

# 细菌细胞壁结构物质的生物合成

张伟心 杨启瑞

(河北大学生物系,保定)

肽聚糖、磷壁酸、脂多糖是细菌细胞壁的主要结构物质,了解这些物质的合成过程,对于阐明细胞壁与细胞膜之间的关系,阐明某些抗生素的作用机制等具有重要意义。本文简要介绍上述几种物质生物合成过程以及某些抗生素对肽聚糖合成的影响。

## (一) 肽聚糖的生物合成

肽聚糖的基本重复单位是 N-乙酰葡萄糖胺(简称 NAG), N-乙酰胞壁酸(简称 NAMA)和肽链三部分组成的。肽聚糖的生物合成可分五个阶段。

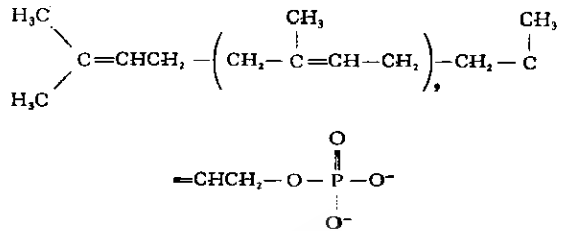
1. UDP-NAG 的合成: 葡萄糖经过 6-磷酸葡萄糖转化为 6-磷酸果糖,并由 L-谷氨酰胺提供氨基形成 6-磷酸葡萄糖胺。再经异构化,乙酰化生成 1-磷酸-N-乙酰葡萄糖胺。最后在 UTP 存在时,经焦磷酸化酶催化,生成 UDP-NAG。

2. UDP-NAMA 的合成: UDP-NAG 和磷酸烯醇丙酮酸在转移酶催化下,合 UDP-NAG-丙酮酸醚,再经还原生成 UDP-NAMA。

3. UDP-NAMA-五肽的合成: L-丙氨酸与 UDP-NAMA 上的羧基通过肽键相连,其它氨基酸也通过肽键依次连接。最后 L-丙氨酸经消旋酶催化生成 D-型丙氨酸。两分子 D-丙氨酸在二肽合成酶催化下生成二肽,并与胞壁酸上的第三个氨基酸通过肽键相连。这样就形成了 UDP-NAMA-五肽。每加入一个氨基酸要消耗一分子 ATP。

4. 组装和运载: NAMA-五肽和 NAG 是在细胞质中合成的,在细胞膜上组装,并被运到细胞膜外组成新壁。这两个过程都与细胞膜上的抗原载体酯(antigen carrier lipid)有密切关系。抗原载体酯是由 55 个碳原子组成的聚异

戊二烯磷酸酯,用 ACL-P 表示。其分子结构如下:



组装过程是:细胞膜上的 ACL-P 与 UDP-NAMA-五肽结合生成 ACL-P-P-NAMA-五肽,并放出 UMP。然后 UDP-NAG 通过  $\beta$ -1,4 糖苷键与 ACL-P-P-NAMA-五肽结合,形成 NAG- $\beta$ -1,4-NAMA-五肽-P-P-ACL,并放出 UDP。进一步由 tRNA 携带的,由五个甘氨酸形成的肽桥连接在肽链的第三个氨基酸的自由氨基上(革兰氏阴性菌无此反应),这样便完成了一个肽聚糖基本重复单位的合成。

肽聚糖转运的过程:在溶菌酶的催化下,使细胞壁生长点上的肽聚糖的  $\beta$ -1,4-糖苷键断开,同时在肽聚糖转移酶催化下,通过  $\beta$ -1,4-糖苷键,连接一个由 ACL 运载来的新的肽聚糖单位,同时放出 ACL-P-P。后者在焦磷酸酯酶的催化下,水解脱出一个磷酸,又生成 ACL-P 循环使用,其放出的能量可用于肽聚糖的转运。

5. 肽聚糖链的交联:所谓交联是指在肽聚糖中肽链之间的连结。革兰氏阴性菌中,一般是由一条肽链的第 4 个氨基酸的羧基和另一条肽链的第 3 个氨基酸的自由氨基之间以肽键方式连结、革兰氏阳性菌是通过甘氨酸肽桥进行交联。交联反应受转肽酶催化,在转肽的同时,肽链上第 5 个氨基酸释放出来。未交联肽链的第 5 个氨基酸受 D-丙氨酸羧肽酶催化,释放出

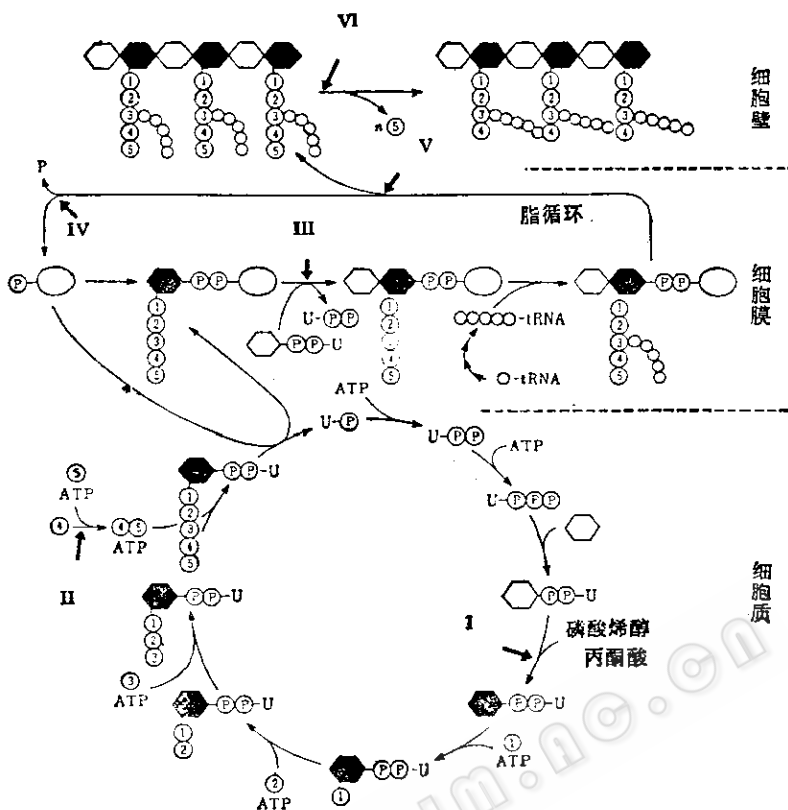


图1 细菌细胞壁中肽聚糖的生物合成途径、场所

*Staphylococcus aureus* 的氨基酸: ① L-丙氨酸 ② D-异谷氨酰胺 ③ L-赖氨酸 ④ D-丙氨酸 ⑤ D-丙氨酸; →表示抗生素的作用部位 I: 磷霉素 II: D-环丝氨酸 III: 持久霉素 IV: 杆菌肽 V: 万古霉素 VI: 青霉素; ○ NAG, ◐ NAMA, ○ 抗原载体脂, — 甘氨酸肽桥, U-①: UMP, U-②: UDP, U-③④⑤: UTP

## D-丙氨酸。

肽聚糖生物合成的全过程见图1。

## (二) 抗生素对肽聚糖合成的抑制作用

肽聚糖合成的不同阶段可被某些抗生素所抑制, 见图1。

1. 磷霉素抑制 UDP-NAG-丙酮酸转移酶, 因为磷霉素与该酶蛋白分子上的丝氨酸结合, 使磷酸烯醇丙酮酸不能结合到酶的巯基上, 使 UDP-NAG-丙酮酸醚不能生成, 从而抑制了肽聚糖的合成。

2. D-环丝氨酸和邻氨基酰-D-丝氨酸, 它们具有与 D-丙氨酸类似的结构。所以二者对丙氨酸消旋酶有竞争性抑制作用。此外 D-丝氨酸对 D-丙氨酸二肽合成酶催化反应也有竞争性抑制作用。

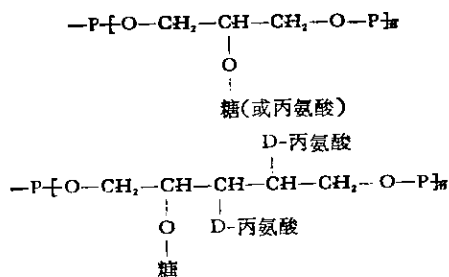
3. 有一些抗生素可抑制 ACL-P 的循环使

用, 如持久霉素 (enramycin) 可与 ACL-P-P-NAMA-五肽结合, 从而抑制 NAG 与 NAMA-五肽的组装。又如万古霉素 (vancomycin)、瑞斯托菌素 (ristocetin) 能与 NAG-β-1, 4-NAMA-五肽-P-P-ACL 聚合, 从而抑制直链肽聚糖的合成。再如杆菌肽, 它与二价金属离子 ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  等) 及 ACL-P-P 三者可形成复合体, 使 ACL-P-P 的脱磷酸反应不能进行。

4. 青霉素、头孢霉素 C 是 β-内酰胺类抗生素。内酰胺环上的 CON 键与肽链上 D-丙氨酸-D-丙氨酸上的 CON 键类似。因此这类抗生素可与转肽酶的活性中心结合, 例如形成结合了青霉素的酶, 抑制了肽聚糖的交联, 这种抑制是不可逆的。同时这类抗生素还可对羧肽酶产生较弱的, 可逆的抑制作用。其作用机制可能与转肽作用相同。

### (三) 磷壁酸的生物合成

磷壁酸可分为甘油型磷壁酸和核糖醇型磷壁酸,其结构如下:



以核糖醇型磷壁酸为例,其合成过程是,①在聚合酶催化下,由 CDP-核糖醇作为核糖醇磷酸供体,通过磷酸二酯键生成核糖醇磷酸的聚合体,即是磷壁酸。这步反应是通过细胞膜上的磷壁酸载体酯(LTA)完成的。LTA 是细胞膜的成分之一,它是由甘油、磷酸、葡萄糖、脂肪酸按 1:1:0.1:0.1 的比例组成的。②磷壁酸

与肽聚糖的连接需要低聚的磷酸甘油（三个分子）作媒介。这个低聚物是以 CDP-甘油作为磷酸甘油的供体，通过磷酸二酯键聚合而成的。低聚的磷酸甘油一端与肽聚糖的 N-乙酰胞壁酸 C<sub>6</sub> 上的羟基以共价键结合，另一端通过磷酸二酯键与磷酸结合，然后通过 ACL-P 转运到细胞膜外，形成细胞壁，见图 2。

#### (四) 脂多糖的生物合成

脂多糖是革兰氏阴性菌细胞壁的重要组成部分。沙门氏菌属的脂多糖是一种寡聚物，由 R-核心（脂 A 核心核心寡糖）和 O-侧链（即 O 抗原）聚合而成。关于脂肪 A 前体的合成还不清楚，这里简要介绍组成脂多糖的各种单糖、核心寡糖、O-侧链的合成。

1. 脂多糖中各种单糖都来自葡萄糖。葡萄糖首先磷酸化, 形成葡萄糖的磷酸酯, 进而转化成各种糖核苷酸, 如 GDP-甘露糖, UDP-半乳

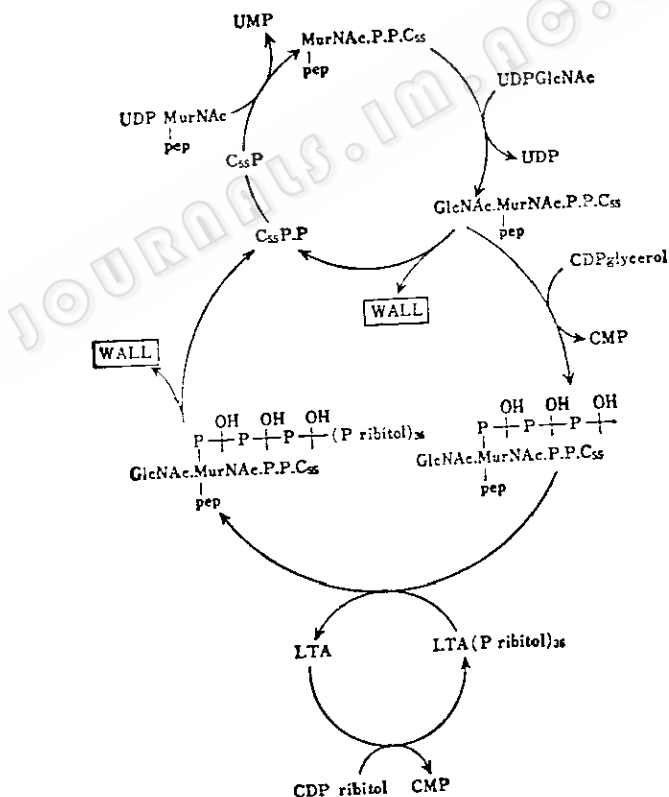


图2 核糖醇型磷壁酸的合成过程及其在细胞壁上的组装

GlcNAc: N-乙酰葡萄糖胺, MurNAc: N-乙酰胞壁酸, pep: 肽,  
C<sub>33</sub>: 异戊间二烯醇, ribitol: 核糖醇, LTA: 磷壁酸载体脂,  
WALL: 壁

(下转封二)