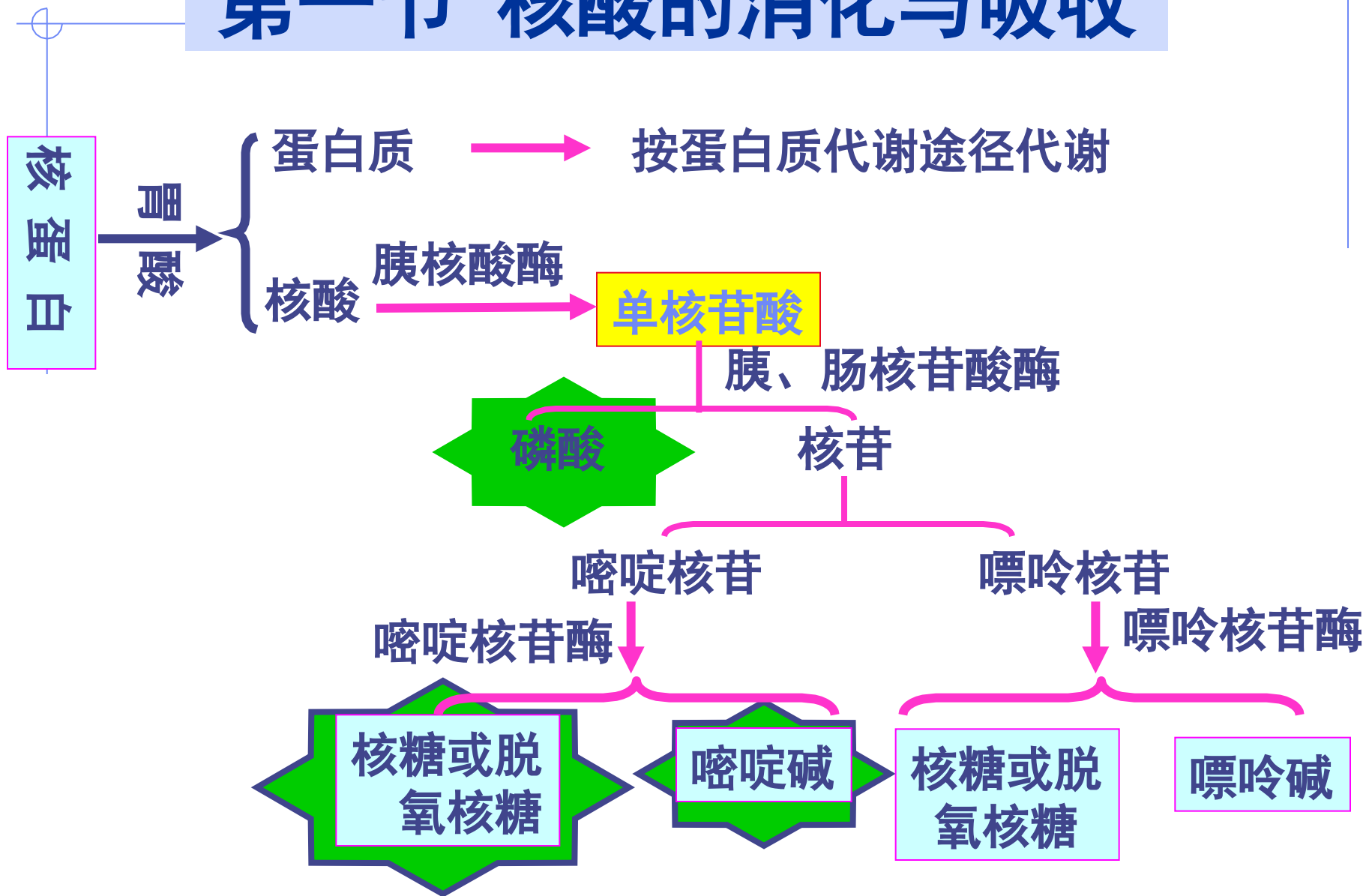
核苷酸是核酸的基本结构单位。是一类代谢上极为重要的物质，几乎参与细胞的所有生化过程。

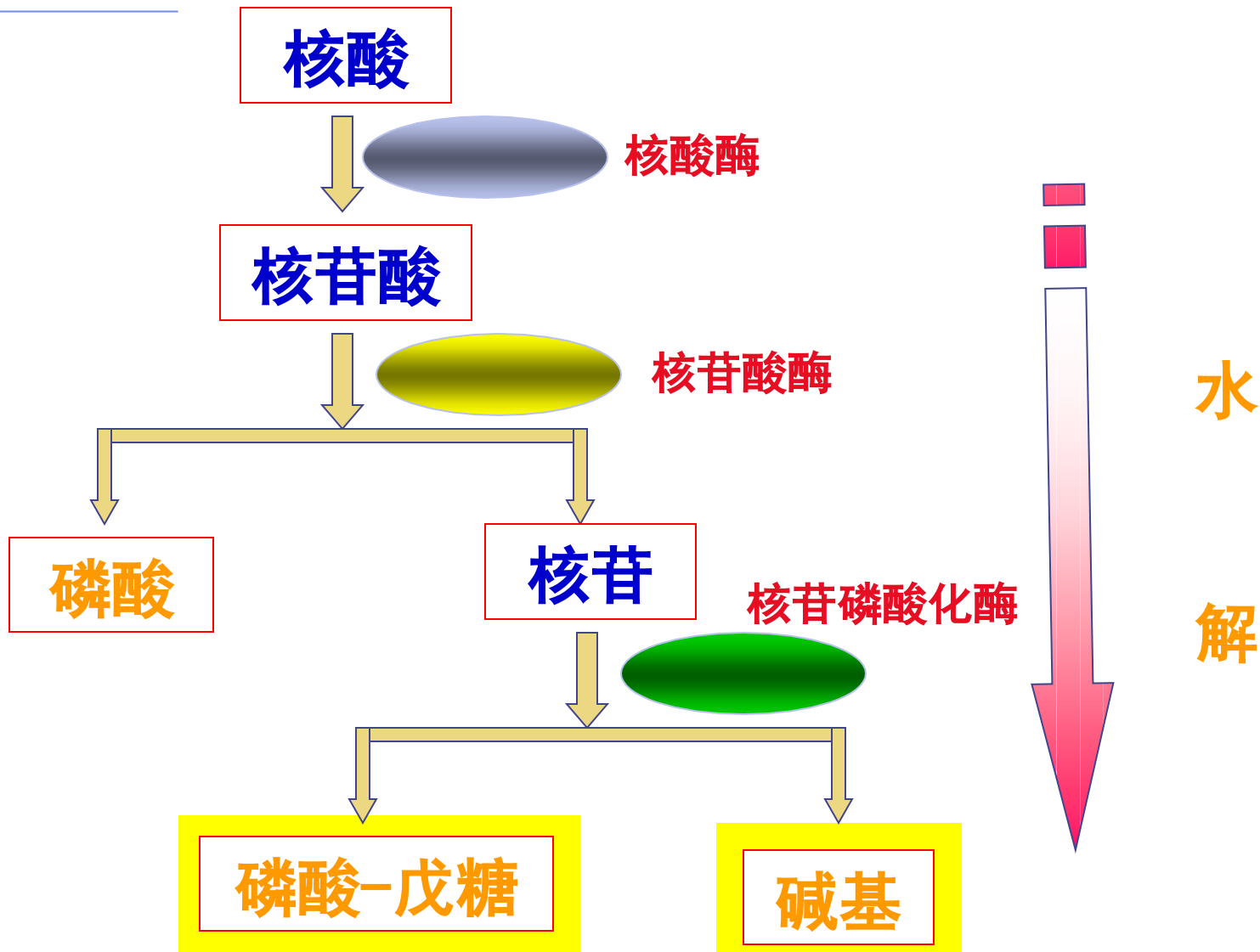
来源

食物核酸的消化吸收

细胞内合成（人体所有细胞均可合成核酸）

第一节 核酸的消化与吸收





核苷酸的生物学作用

1. 作为核酸合成的原料：NTP；dNTP（最主要功能）
2. 体内能量的利用形式：ATP、GTP等
3. 参与代谢和生理调节：cAMP、cGMP
4. 组成辅酶：如腺苷酸是NAD⁺、NADP⁺、FAD等的组成成份
5. 活化中间代谢物：CDP-胆碱、CDP-胆胺、SAM
UDPG、CDP-甘油二酯等。
6. 酶的变构调节剂：ATP, ADP, AMP等
7. 作为蛋白激酶反应中磷酸基团的供体：如ATP

核苷酸

一磷酸核苷

NMP或dNMP

RNA

DNA

AMP

dAMP

GMP

dGMP

CMP

dCMP

UMP

dTMP

二磷酸核苷

NDP或dNDP

ADP

dADP

GDP

dGDP

CDP

dCDP

UDP

dTDP

三磷酸核苷

NTP或dNTP

ATP

dATP

GTP

dGTP

CTP

dCTP

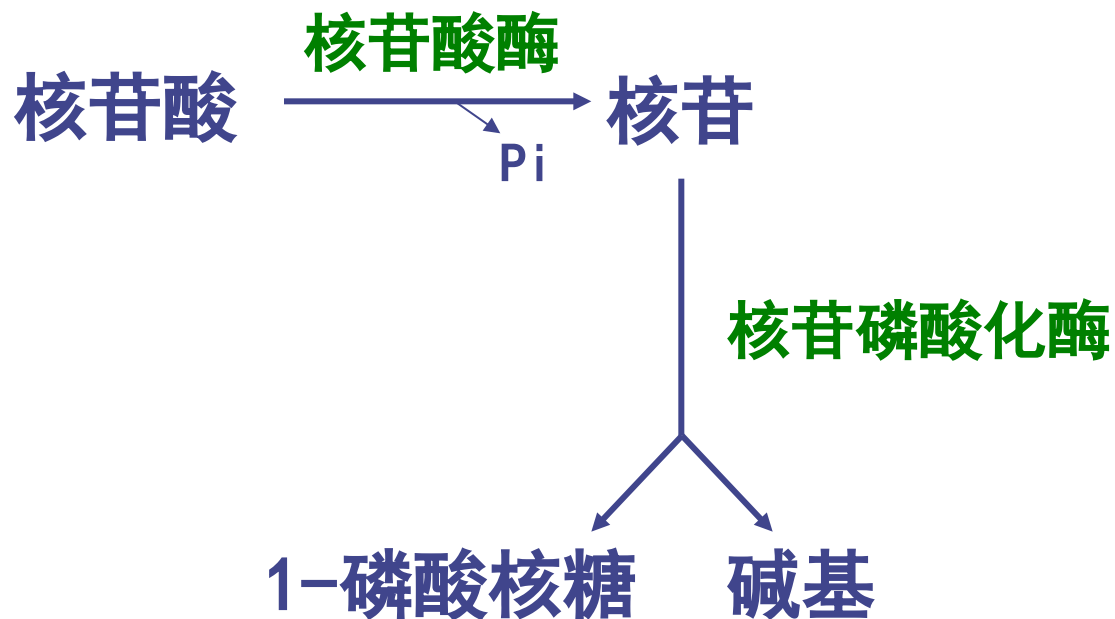
UTP

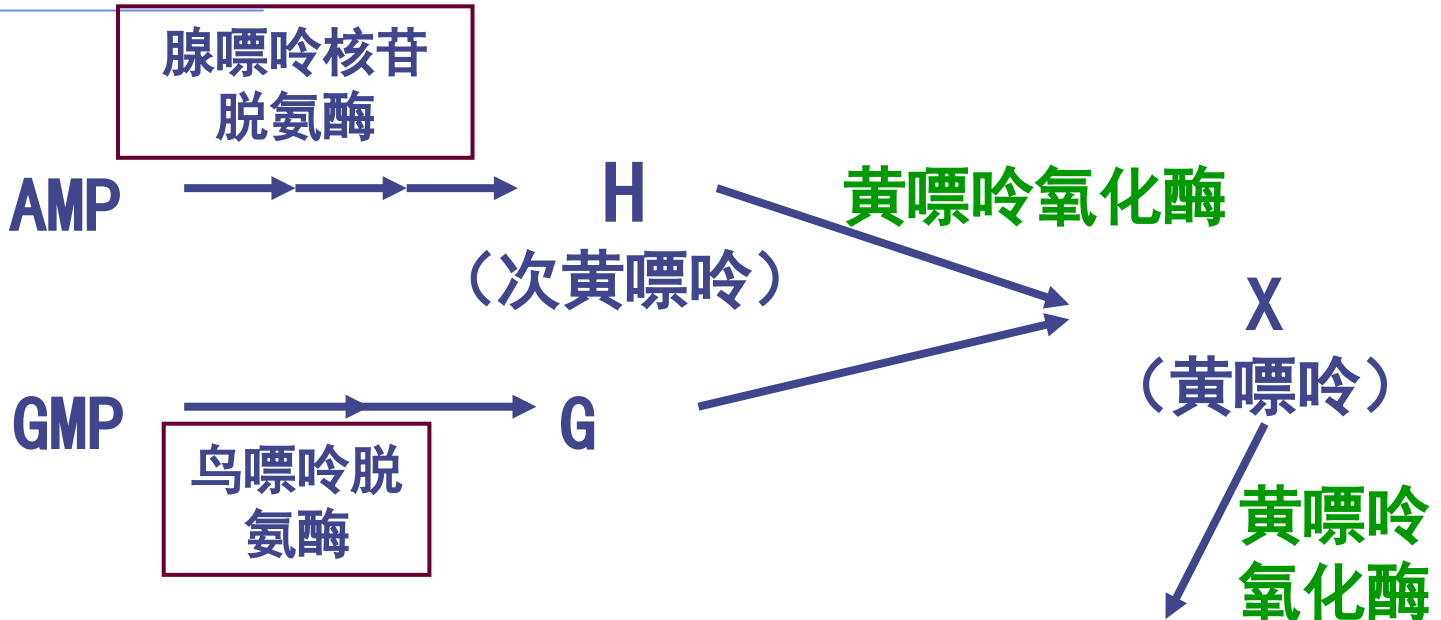
dTTP

第二节

核酸的分解代谢

一、嘌呤核苷酸的分解代谢





嘌呤碱的最终代谢产物



(二) 嘌呤代谢异常：高尿酸血症与痛风症 (gout)

概念：血中尿酸含量异常升高称高尿酸血症

正常人血中尿酸含量 $0.12\sim 0.36\text{mmol/L}$,

即 $2\text{--}6\text{mg}\%$,

男性平均为 0.27 mmol/L ($4.5\text{mg}\%$) ;

女性平均为 0.21 mmol/L ($3.5\text{mg}\%$) 。

当血中尿酸（盐）浓度超过 8mg/dl 时，即可析出，形成结晶，沉积于关节、软组织、软骨、肾脏等组织，引起疼痛和功能障碍称**痛风**。

痛風



● 痛風結節

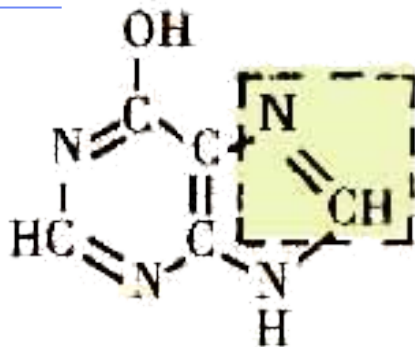
疾病的分子基础：

与嘌呤核苷酸代谢有关的E的先天性缺陷或功能紊乱，致嘌呤合成过多有关。

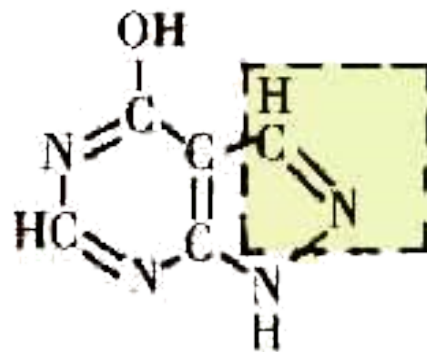
治疗：

临床上常用**别嘌呤醇**治疗痛风症，别嘌呤醇与次黄嘌呤结构类似，只是分子中N7C8互换了位置。

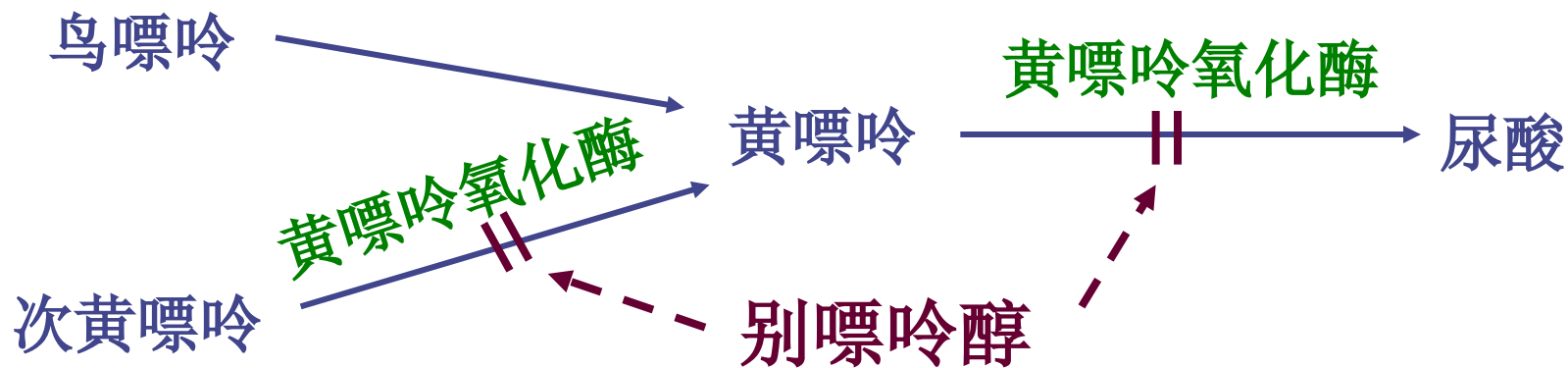
痛风症的治疗机制



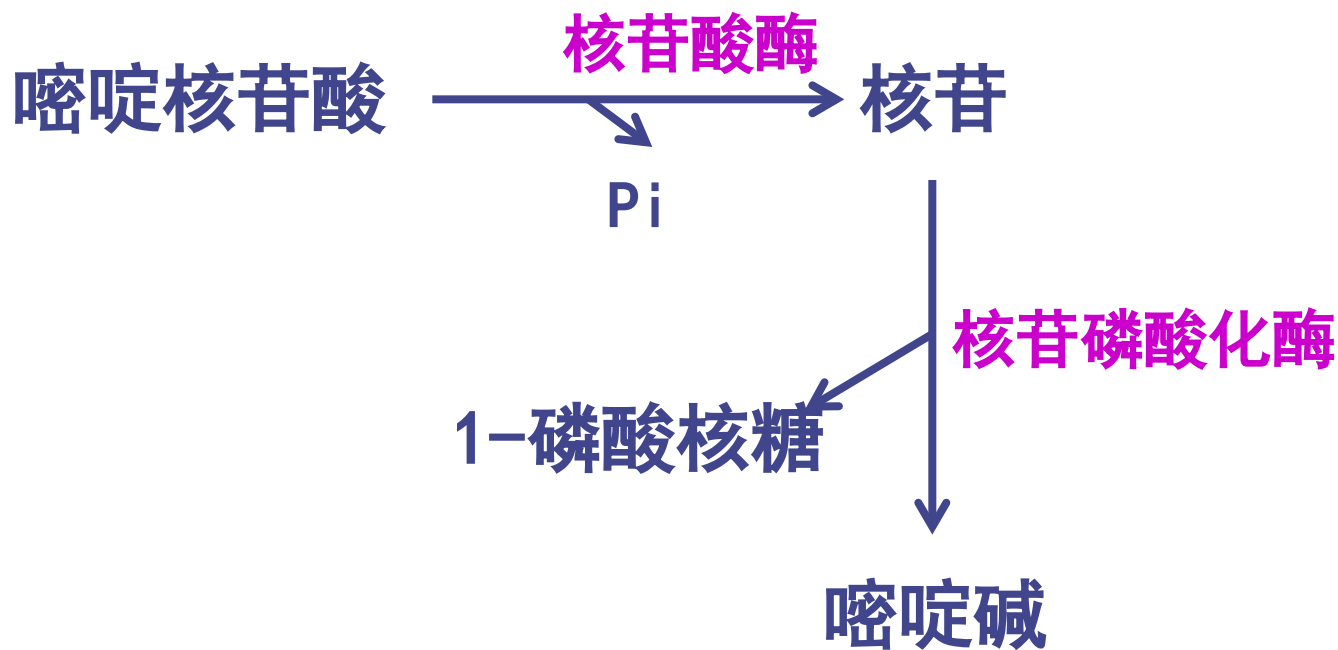
次黄嘌呤

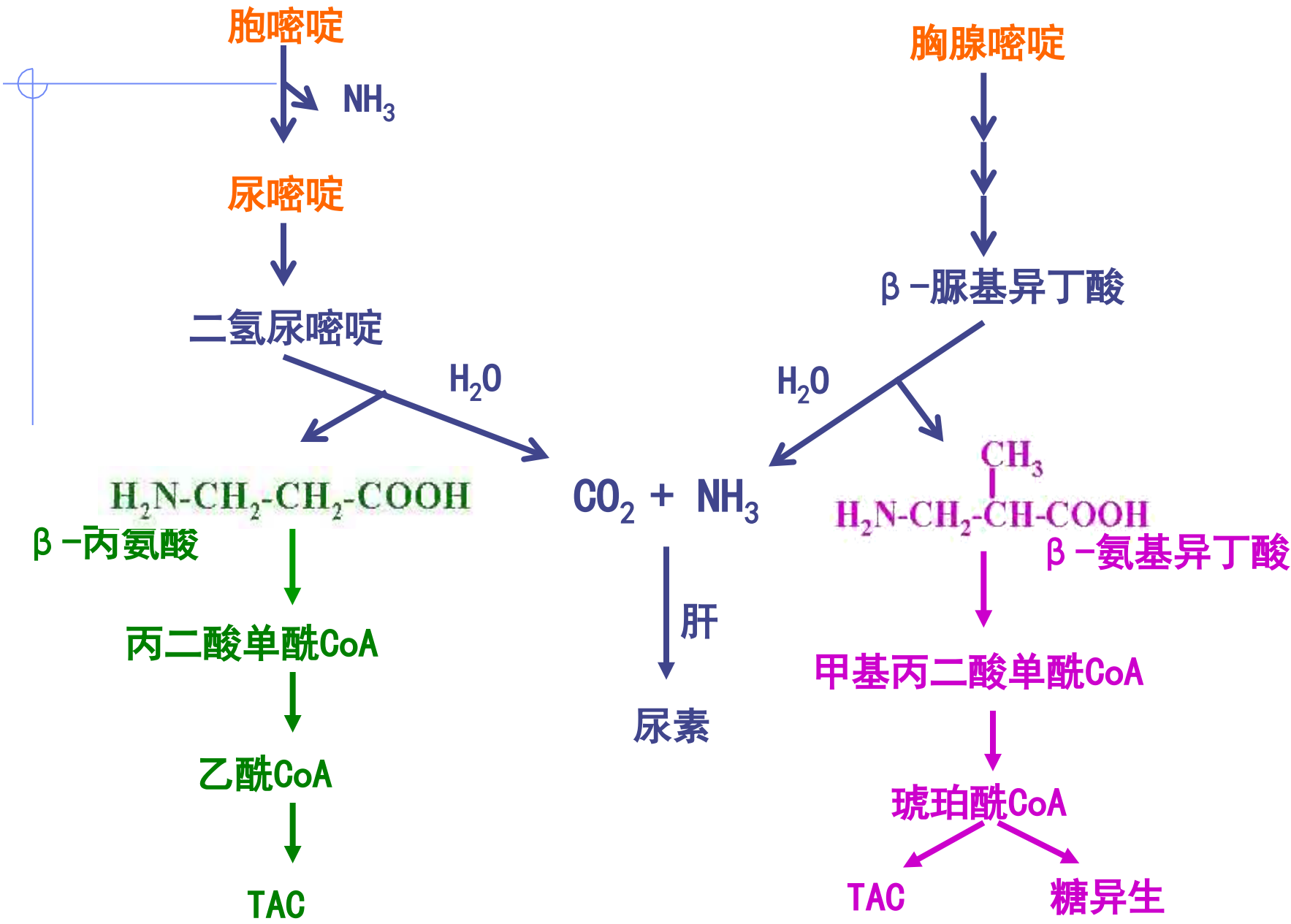


别嘌呤醇



二、嘧啶核苷酸的分解代谢



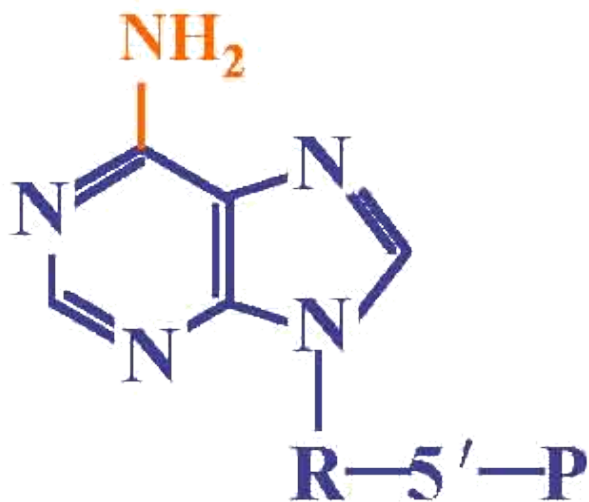


第三节

核苷酸的生物合成

一、嘌呤核苷酸的合成代谢

● 嘌呤核苷酸的结构



AMP



GMP

嘌呤核苷酸的合成方式

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

（一）嘌呤核苷酸的从头合成

• 定义

嘌呤核苷酸的从头合成途径是指利用磷酸核糖、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，合成嘌呤核苷酸的途径。

(二) 合成地点：主要是**肝脏**

其次是肠粘膜、胸腺
(其余组织如骨髓、脾脏等只能利用分解产生的自由嘌呤碱来合成核苷酸。)

细胞定位：**胞液** (主要合成途径) *

(三) 合成原料：

磷酸戊糖：来自磷酸戊糖通路

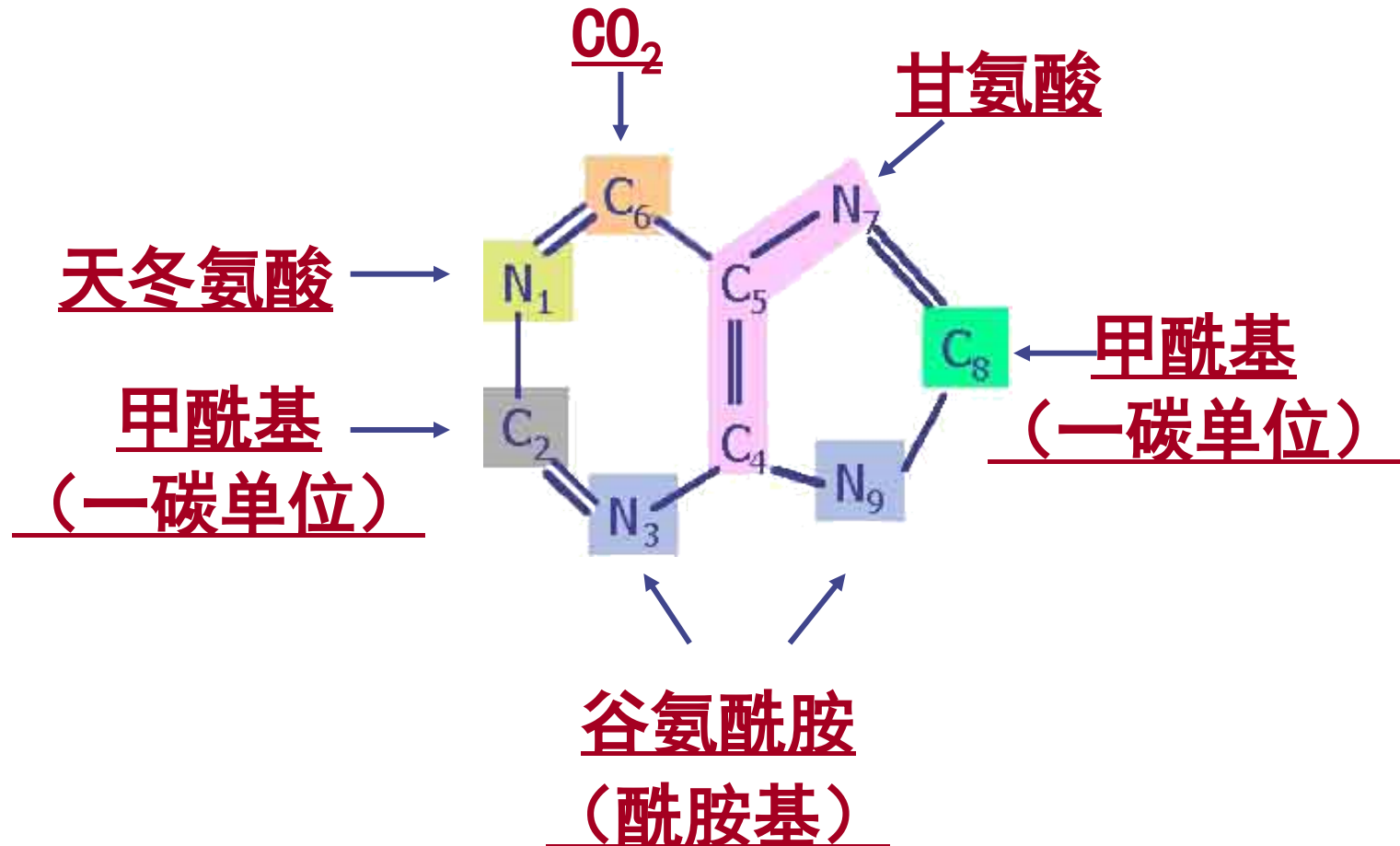
aa：来自食物or pr分解

一碳单位：由某些aa代谢转化产生

CO₂：来自有机酸脱羧

NH₃：来自aa 的脱氨基作用

用同位素示踪实验证实，嘌呤环的合成原料（元素来源）如下：



• 过程

1. IMP的合成

2. AMP和GMP的生成



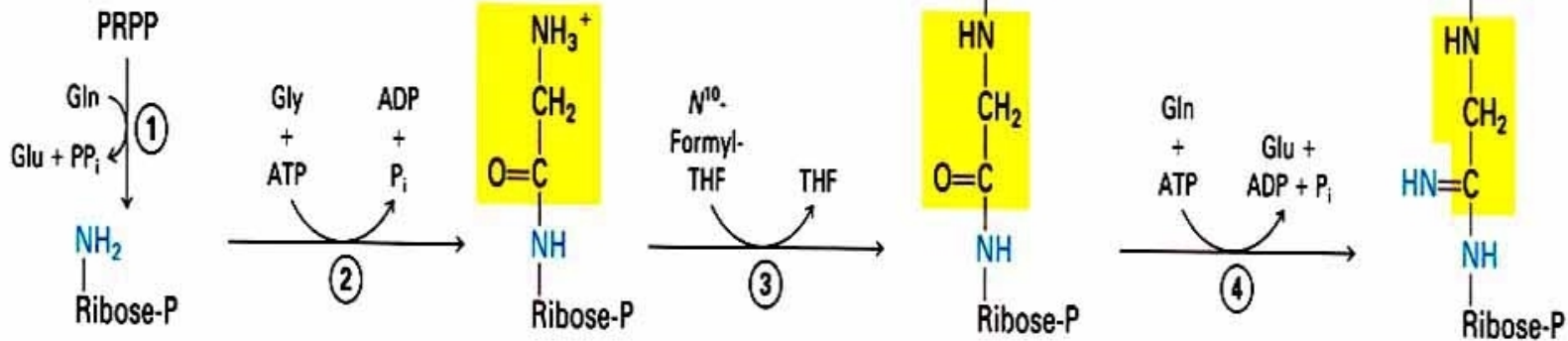
IMP

在谷氨酰胺、甘氨酸、一碳单位、二氧化碳及天冬氨酸的逐步参与下

AMP

GMP

1. IMP的合成过程



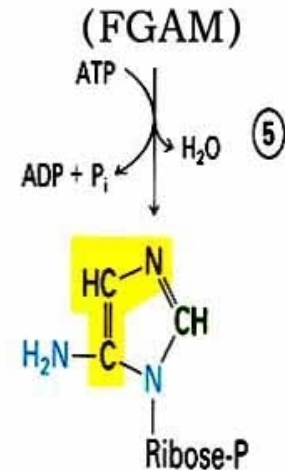
5-磷酸核糖胺
(PRA)

甘氨酸核糖核苷酸
(GAR)

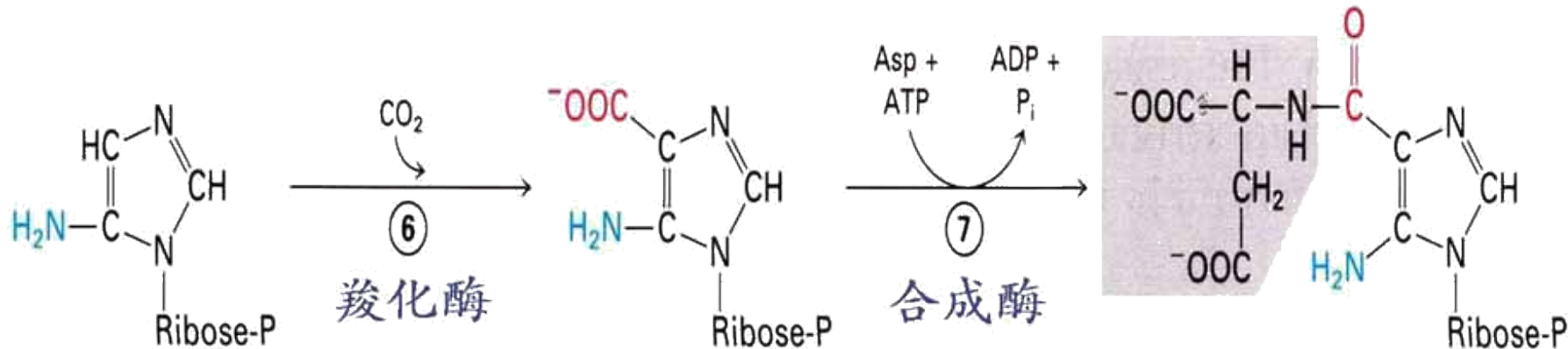
甲酰甘氨酸核糖核苷酸
(FGAR)

甲酰甘氨酸核糖核苷酸
(FGAM)

- 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



5-氨基咪唑核糖核苷酸 (AIR)

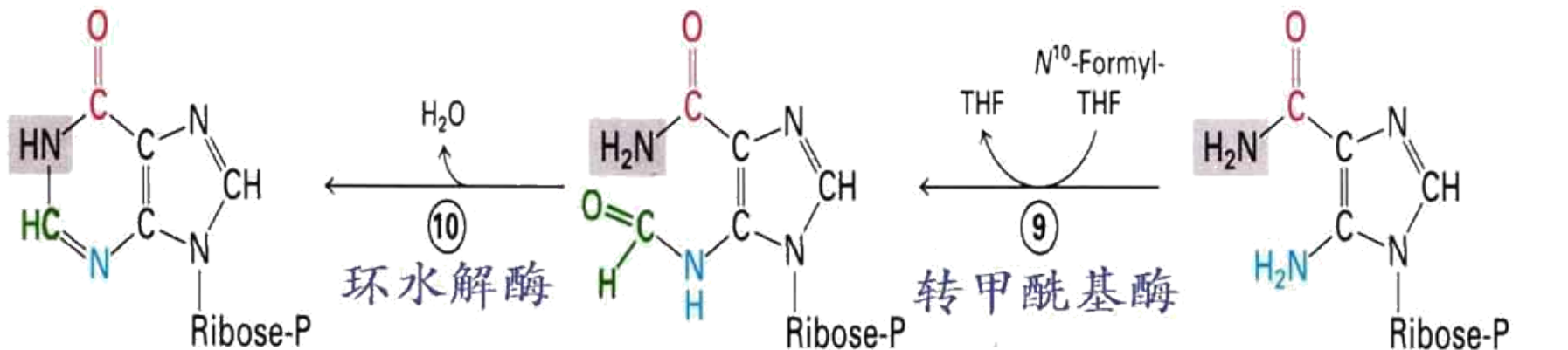


5-氨基咪唑核苷酸
(AIR)

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)

裂解酶 ⑧ \rightarrow 延胡索酸

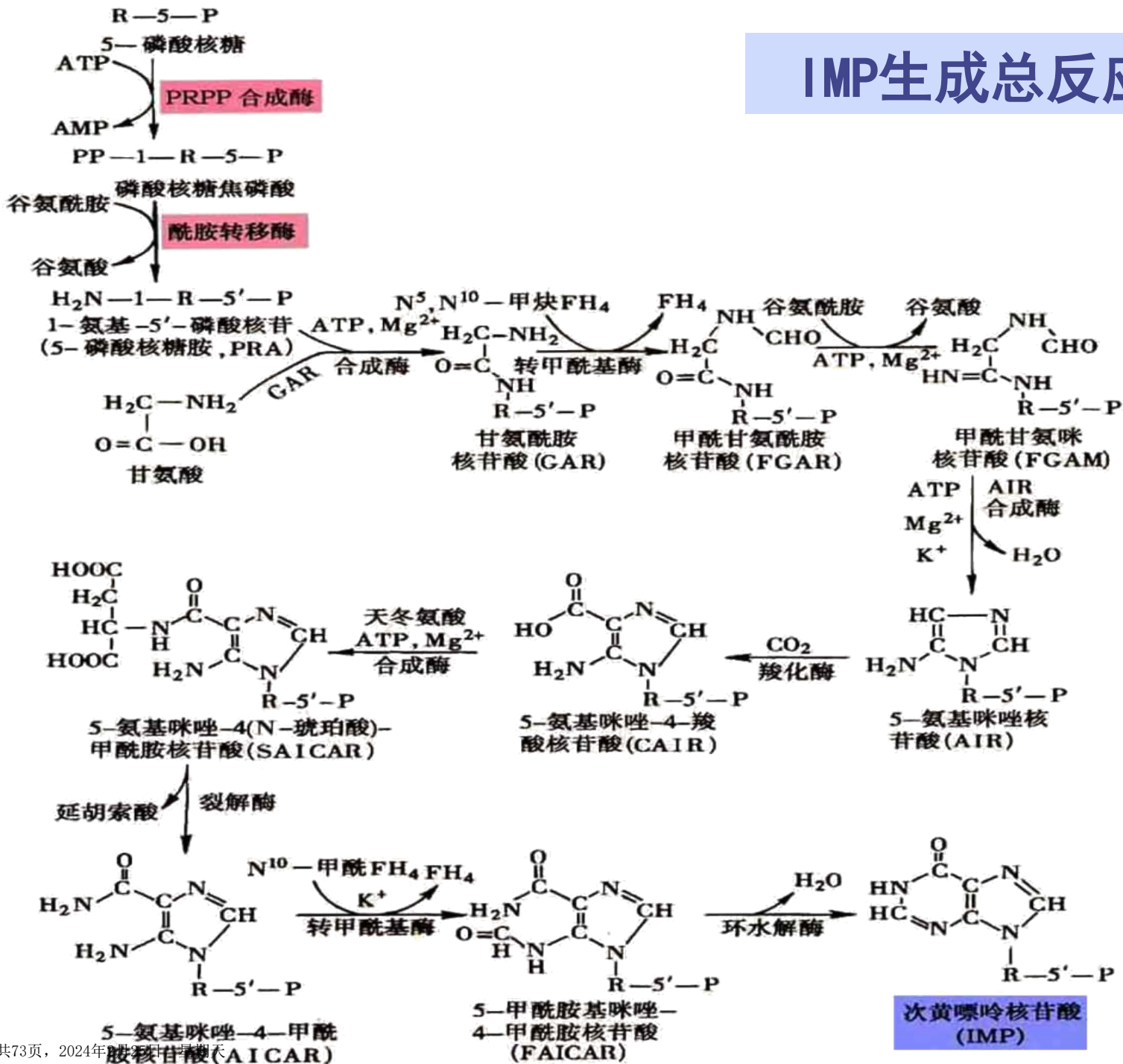


次黄嘌呤核苷酸
(IMP)

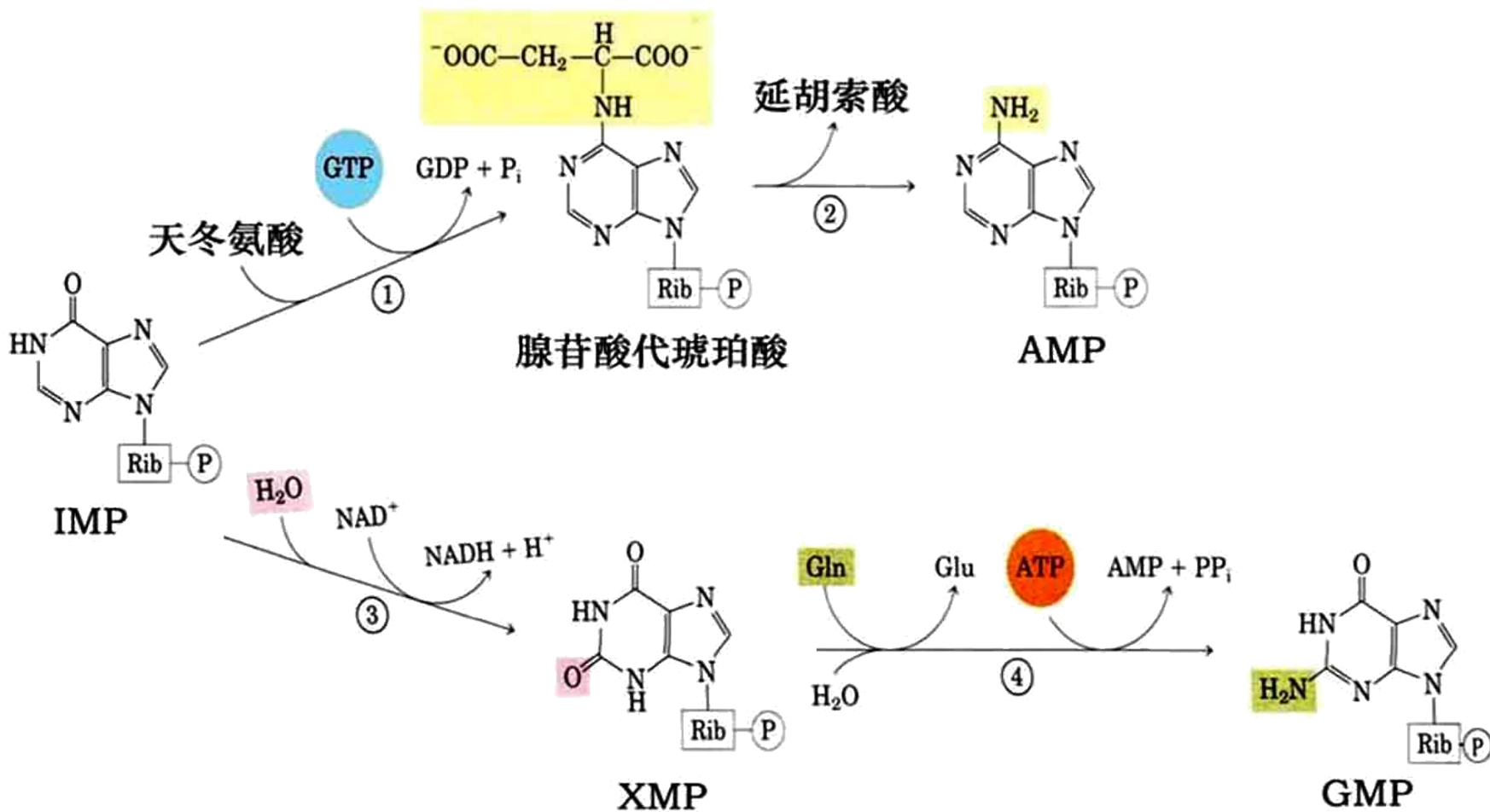
5-甲酰胺基咪唑-4-甲酰
胺核苷酸 (FAICAR)

5-氨基咪唑-4-甲酰
胺核苷酸 (AICAR)

IMP生成总反应过程



2、AMP和GMP的生成

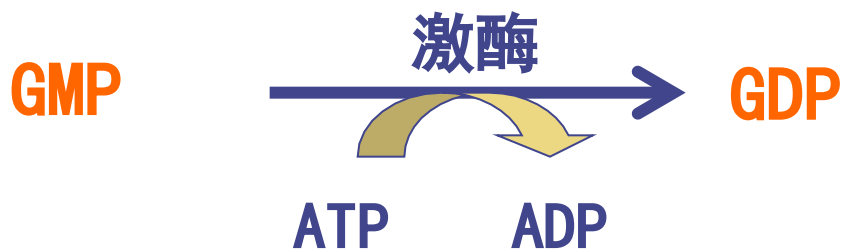
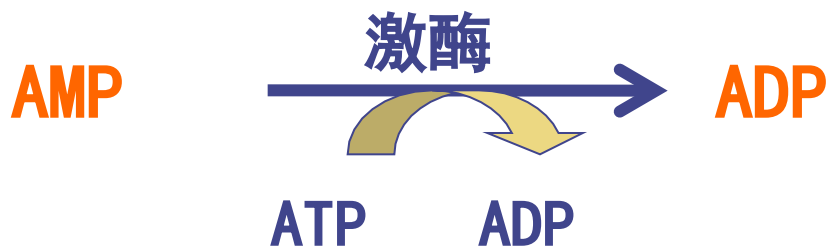


①腺苷酸代琥珀酸合成酶

②腺苷酸代琥珀酸裂解酶

③IMP脱氢酶

④GMP合成酶



• 嘌呤核苷酸从头合成特点

- 嘌呤碱的前身物质均为简单物质
- 合成原料：天冬氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、一碳单位、 CO_2
- 以磷酸核糖分子为基础，先合成IMP，其次合成AMP与GMP
- IMP的合成需5个ATP，6个高能磷酸键。
- AMP或GMP的合成又需1个ATP。

(二) 嘌呤核苷酸的补救合成途径

• 定义

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。

•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)

• 合成过程



嘌呤核苷的重新利用

腺苷激酶 (adenosine kinase)



• 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。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/918125056017006062>