



دانشگاه سمنان
Semnan University

به نام خدا

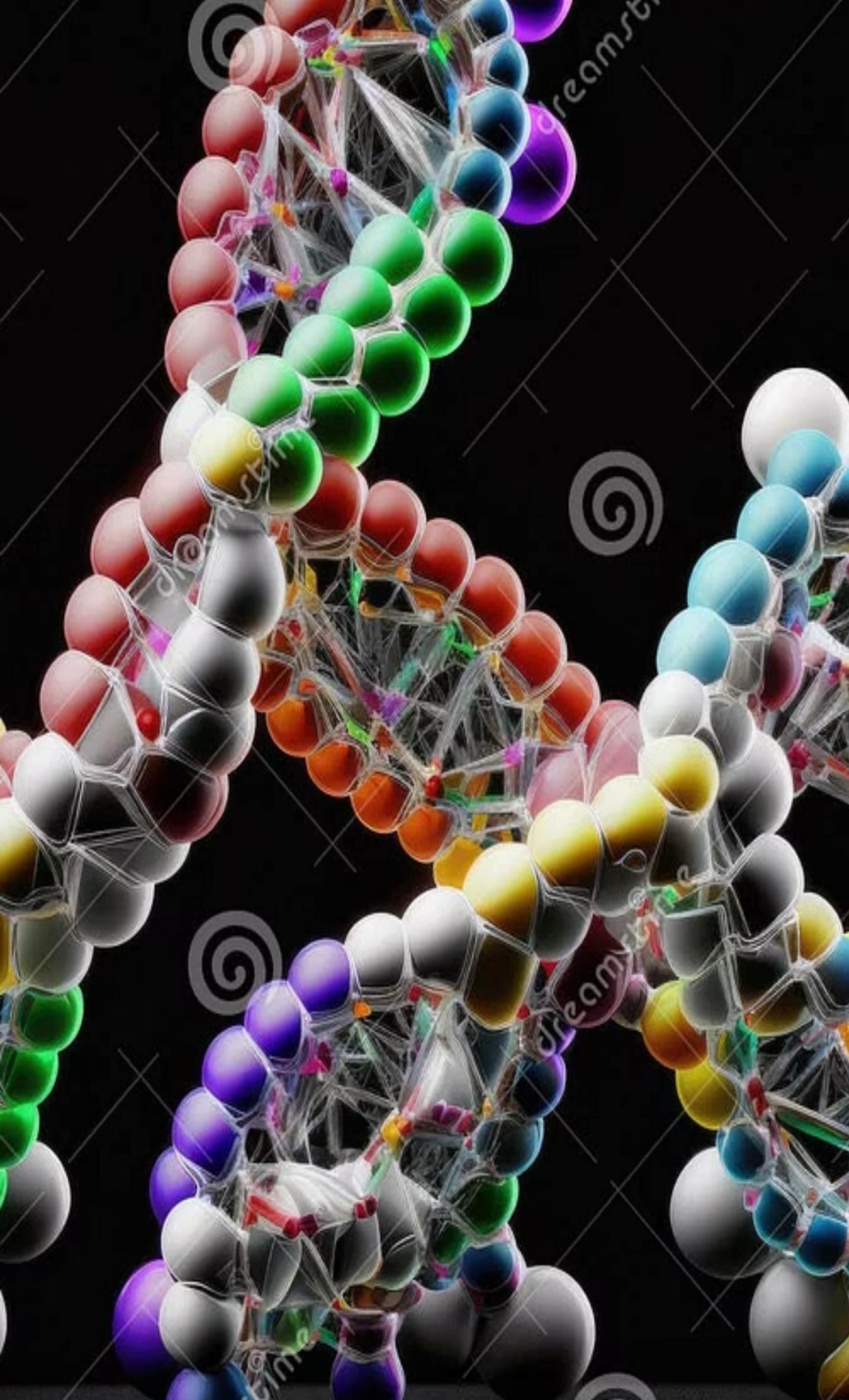
بیوشمی ۲

متابولیسم اسیدهای نوکلئیک

دکتر محمد درویش خادم

D.V.M., Ph.D. of Biochemistry

دانشکده دامپزشکی دانشگاه سمنان



متابولیسم نوکلئوتیدها (اسیدهای نوکلئیک)

نوکلئوتیدها مولکول‌های پیچیده‌ای هستند

واحدهای تشکیل‌دهنده اسیدهای نوکلئیک

متابولیسم انرژی،

انتقال پیام‌های سلولی و

تنظیم فعالیت آنزیم‌ها

نقش کلیدی دارند.

اهداف آموزشی

نقش نوکلئوتیدها در واکنش‌های شیمیایی

آشنایی با نقش حیاتی نوکلئوتیدها در واکنش‌های شیمیایی موجودات زنده و درک اهمیت آن‌ها در فرآیندهای متابولیکی سلولی

متابولیسم بازهای پورینی

بررسی جامع فرآیندهای آنابولیسم و کاتابولیسم نوکلئوتیدها و بازهای پورینی شامل مسیرهای بیوسنتز و تجزیه

متابولیسم بازهای پیریمیدینی

مطالعه فرآیندهای آنابولیسم و کاتابولیسم نوکلئوتیدها و بازهای پیریمیدینی و تفاوت‌های آن با بازهای پورینی

کنترل و تنظیم متابولیکی

درک مکانیسم‌های کنترل و تنظیم راه‌های متابولیکی در متابولیسم نوکلئوتیدها و بازهای پورینی و پیریمیدینی

نقش‌های حیاتی نوکلئوتیدها در سلول

واحدهای سازنده اسیدهای نوکلئیک

نوکلئوتیدها بلوک‌های سازنده اساسی DNA و RNA هستند و ساختار ژنتیکی سلول را تشکیل می‌دهند

متابولیسم انرژی

ATP به عنوان مهمترین فرم انرژی شیمیایی برای سلول‌ها عمل می‌کند و در انتقال انرژی نقش کلیدی دارد

حامل مواد حدواسط

مولکول‌هایی مانند UDP-گلوز و GDP-مانوز به عنوان حامل موقت مواد حدواسط متابولیک عمل می‌کنند

پیش‌ساز کوآنزیم‌ها

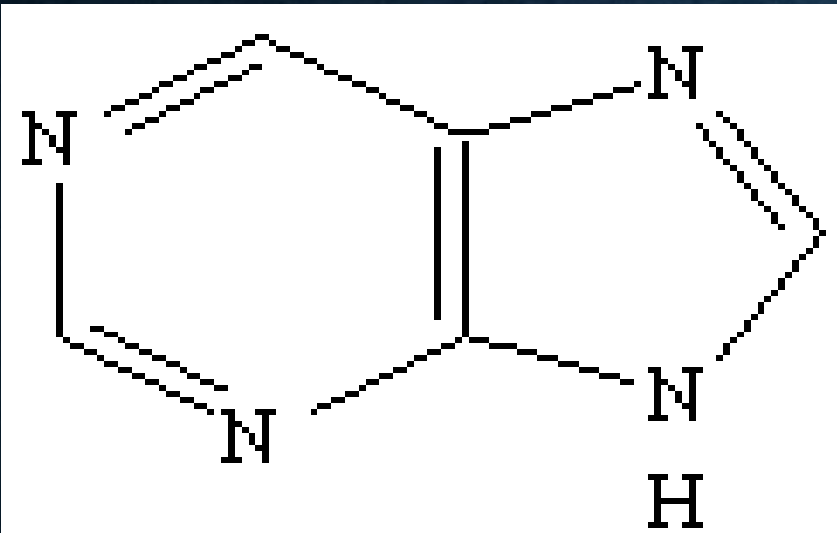
GTP برای بیوسنتز کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین و AMP در ساختمان کوآنزیم‌های FAD و NAD نقش دارند

پیام‌رسان‌های ثانویه

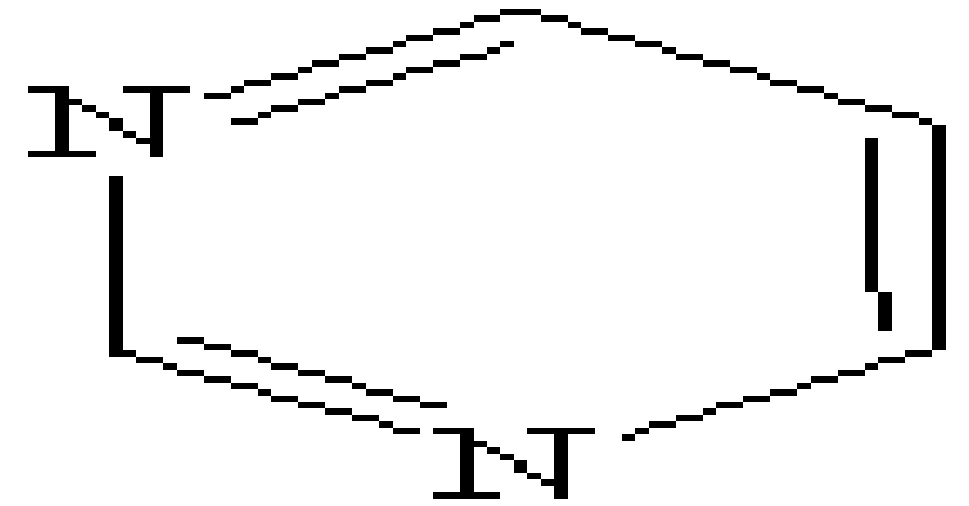
مولکول‌هایی مانند cAMP و cGMP در انتقال پیام‌های سلولی و تنظیم فرآیندهای داخل سلولی نقش دارند

فرآیندهای فیزیولوژیک

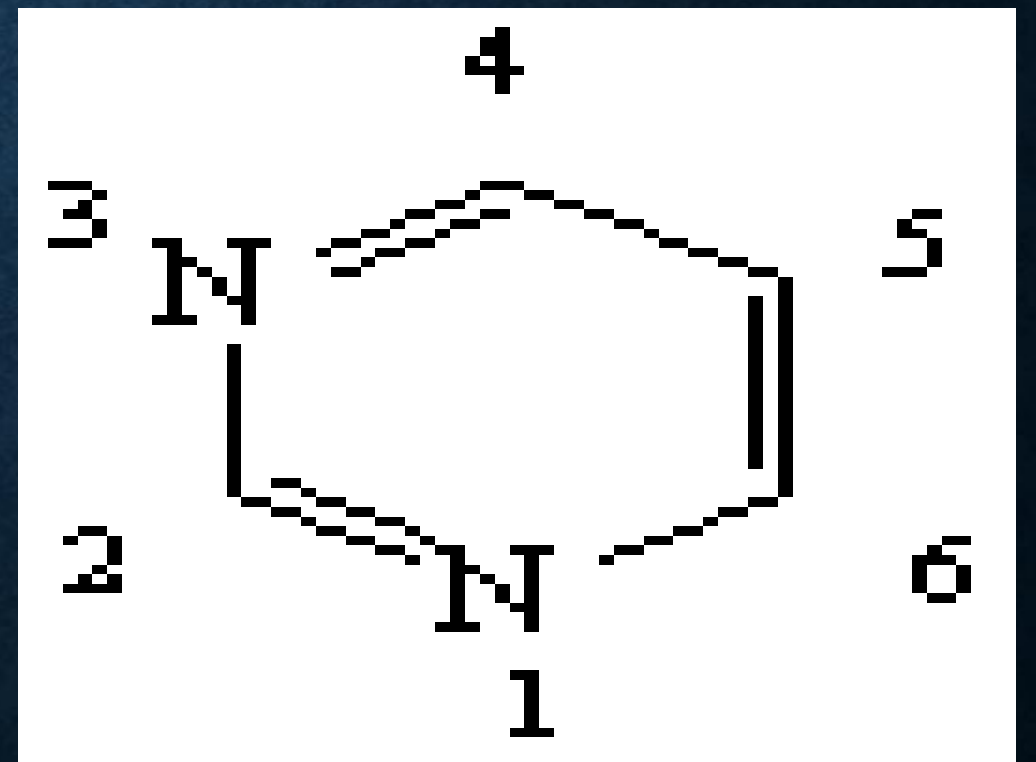
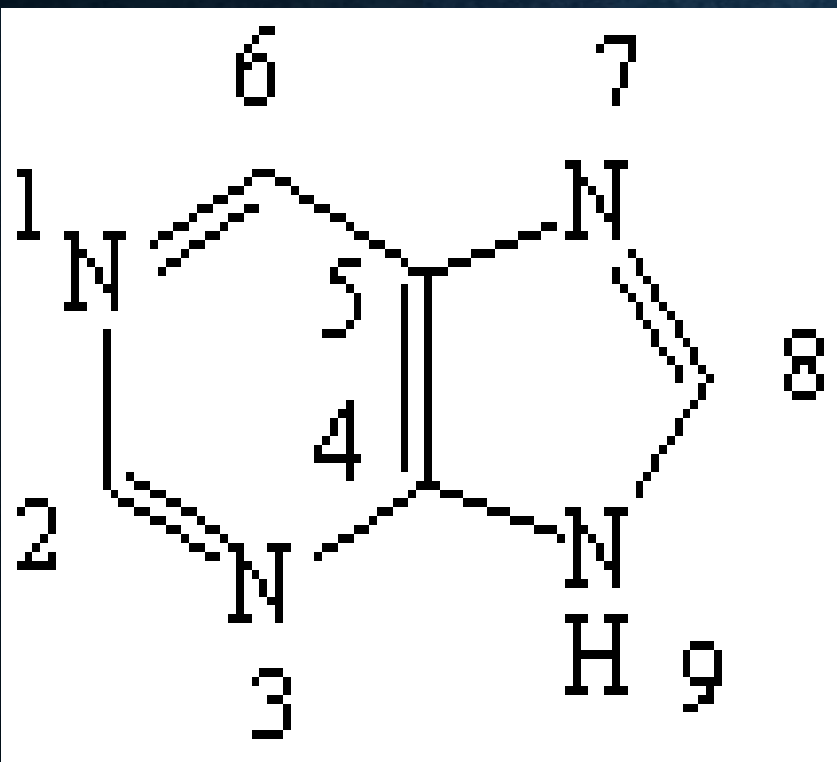
ADP در تجمع و چسبندگی پلاکت‌ها در فرآیند انعقاد خون اهمیت حیاتی دارد



Purine



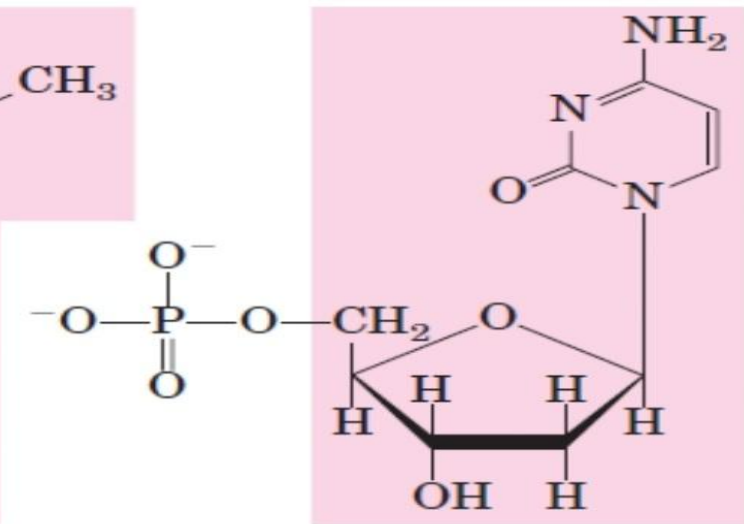
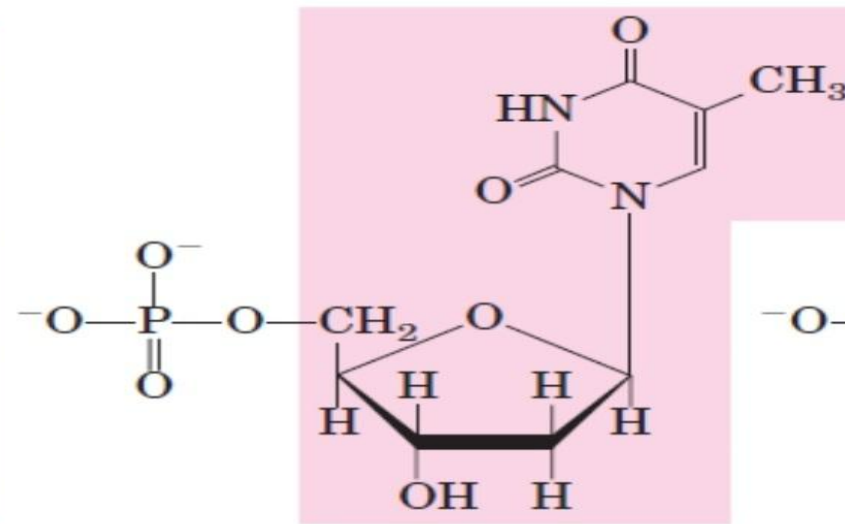
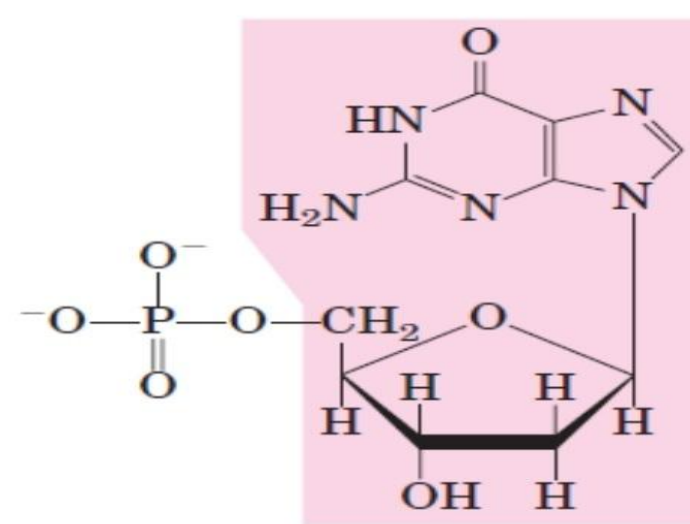
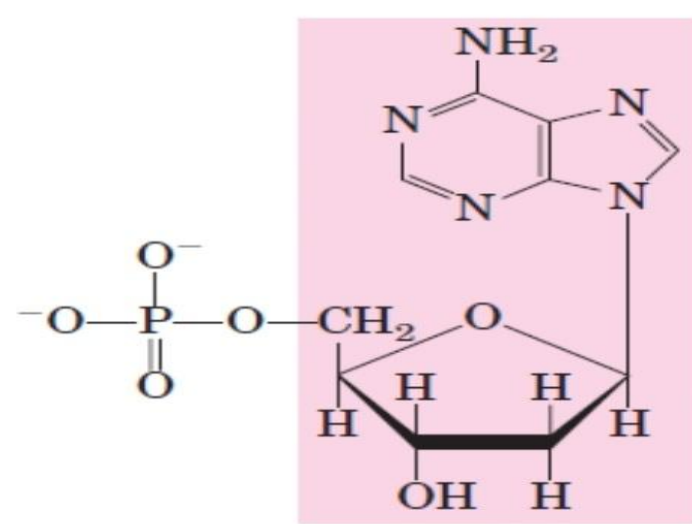
Pyrimidine



Base	Nucleoside	Nucleotide	Nucleic acid
Purines			
Adenine	Adenosine	Adenylate	RNA
	Deoxyadenosine	Deoxyadenylate	DNA
Guanine	Guanosine	Guanylate	RNA
	Deoxyguanosine	Deoxyguanylate	DNA
Pyrimidines			
Cytosine	Cytidine	Cytidylate	RNA
	Deoxycytidine	Deoxycytidylate	DNA
Thymine	Thymidine or deoxythymidine	Thymidylate or deoxythymidylate	DNA
Uracil	Uridine	Uridylate	RNA

باز آلی + قند (ریبوز یا دئوکسی ریبوز) = نوکلئوزید

نوکلئوزید + فسفات = نوکلئوتید



Nucleotide: Deoxyadenylate
(deoxyadenosine
5'-monophosphate)

Symbols: A, dA, dAMP

Nucleoside: Deoxyadenosine

Nucleotide: Deoxyguanylate
(deoxyguanosine
5'-monophosphate)

Symbols: G, dG, dGMP

Nucleoside: Deoxyguanosine

Nucleotide: Deoxythymidylate
(deoxythymidine
5'-monophosphate)

Symbols: T, dT, dTMP

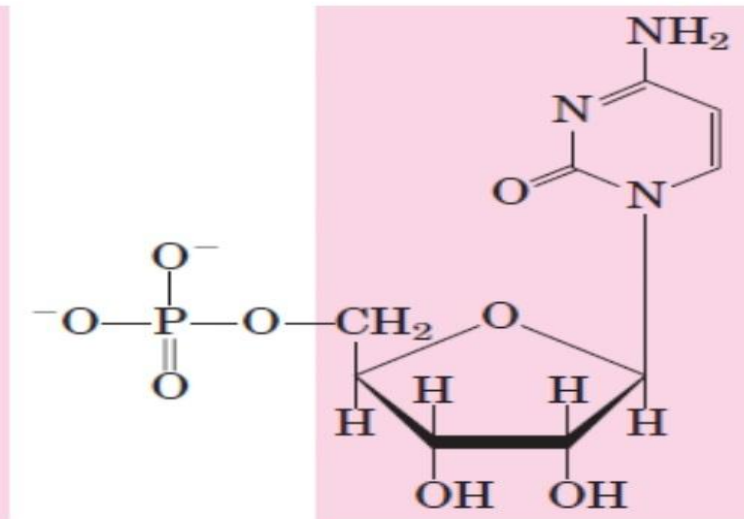
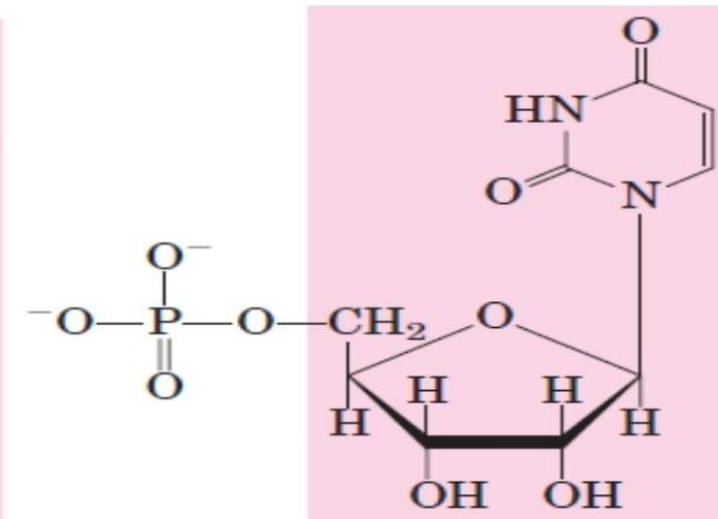
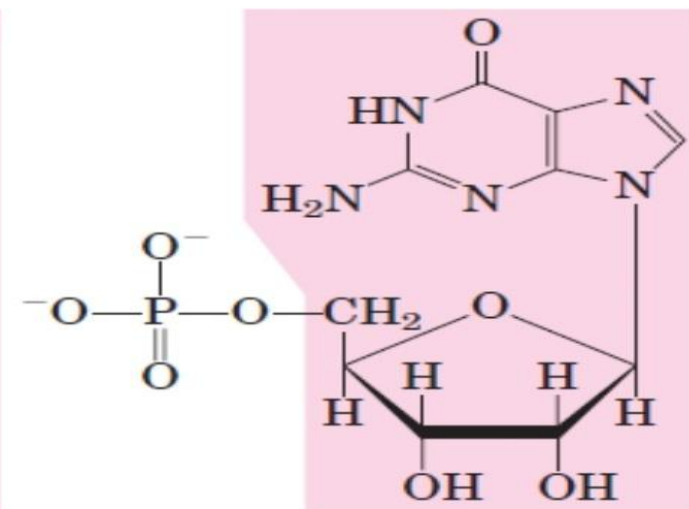
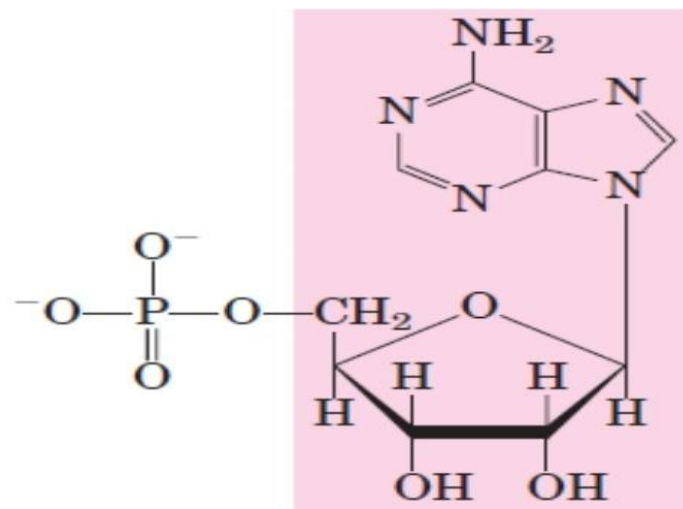
Nucleoside: Deoxythymidine

Nucleotide: Deoxycytidylate
(deoxycytidine
5'-monophosphate)

Symbols: C, dC, dCMP

Nucleoside: Deoxycytidine

(a) Deoxyribonucleotides



Nucleotide: Adenylate (adenosine
5'-monophosphate)

Symbols: A, AMP

Nucleoside: Adenosine

Nucleotide: Guanylate (guanosine
5'-monophosphate)

Symbols: G, GMP

Nucleoside: Guanosine

Nucleotide: Uridylate (uridine
5'-monophosphate)

Symbols: U, UMP

Nucleoside: Uridine

Nucleotide: Cytidylate (cytidine
5'-monophosphate)

Symbols: C, CMP

Nucleoside: Cytidine

ساختار برخی از نوکلئوتیدهای مهم

مسیرهای بیوسنتز نوکلئوتیدها

مسیر از نو (De novo)

فرآیند پیچیده‌ای است که در آن نوکلئوتیدها از ترکیبات ساده‌تر و به صورت اتم به اتم بنا می‌شوند.
این مسیر انرژی زیادی مصرف می‌کند اما امکان تولید کامل نوکلئوتیدهای مورد نیاز سلول را فراهم می‌آورد.

مسیر بازیابی (Salvage)

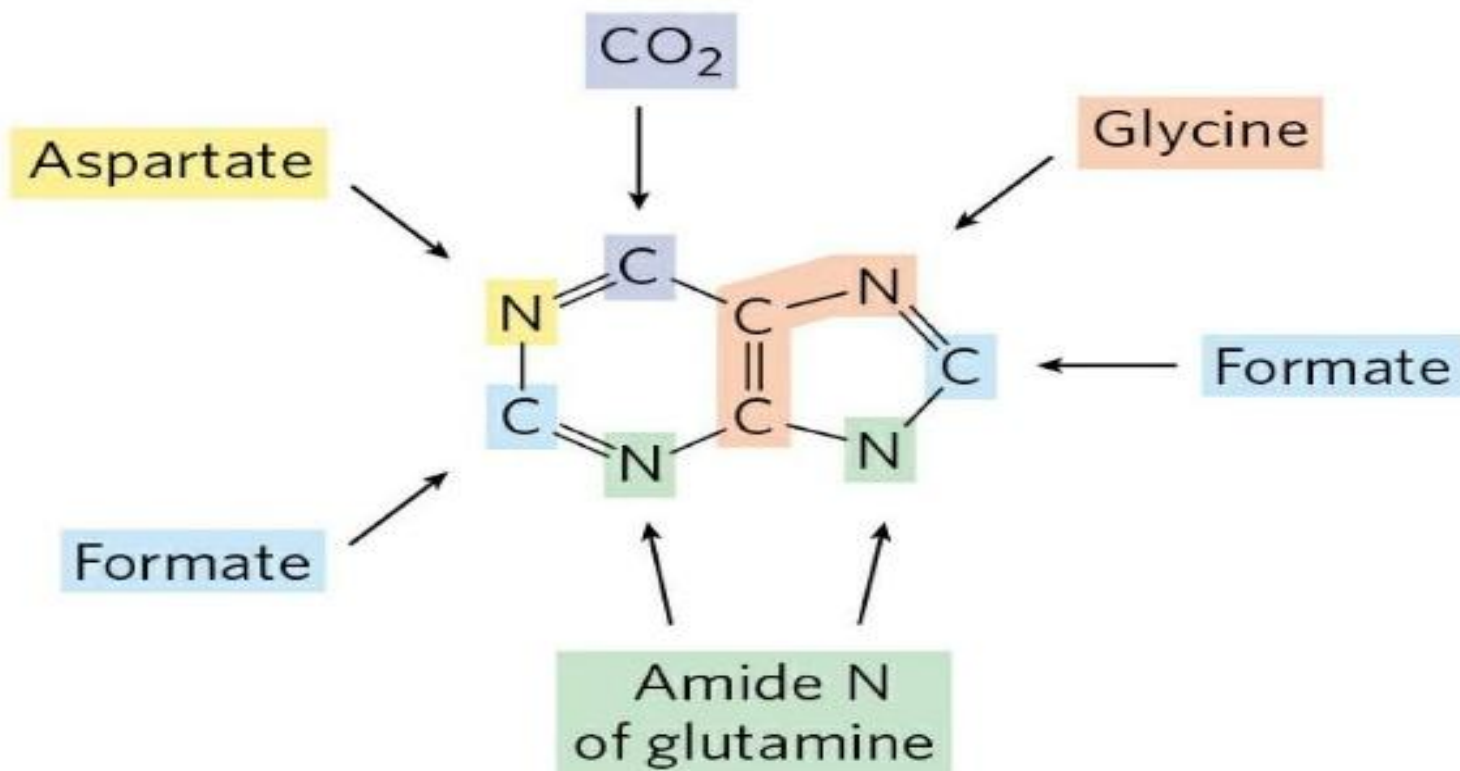
در این مسیر، بازهای حاصل از تجزیه اسیدهای نوکلئیک داخلی و خارجی بدن دوباره برای بازسازی نوکلئوتیدها و در نهایت اسیدهای نوکلئیک مورد استفاده قرار می‌گیرند.
این مسیر بسیار مقرون به صرفه‌تر از مسیر از نو است.

اسیدهای نوکلئیک به صورت **نوکلئوپروتئین** از طریق غذا وارد بدن شده و توسط **آنزیم‌های پروتئولیتیک**، **نوکلئازها** و **فسفودی‌استرازها** به **نوکلئوتید**، **نوکلئوزید** و در نهایت به **قند پنج‌کربنه** و **باز نیتروژن‌دار** تجزیه می‌شوند.

بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر از نو

برای بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر از نو، به **بازهای پورینی** (آدنین، گوانین، هیپوگزانتین)، قند ریبوز-۵-فسفات و گروه‌های فسفات نیاز است.

جهت بیوسنتز حلقه باز پورین، اسیدهای آمینه **گلوتامین**، **گلیسین**، **آسپارتات**، CO_2 و N^{10} -**فرمیل تراهایدروفولات** (THF) ضروری هستند.



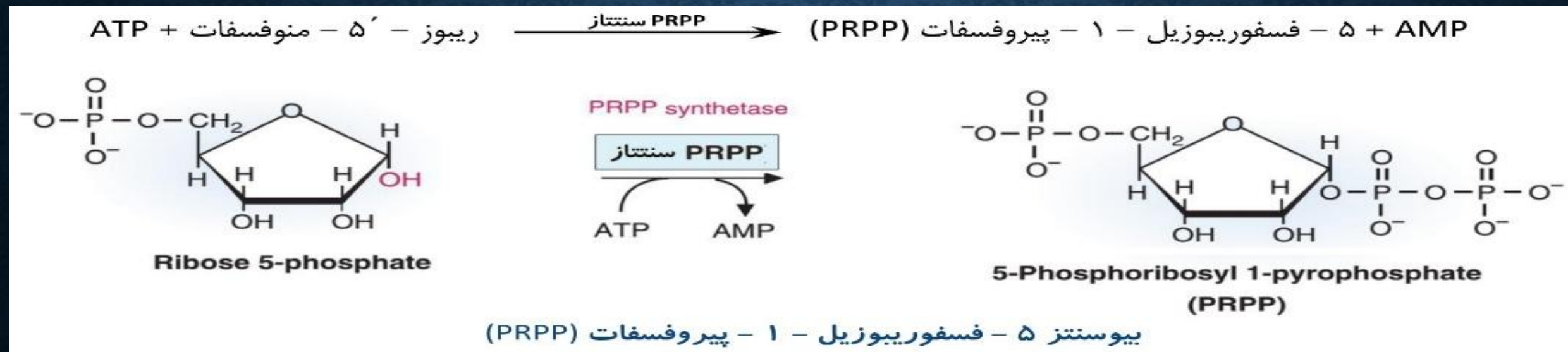
نیتروژن‌های حلقه پورین از اسید آسپارتیک، گلیسین و گلوتامین تأمین می‌شوند،
در حالی که اتم‌های کربن حلقه از گلیسین، CO_2 و N^{10} -فرمیل تراهایدروفولات به دست می‌آیند.

FIGURE 22-34 Origin of the ring atoms of purines.

بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر از نو

قبل از استفاده در بیوسنتز نوکلئوتیدها، ریبوز-۵-فسفات (عمدتا حاصل از مسیر پنتوزفسفات) باید به فرم فعال ۵-فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP) تبدیل شود.

ریبوز-۵-فسفات توسط آنزیم **PRPP سنتتاز** با ATP ترکیب می شود و ترکیب حد واسطه **۵-فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP)** و AMP را ایجاد می کند.



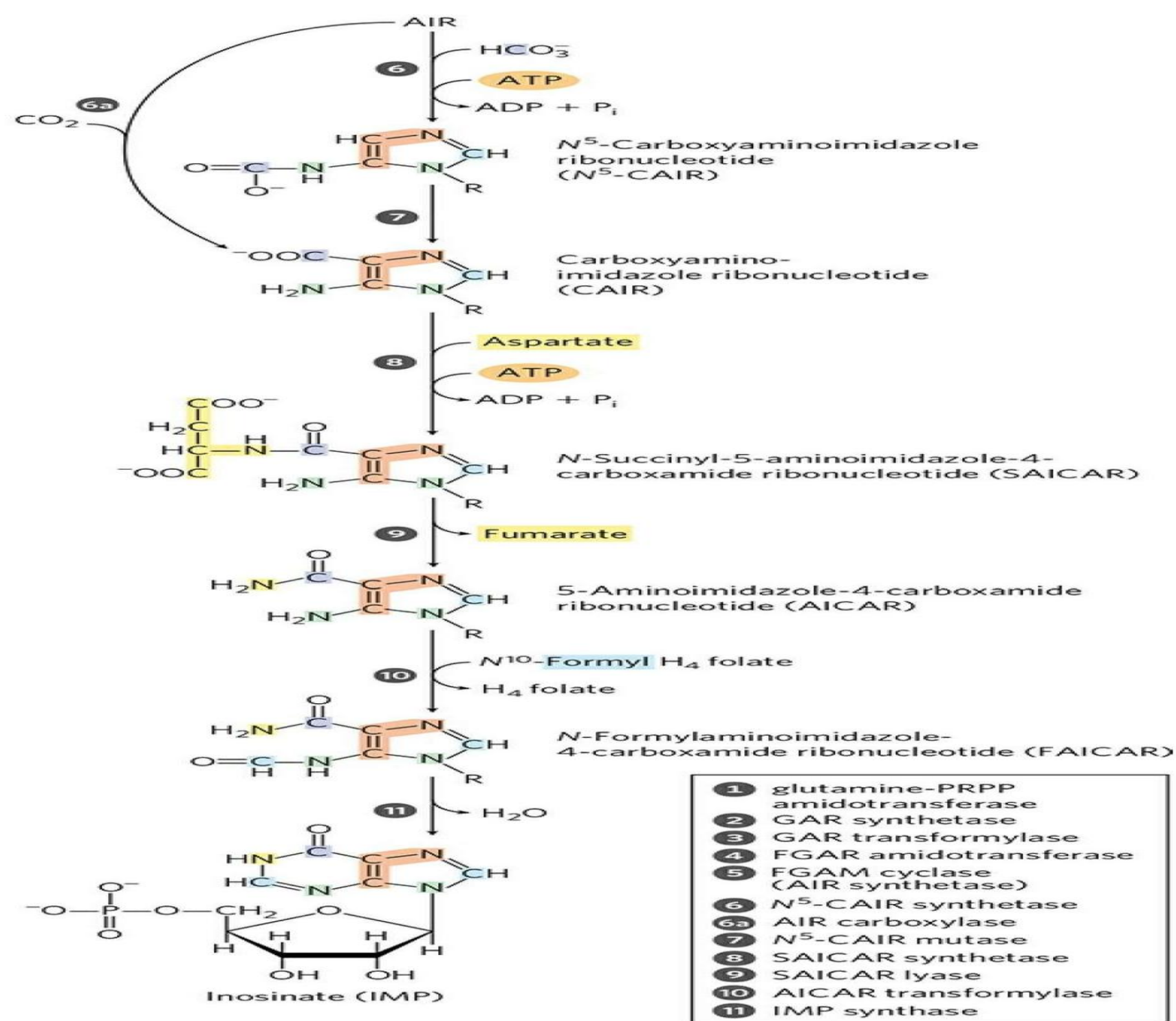
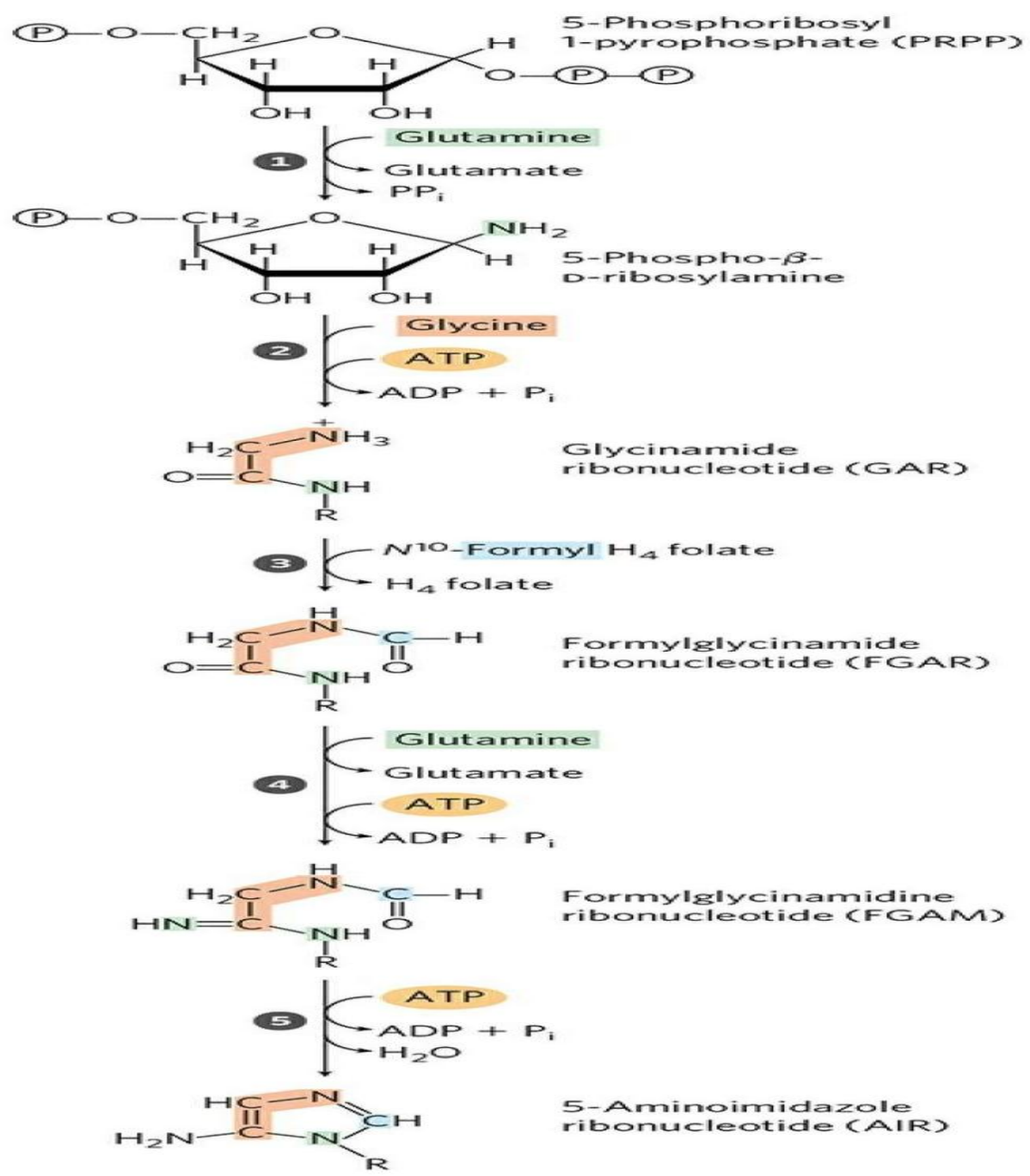
بیوسنتز نوکلئوتیدهای پوریندار از مسیر از نو، مسیری بسیار طولانی است و انرژی زیادی نیز لازم دارد. اولین نوکلئوتیدی که در این مسیر حاصل می‌شود، اینوزین-۵-مونوفسفات (IMP) است که پس از ده مرحله پیچیده بیوسنتز می‌شود.

مرحله اول، **بیوسنتز فسفوریبوزیل آمین** است. فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) تحت اثر

آنزیم گلوتامین فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز (PRPP گلوتامیل آمیدوترانسفراز) با گلوتامین ترکیب می‌شود و را تولید می‌کند.



واکنش بالا، **مرحله کنترل شونده در بیوسنتز IMP** است. طی ۹ مرحله دیگر، نوکلئوتید IMP حاصل می‌شود.

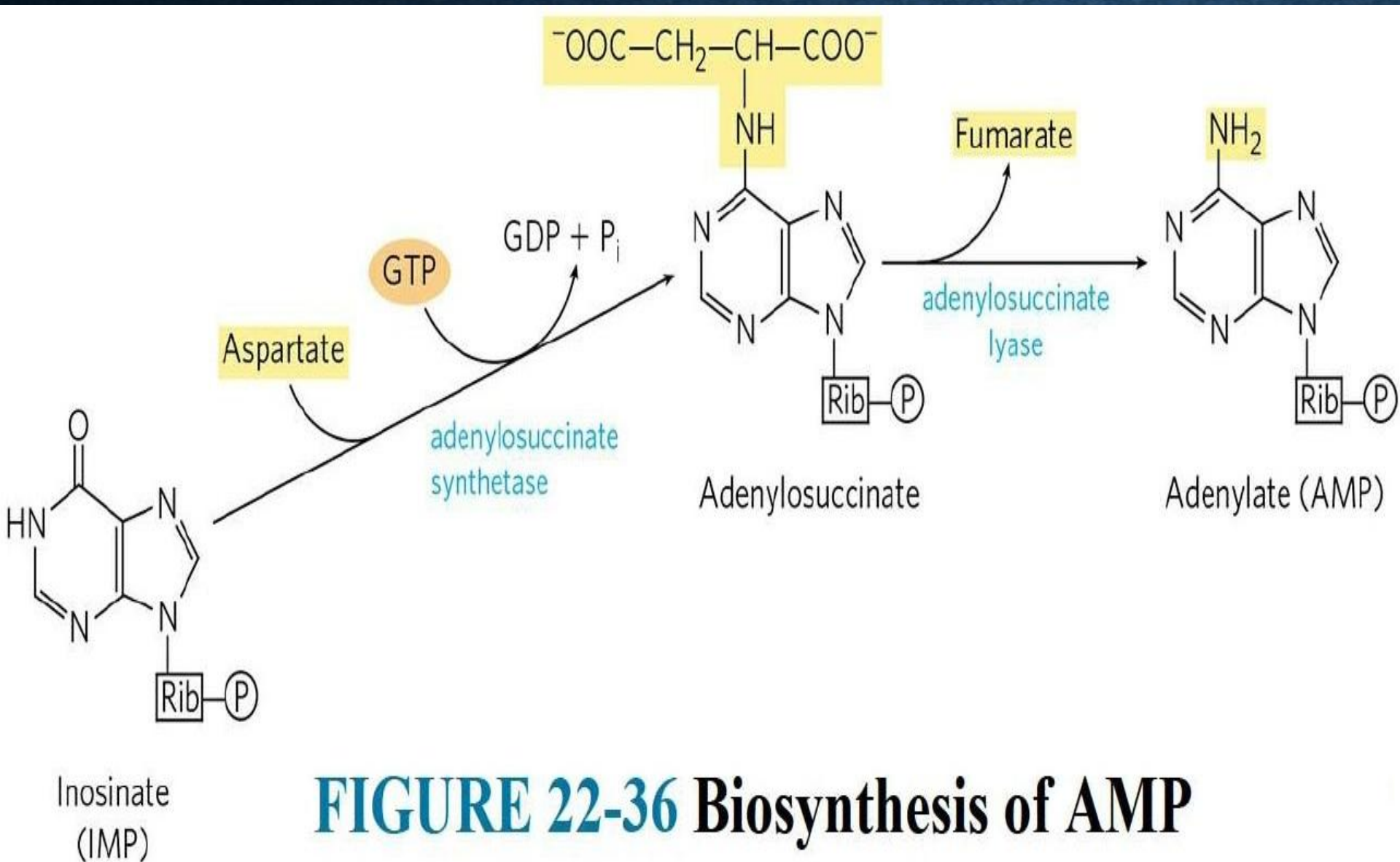


- 1 glutamine-PRPP amidotransferase
- 2 GAR synthetase
- 3 GAR transformylase
- 4 FGAR amidotransferase
- 5 FGAM cyclase (AIR synthetase)
- 6 N⁵-CAIR synthetase
- 6a AIR carboxylase
- 7 N⁵-CAIR mutase
- 8 SAICAR synthetase
- 9 SAICAR lyase
- 10 AICAR transformylase
- 11 IMP synthase

FIGURE 22-35 De novo synthesis of purine nucleotides: construction of the purine ring of inosinate (IMP).

بیوسنتز AMP از IMP

اینوزین-۵-مونوفسفات (IMP) ترکیبی ناپایدار است و به سرعت به **آدنوزین-۵-مونوفسفات (AMP)** یا **گوانوزین-۵-مونوفسفات (GMP)** تبدیل می‌شود. شرایط محیطی مشخص می‌کند که کدام یک از این نوکلئوتیدها باید تولید شوند.



بیوسنتز AMP از IMP

این فرآیند در دو مرحله انجام می‌پذیرد:

۱. **IMP** تحت اثر آنزیم **آدنیلوسوکسینات سنتاز** با

اسید آمینه **آسپارات** ترکیب می‌شود و

آدنیلوسوکسینات را تولید می‌کند. در این واکنش،

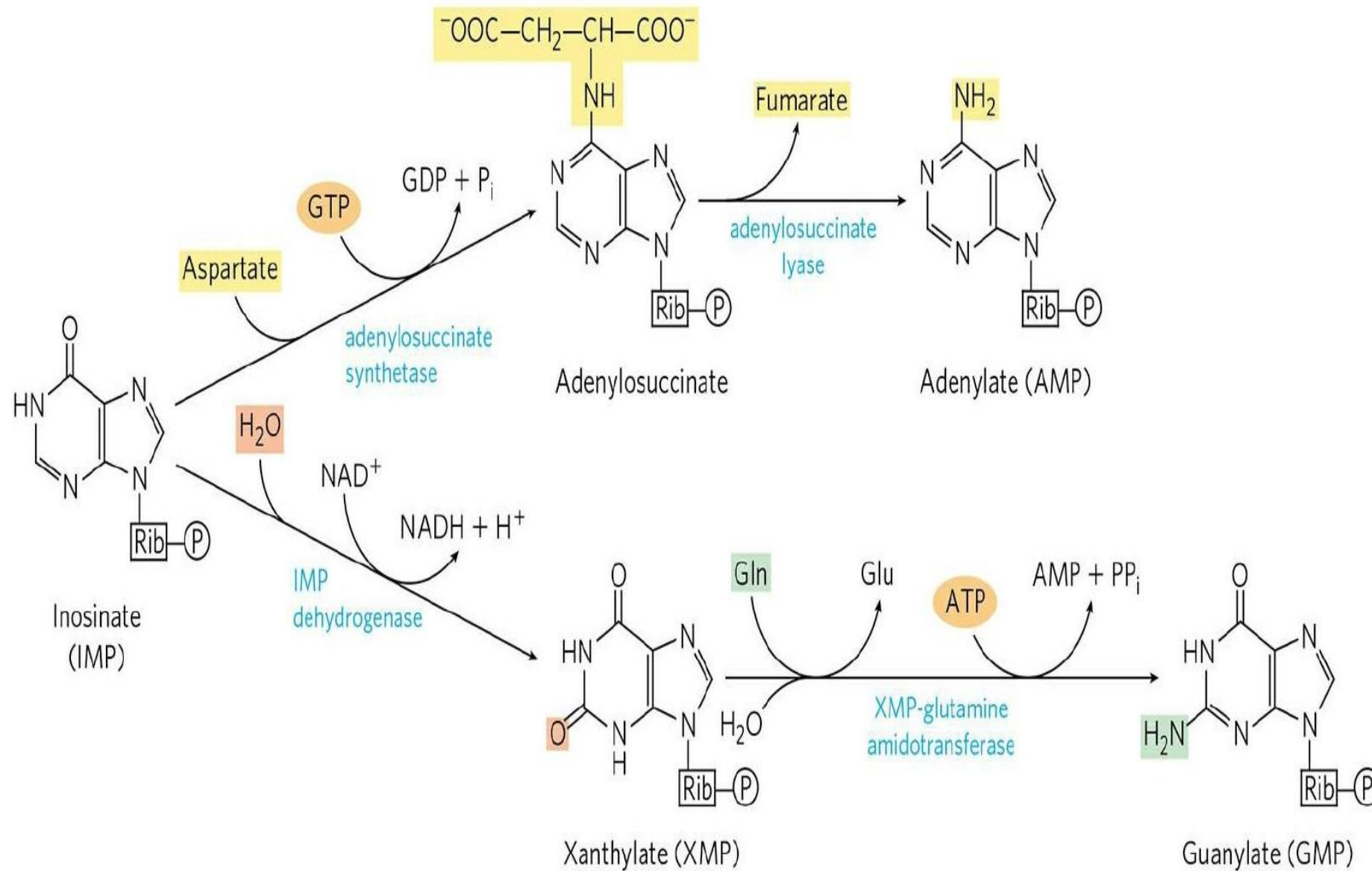
انرژی مورد نیاز توسط GTP تأمین می‌شود.

۲. سپس آدنیلوسوکسینات تحت اثر آنزیم

آدنیلوسوکسینات لیاز، یک مولکول **فومارات آزاد**

می‌کند و **AMP** تولید می‌شود.

بیوسنتز GMP از IMP



بیوسنتز GMP از IMP

این فرآیند نیز در دو مرحله صورت می گیرد:

۱. IMP تحت اثر آنزیم **IMP دهیدروژناز** به گزانتوزین-۵-مونوفسفات (**XMP**) تبدیل می شود.

۲. در مرحله بعد، این مولکول، یک گروه آمین از اسید آمینه گلوتامین دریافت می کند و به GMP تبدیل می شود. این واکنش، انرژی مورد نیاز خود را از **هیدرولیز ATP** به دست می آورد.

FIGURE 22-36 Biosynthesis of AMP and GMP from IMP.

تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پوریندار از مسیر از نو (De novo)

آنزیم‌هایی که در مراحل بیوسنتز نوکلئوتیدها نقش کلیدی دارند، توسط محصولات نهایی این مسیر مهار یا فعال می‌شوند. این سیستم تنظیمی پیچیده تضمین می‌کند که سلول مقدار مناسبی از نوکلئوتیدهای مورد نیاز خود تولید کند.

۱ مهار بازخوردی آنزیم‌های اولیه

دو آنزیم اولیه مسیر،

PRPP سنتاز و فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز، توسط

غلظت بالای IMP، AMP و GMP مهار می‌شوند.

این مکانیسم از تولید بیش از حد نوکلئوتیدها جلوگیری می‌کند.

۲ کنترل در نقطه انشعاب

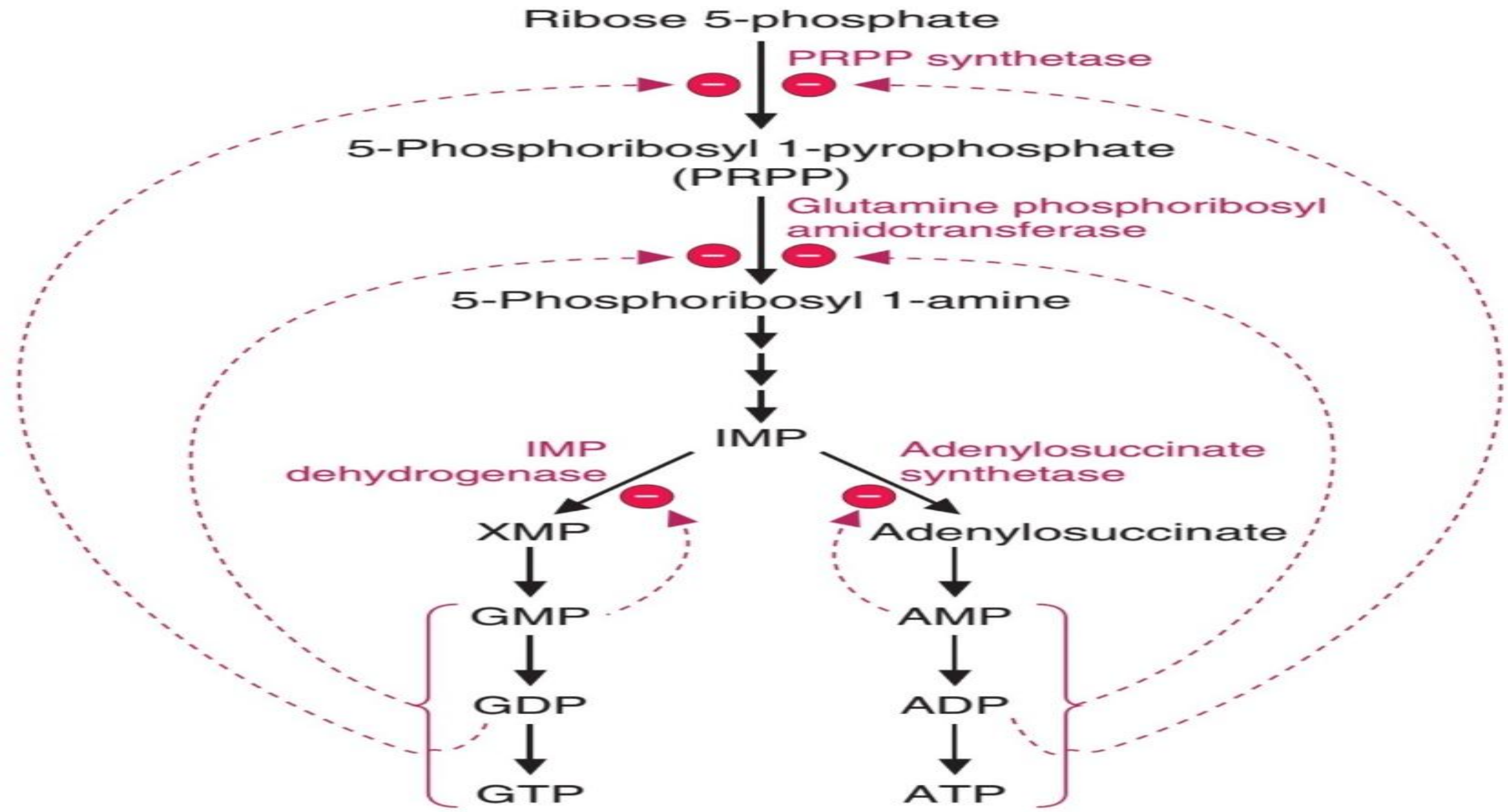
در مسیر بیوسنتز، در سرشاخه شدن مسیر

(هنگام تبدیل IMP به AMP و GMP)، هر کدام از محصولات

نهایی می‌تواند بیوسنتز خود را مهار کند.

غلظت بالای AMP آنزیم آدنیلوسوکسینات سنتاز را مهار،

غلظت بالای GMP آنزیم IMP دهیدروژناز را مهار می‌کند.



تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار توسط مسیر از نو

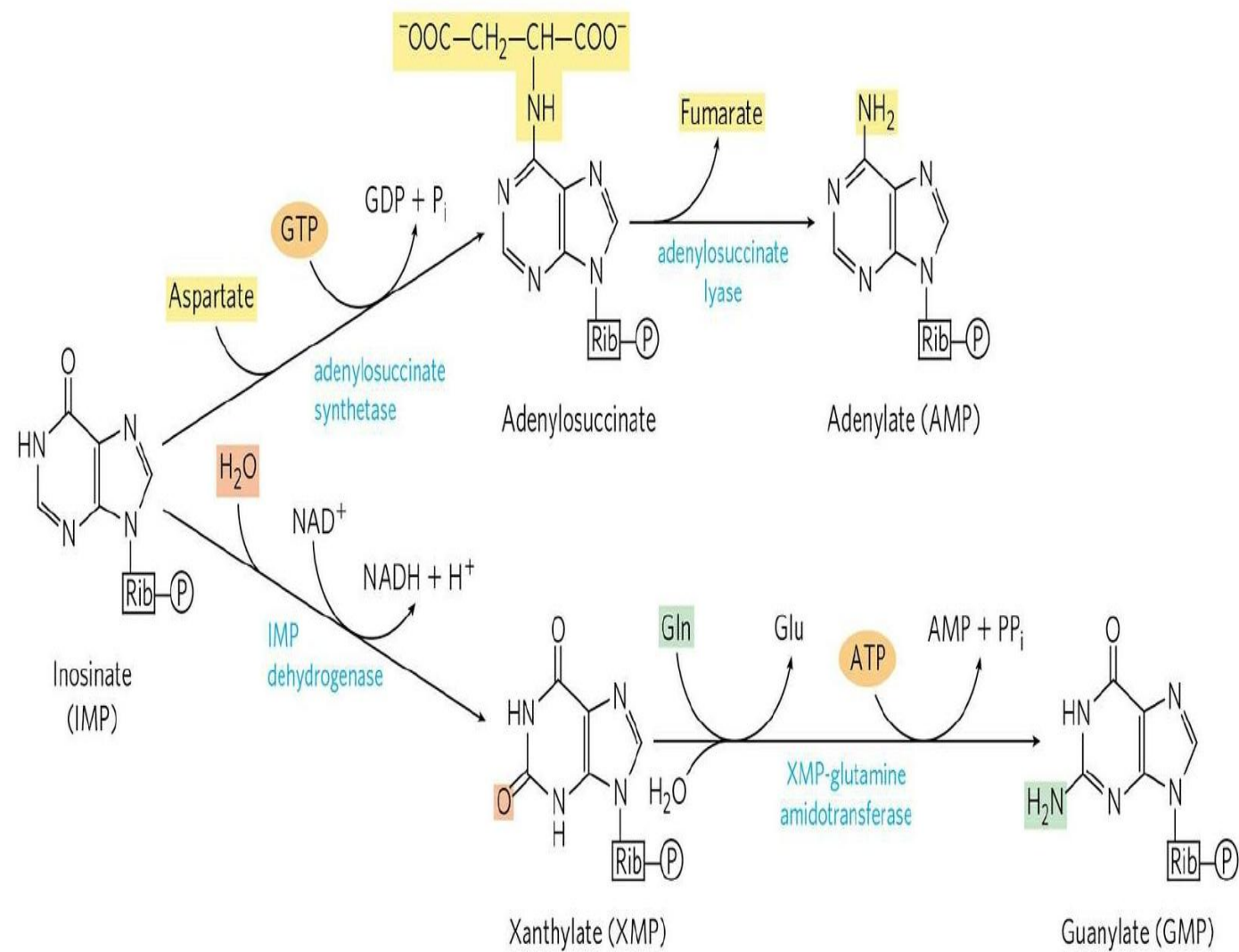


FIGURE 22-36 Biosynthesis of AMP and GMP from IMP.

تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پوریندار از مسیر از نو (De novo)

کنترل مثبت

۳

غلظت بالای PRPP، آنزیم فسفوریبوزیل آمیدوترانسفراز را فعال می‌کند. همچنین، ATP باعث فعال شدن مسیر بیوسنتز GMP می‌شود و GTP نیز به نوبه خود موجب فعال شدن مسیر بیوسنتز AMP می‌شود.

اختلال در تنظیم متابولیسم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پوریندار از مسیر از نو، منجر به ایجاد ناهنجاری و افزایش اسید اوریک خون (هایپراوریسمی) می‌شود.

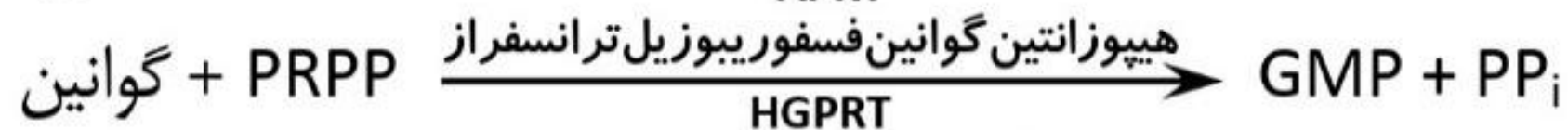
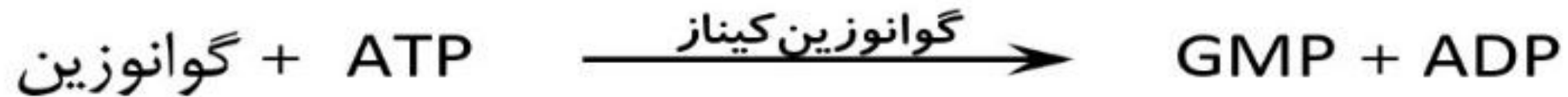
بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر باز یابی

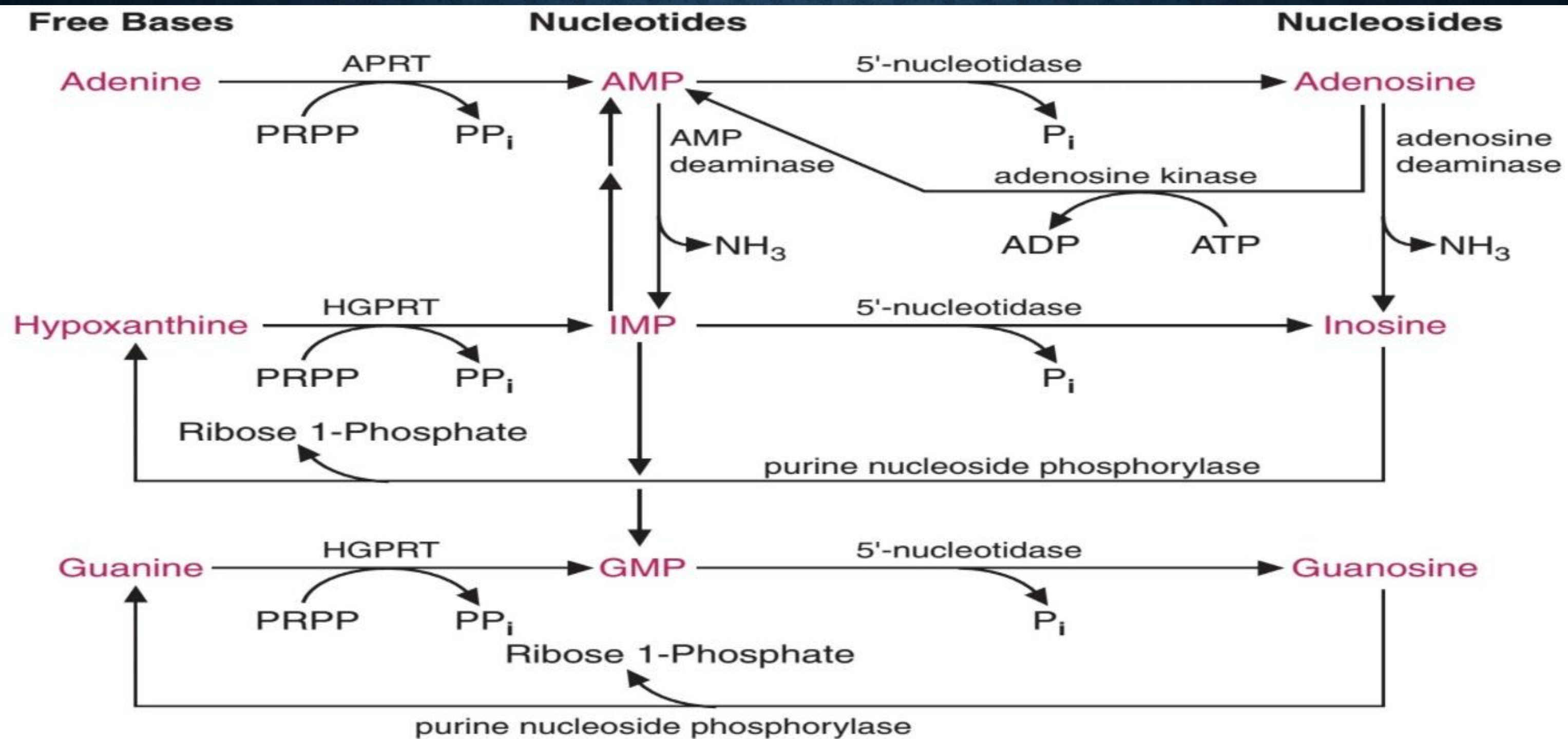
بعضی از سلول ها مانند سلول های مغز برای ساختن نوکلئوتیدهای مورد نیاز خود می توانند از بازهای حاصل از هیدرولیز اسیدهای نوکلئیک استفاده کنند.

مسیر باز یابی اهمیت بسزایی دارد،

– صرفه جویی در مصرف انرژی،

– بعضی از سلول ها به دلیل نداشتن آنزیم گلوتامین آمیدوترانسفراز قادر به ساختن نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر از نو نیستند





بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورین دار از مسیر بازیابی

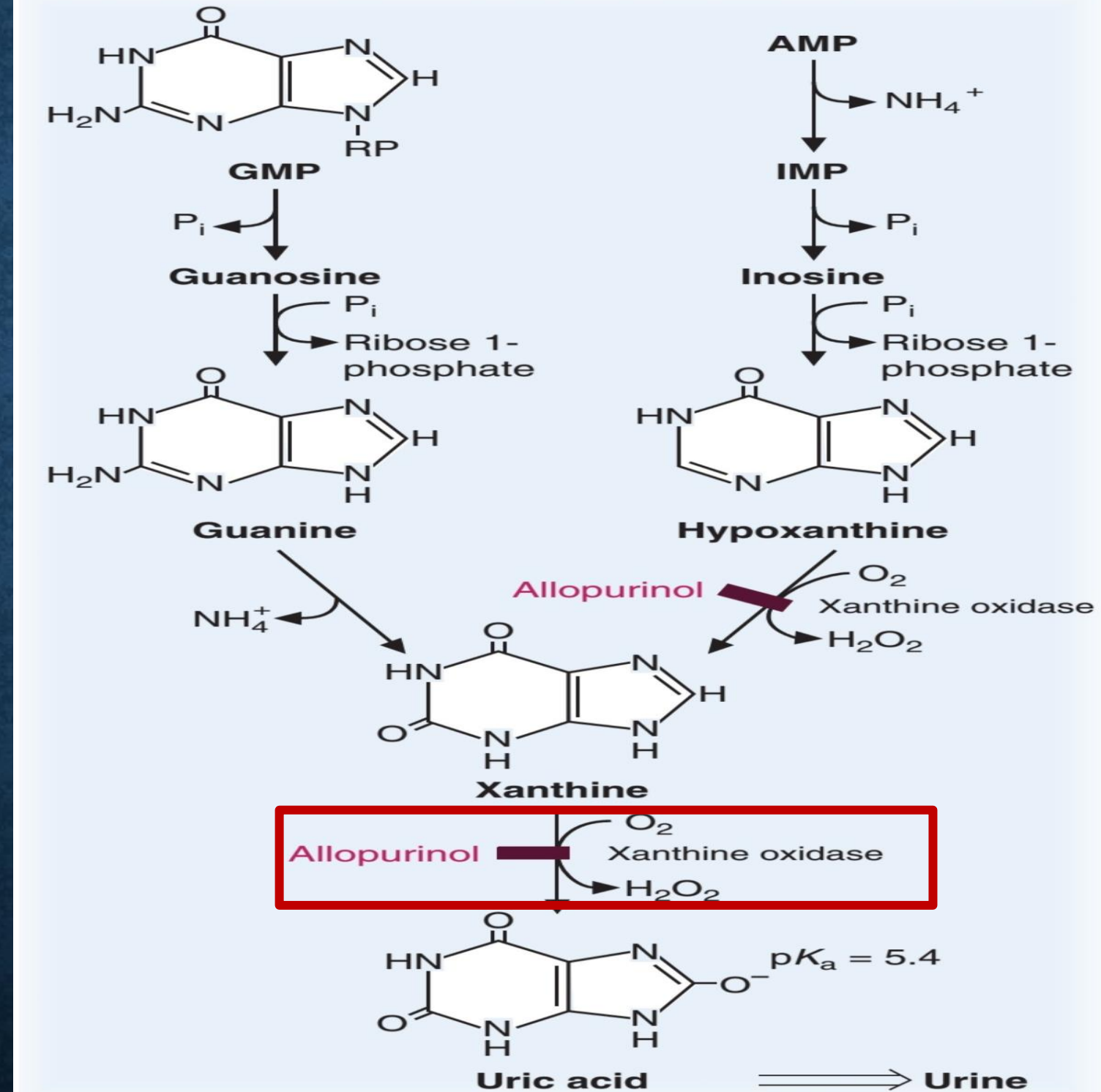
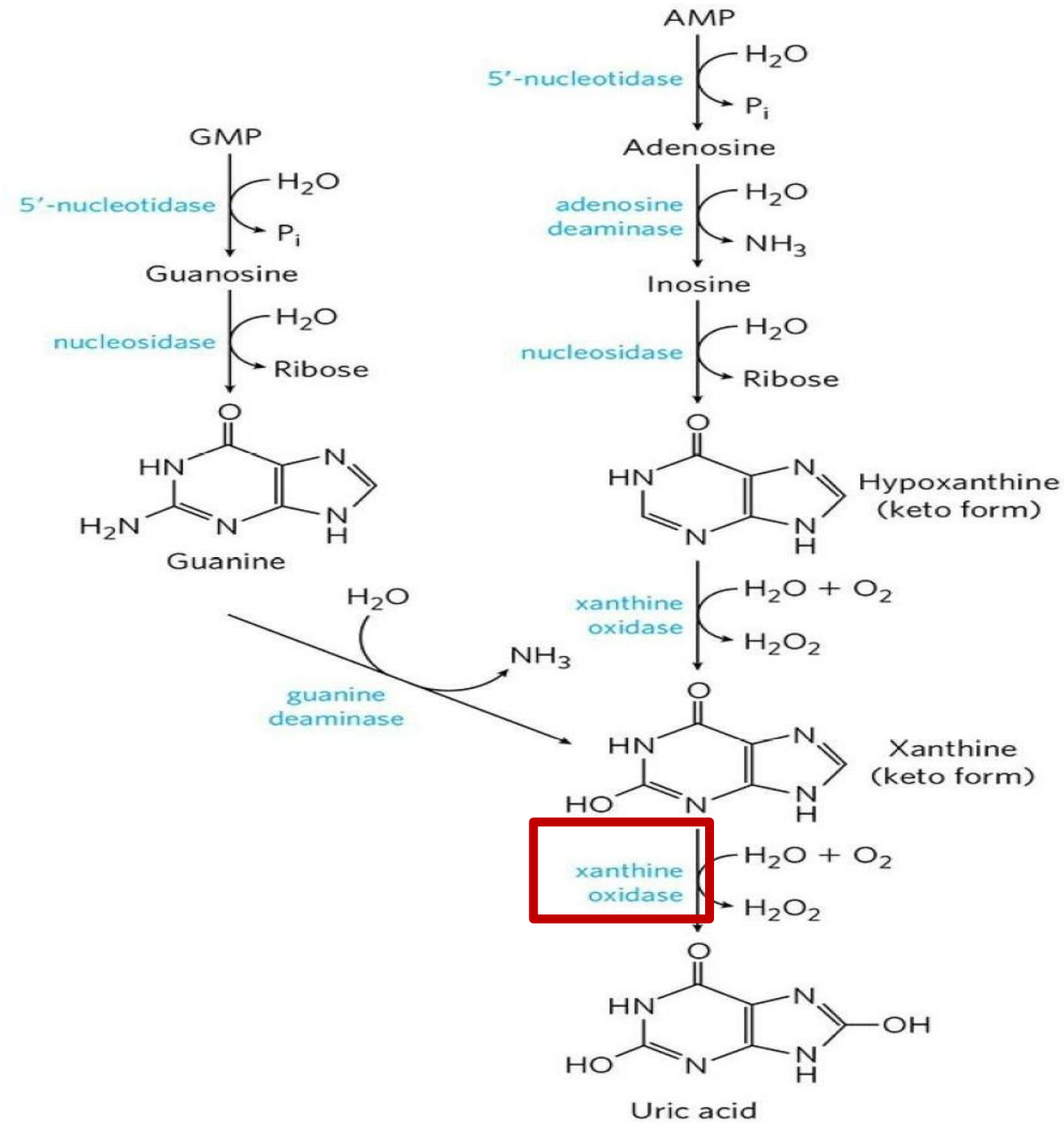
کاتابولیسم و اختلالات متابولیسم نوکلئوتیدهای پورین دار

نوکلئوتیدهای پورین دار پیوسته در حال **بیوسنتز** (در شرایط تقسیم سلولی) و **شکسته شدن** (در شرایط مرگ سلولی) هستند. در مسیر کاتابولیسم، نوکلئوتیدها به نوکلئوزیدها و نوکلئوزیدها نیز به **قند ریبوز / دئوکسی ریبوز** و **بازهای پورینی (آدنین، گوانین و هیپوگزانتین)** تبدیل می شوند.

مسیر کاتابولیسم

هیپوگزانتین و گوانین در **نهایت به گزانتین**، و گزانتین نیز توسط آنزیم **گزانتین اکسیداز** به **اسید اوریک** تبدیل می شود. **اسید اوریک**، محصول نهایی بازهای پورینی در انسان است. در این مسیر، آنزیم گزانتین اکسیداز که اسید اوریک را تولید می کند، توسط **داروی آلوپورینول** مهار می شود. باز آدنین به صورت مستقیم به اسید اوریک تبدیل نمی شود، بلکه ابتدا در سطح نوکلئوتید (AMP به IMP) و یا در سطح نوکلئوزید (آدنوزین به اینوزین) کاتابولیزه می شود.

کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورین دار



کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورین دار

- **اختلال** در ساختمان آنزیم‌های PRPP سنتتاز و گلوتامین فسفوریبوزیل ترانسفراز بواسطه **مهار نشدن** این دو آنزیم توسط غلظت بالای محصولات نهایی (IMP، AMP، GMP)، سبب **افزایش اسید اوریک** خون می‌شود

- کمبود آنزیم HGPRT منجر به بیماری **لش-نیهان** می‌شود

- **نقص ایمنی و اختلال در عملکرد سلول‌های T** به علت کمبود آنزیم‌های (آدنوزین دآمیناز) ADA و پورین نوکلئوزید فسفوریلاز (PNP)

نکته بالینی

افزایش مصرف غذاهای غنی از نوکلئوتید، افزایش تولید یا کاهش دفع اسید اوریک می‌تواند منجر به هایپراوریسمی شود.

هایپراوریسمی زمینه‌ساز بیماری نقرس است که در آن اسید اوریک و اورات سدیم در مفاصل رسوب می‌کنند.

بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار

نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار شامل **اوریدین-۵-مونوفسفات (UMP)**، **سیتیدین-۵-مونوفسفات (CMP)** و **دئوکسی تیمیدین-۵-مونوفسفات (dTMP)** از اجزای حیاتی DNA و RNA محسوب می شوند.

این ترکیبات مانند نوکلئوتیدهای پورین دار، از دو مسیر اصلی **بازیابی** و **بیوسنتز از نو** تولید می شوند که هر کدام نقش مهمی در تأمین نیازهای سلولی ایفا می کنند.

مسیر بیوسنتز از نو

آسپاراتات

اسید آمینه **آسپاراتات** به عنوان **منبع اصلی کربن و نیتروژن** در ساختار حلقه پیریمیدین عمل می‌کند و نقش کلیدی در تشکیل اسکلت اصلی این نوکلئوتیدها دارد.

کربامیل فسفات

این ترکیب حاوی فسفر توسط آنزیم **کربامیل فسفات سنتتاز II** در **سیتوزول** تولید شده و به عنوان واحد ساختمانی اولیه در تشکیل حلقه پیریمیدین استفاده می‌شود.

PRPP

فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP) به عنوان **منبع قند ریبوز** و **گروه‌های فسفات** در مراحل نهایی بیوسنتز نقش دارد و برای تشکیل پیوند نوکلئوزیدی ضروری است.

این مسیر چند مرحله‌ای است که اولین نوکلئوتید تولید شده، اوروتیدین-۵-مونوفسفات (OMP) می‌باشد. OMP به عنوان

پیش‌ساز UMP عمل کرده و UMP نیز به نوبه خود پیش‌ساز CMP و dTMP محسوب می‌شود، که این ترتیب

سلسله‌مراتبی اهمیت ویژه‌ای در تنظیم متابولیسم سلولی دارد.

مراحل بیوسنتز UMP

تولید کربامیل فسفات

۱ آنزیم **کاربامیل فسفات سنتتاز II** (CPS-II) در **سیتوزول**، کربامیل فسفات را با استفاده از **گلوتامین** به عنوان منبع یون آمونیوم تولید می کند. این آنزیم توسط PRPP و ATP فعال شده و توسط UTP مهار می شود.

ترکیب با آسپاراتات

۲ کربامیل فسفات با اسید آسپارتیک ترکیب شده و محصول حاصل پس از دهیدراسیون و اکسیداسیون (از دست دادن هیدروژن)، به **اسید اوروتیک** تبدیل می شود.

تشکیل UMP

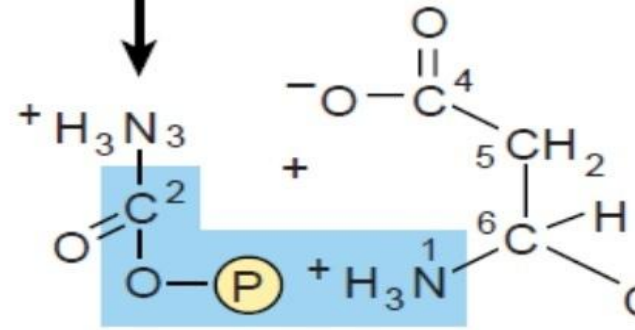
۳ اسید اوروتیک با PRPP ترکیب شده و پس از واکنش دکربوکسیلاسیون، اوریدین-۵-مونوفسفات (UMP) به عنوان اولین نوکلئوتید کامل پیریمیدین دار تولید می شود.

نکته مهم: آنزیم کربامیل فسفات سنتتاز I (CPS-I) که در چرخه اوره نقش دارد، در میتوکندری قرار داشته و از یون آمونیوم مستقیم استفاده کرده و توسط N-استیل گلوتامات فعال می شود.

CO₂ + گلوٹامین + ATP

کاربامویل فسفات سنتاز II

1



کاربامویل فسفات

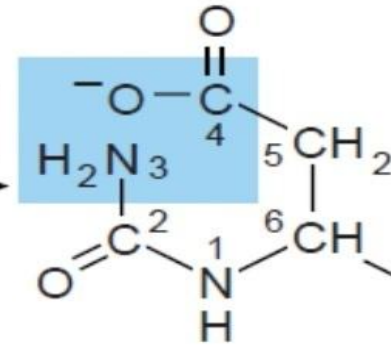
آسپاراتات

Carbamoylphosphate (CAP)

آسپاراتات ترانس کربومیلاز

2

P_i

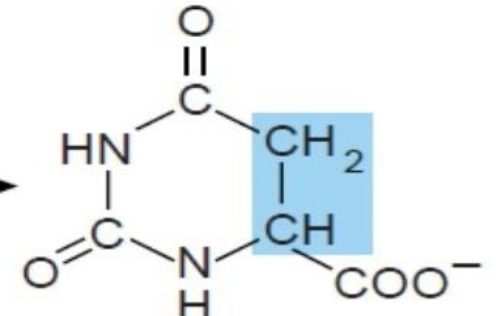


Carbamoylaspartic acid (CAA)

دھیدرواوروتا

3

H₂O



Dihydroorotic acid (DHOA)

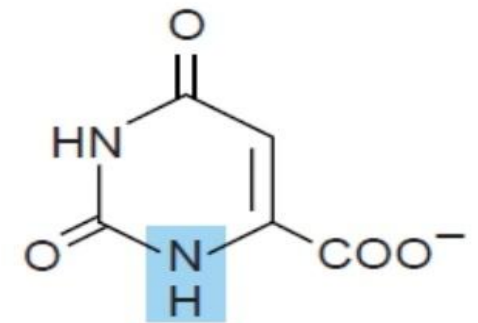
NAD⁺

دھیدرواوروتا دھیدروژناز

NADH + H⁺

میتوکنڈری

4



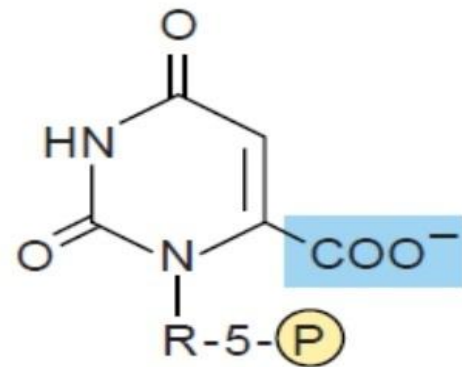
Orotic acid (OA)

PP_i

5

PRPP

اوروتا فسفوریبوزیل ترانسفراز

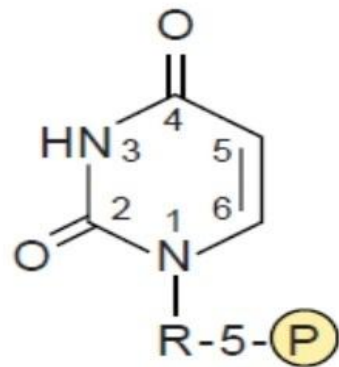


OMP

CO₂

6

اوروتیدیلک اسید دکربوکسیلاز



UMP

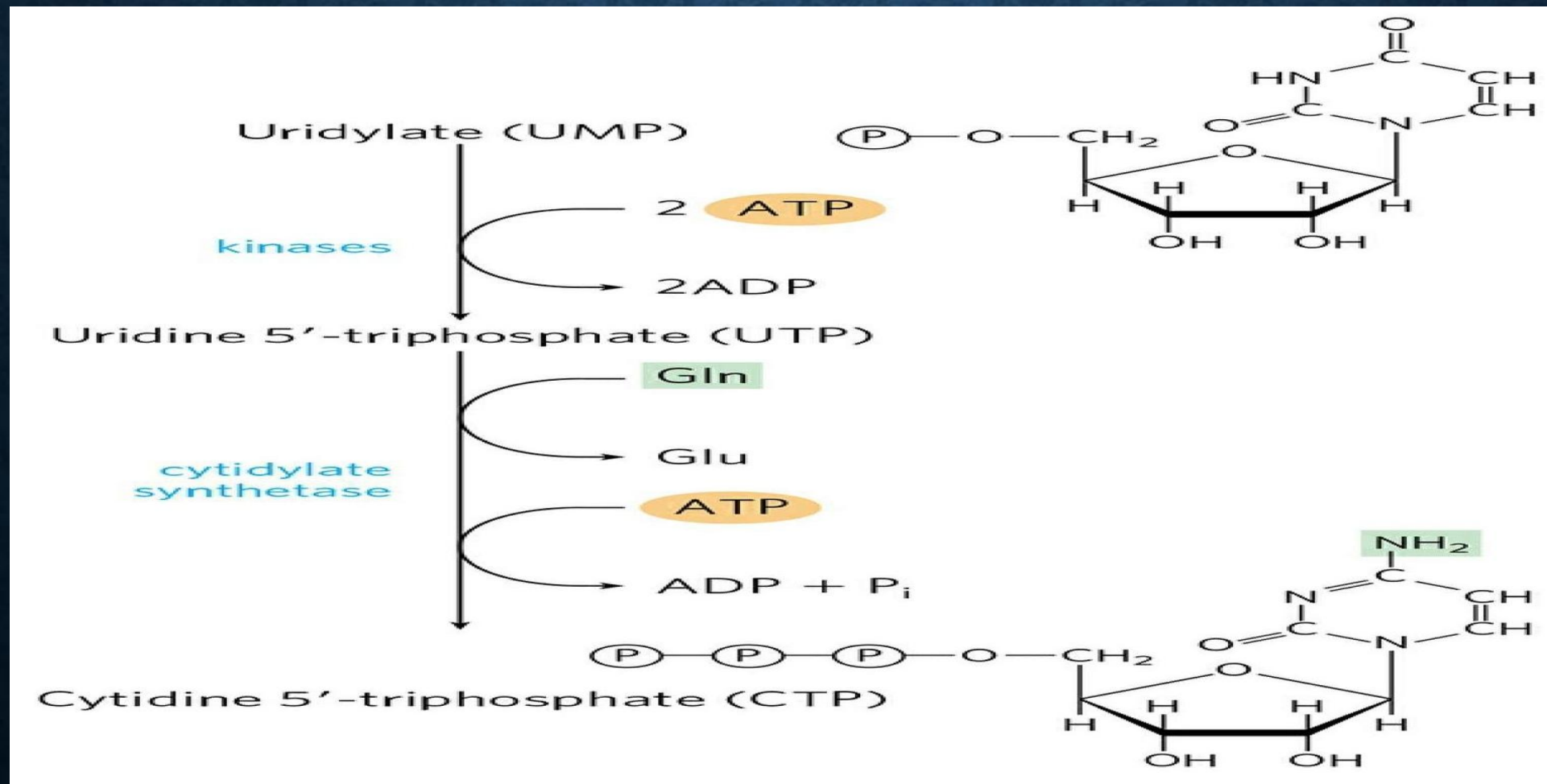
بیوسنتز UMP

بیوسنتز CTP

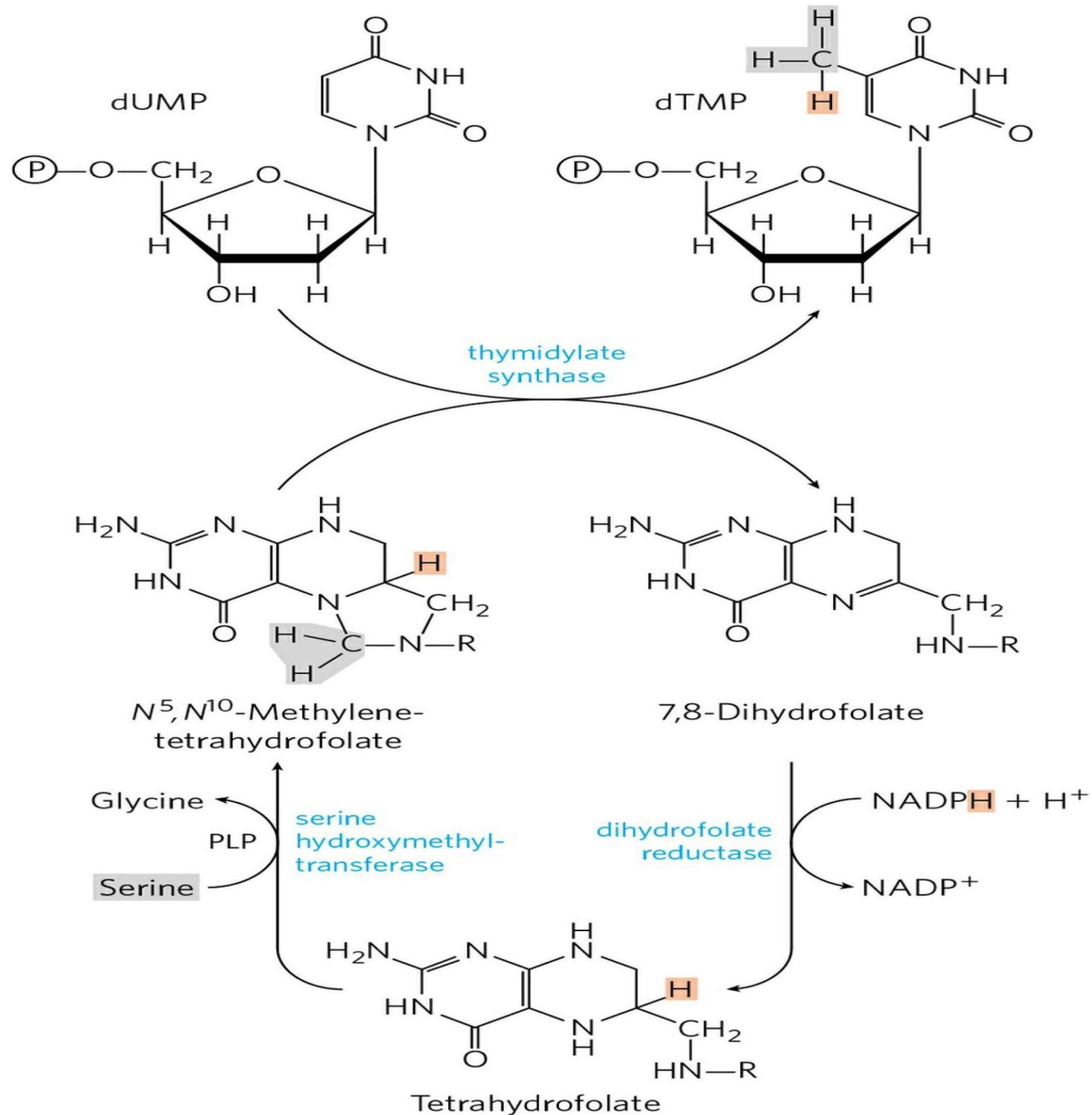
تولید CTP از UMP

بدن قادر به تبدیل مستقیم UMP به CMP نیست، بنابراین این فرآیند در سطح نوکلئوزید-تری فسفات انجام می‌شود. UTP با دریافت یک گروه آمین از گلوتامین، به CTP تبدیل می‌شود که سپس می‌تواند به CMP و CDP تبدیل شود.

این مسیر نشان‌دهنده پیچیدگی شبکه متابولیک نوکلئوتیدها است که در آن تبدیلات در سطوح مختلف فسفوریلاسیون صورت می‌گیرد.



بیوسنتز dTMP از dUMP



دئوکسی یوریدین-۵-مونوفسفات (dUMP) تحت تأثیر آنزیم **تیمیدیلات سنتاز**، یک **گروه متیل دریافت** کرده و به دئوکسی تیمیدین-۵-مونوفسفات (dTMP) تبدیل می شود.

بازدارنده های این آنزیم مانند **فلورواوراسیل** در شیمی درمانی سرطان کاربرد دارند.

همچنین داروی **متوترکسات** با مهار آنزیم دی هیدرو فولات **ردوکتاز**، به صورت غیرمستقیم این واکنش را مهار می کند.

تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار

■ مهار پس نورد توسط UMP

در پستانداران، **غلظت بالای UMP** باعث **مهار آنزیم کربامیل فسفات سنتتاز II** (CPS-II) می شود. این مکانیسم مهار پس نورد (feedback inhibition) از تولید بیش از حد نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار جلوگیری کرده و تعادل متابولیک سلول را حفظ می کند.

■ تنظیم توسط CTP

غلظت بالای CTP نیز آنزیم **آسپارات ترانس کربامیلاز** را **تا حدی مهار** می کند. این نوع تنظیم **در باکتری ها اهمیت بیشتری** داشته و نشان دهنده تفاوت های تکاملی در مکانیسم های کنترلی بین پروکاریوت ها و یوکاریوت ها است.

این سیستم های تنظیمی اطمینان حاصل می کنند که سلول منابع انرژی خود را به طور بهینه مصرف کرده و از تولید بیش از حد یا کمبود نوکلئوتیدها جلوگیری شود. تعادل دقیق این فرآیندها برای حفظ سلامت سلولی و عملکرد صحیح فرآیندهای تکثیر DNA و سنتز RNA ضروری است.

بیوسنتز دئوکسی ریبونوکلئوتیدها

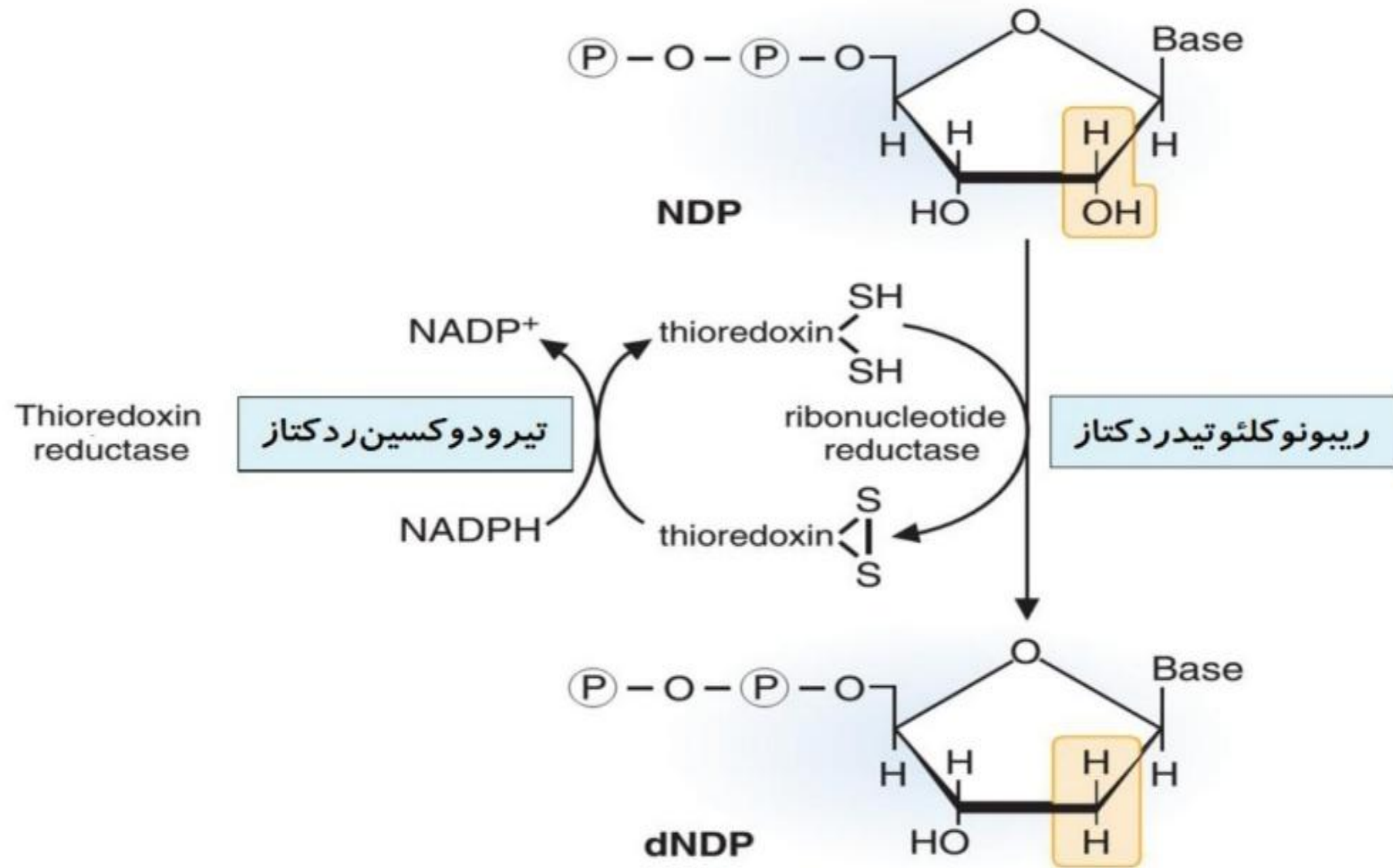
دئوکسی ریبونوکلئوتیدها که اجزای اساسی DNA محسوب می شوند، به طور مستقیم **از احیای ریبونوکلئوتیدها** تولید می شوند. این فرآیند حیاتی **در سطح مولکولی نوکلئوزید-دی فسفات (NDP)** انجام می پذیرد و نقش کلیدی در تأمین مواد خام مورد نیاز برای تکثیر DNA دارد.

آنزیم ریبونوکلئوتید ردوکتاز مسئول کاتالیز این واکنش احیا است. این آنزیم یکی از مهم ترین آنزیم های متابولیسم نوکلئوتیدی محسوب شده و فعالیت آن به دقت تنظیم می شود.

NADPH به عنوان منبع الکترون و قدرت احیا کننده در این واکنش عمل می کند. مصرف NADPH نشان دهنده هزینه انرژی بالای این فرآیند است.

پروتئین **تیوردوکسین** نقش کلیدی در انتقال الکترون و حفظ وضعیت احیای آنزیم دارد. این پروتئین کوچک برای عملکرد صحیح ریبونوکلئوتید ردوکتاز ضروری است.

د اُکسی ریبونوکلئوزیددی فسفات (dNDP) $\xrightarrow{\text{ریبونوکلئوتید ردکتاز}}$ ریبونوکلئوزیددی فسفات (NDP)



بیوسنتز د اُکسی ریبونوکلئوتیدها

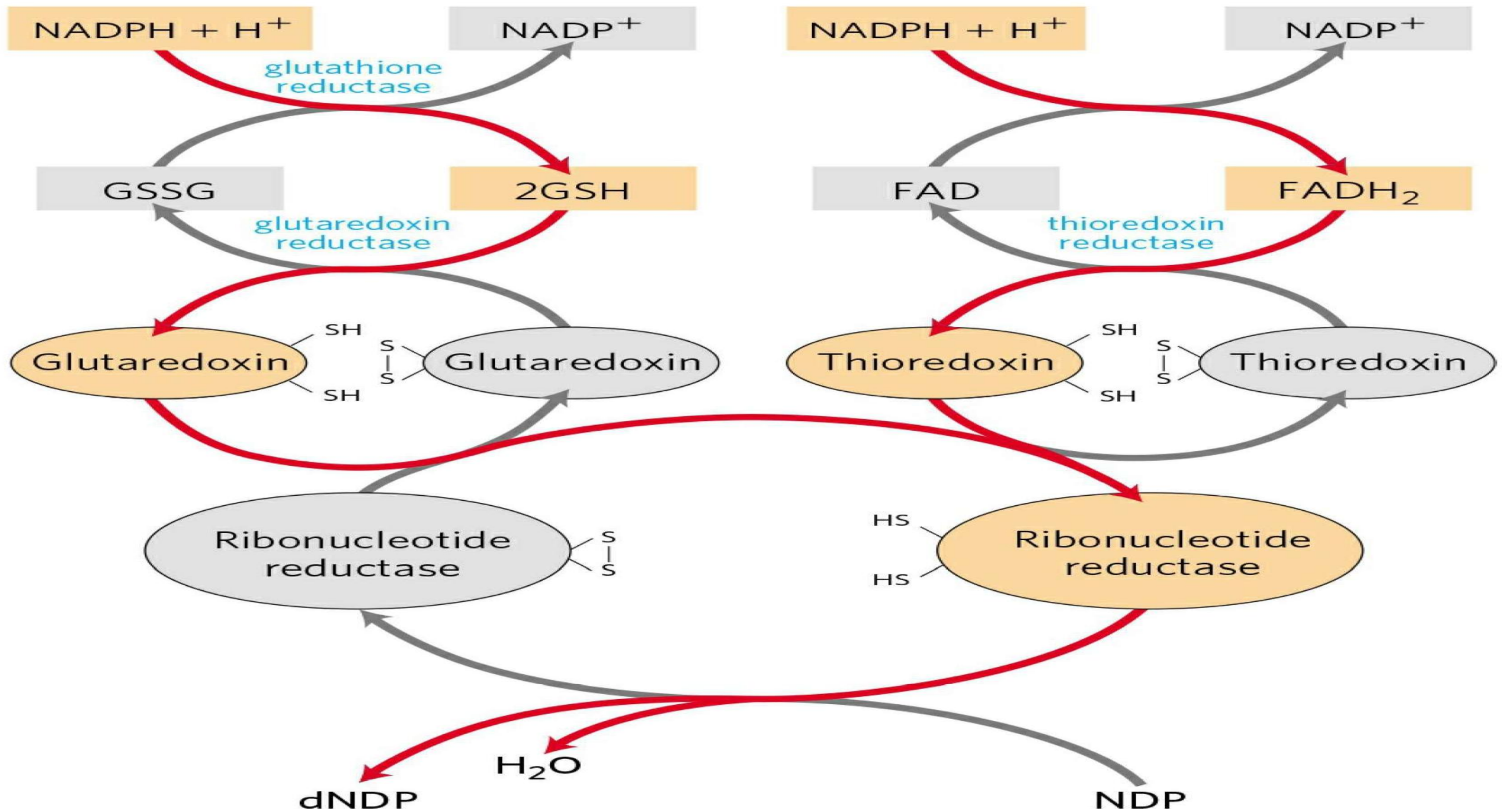


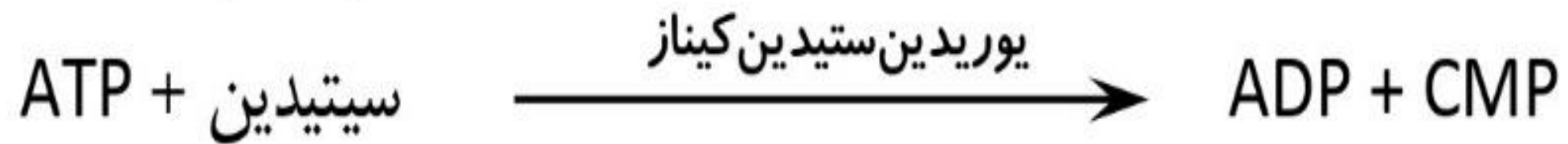
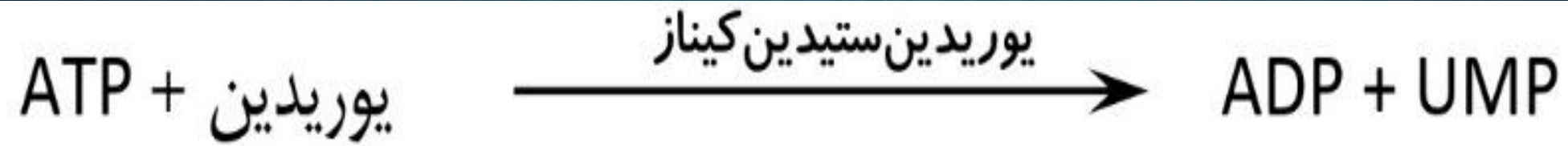
FIGURE 22-41 Reduction of ribonucleotides to deoxyribonucleotides by ribonucleotide reductase. Electrons are transmitted (red arrows) to the

بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار از راه بازیابی

مسیر بازیابی نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار، مانند مسیر بازیابی نوکلئوتیدهای پورین دار، از نظر انرژی **بسیار مقرون به صرفه** است. این مسیر امکان استفاده مجدد از نوکلئوزیدها و بازهای آلی موجود در سلول را فراهم می کند و از هدر رفتن منابع انرژی جلوگیری می نماید.

در انسان، بیشتر از نوکلئوزیدها برای بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار از راه بازیابی استفاده می شود. این فرآیند شامل فسفوریلاسیون مستقیم نوکلئوزیدها **توسط کینازهای اختصاصی** است که انرژی کمتری نسبت به بیوسنتز از نو مصرف می کند.

بازهای آلی نیز تا حدی مورد استفاده قرار می گیرند، اگرچه این مسیر کمتر از استفاده از نوکلئوزیدها رایج است. این تنوع در مسیرهای بازیابی انعطاف پذیری متابولیک سلول را افزایش می دهد.



کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار

کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار فرآیندی منظم و کنترل شده است که **عمدتاً در کبد** رخ می دهد. برخلاف کاتابولیسم پورین ها که محصولات نامحلولی مانند اسید اوریک تولید می کند، **محصولات نهایی کاتابولیسم پیریمیدین ها کاملاً محلول** بوده و به راحتی از طریق ادرار دفع می شوند.

تجزیه اولیه

نوکلئوتید ابتدا به نوکلئوزید تبدیل شده و سپس نوکلئوزید به باز آلی و قند (ریبوز یا دئوکسی ریبوز) تقسیم می شود.

۱

۲

۳

کاتابولیسم تیمین

باز تیمین در نهایت به CO_2 ، آمونیاک و بتا-آمینوایزوبوتیرات تبدیل می شود که این محصولات قابل استفاده مجدد در متابولیسم هستند.

کاتابولیسم سیتیدین

باز سیتیدین آمونیاک خود را از دست داده و به یوراسیل تبدیل می شود. یوراسیل طی چند مرحله به آمونیاک، CO_2 و بتا-آلانین تجزیه می شود.

بتا-آلانین حاصل از کاتابولیسم یوراسیل می تواند در بدن به استیل-کوآ تبدیل شده و وارد چرخه کربس شود.

بتا-آمینوایزوبوتیرات حاصل از تیمین نیز می تواند به سوکسینیل-کوآ تبدیل شده و در تولید انرژی مشارکت کند.

اختلالات متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار

بیماری اوروتیک اسیدوری یکی از محدود اختلالات شناخته شده ارثی در متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار است که به علت کمبود آنزیم‌های اوروتات-فسفوریبوزیل ترانسفراز و OMP دکربوکسیلاز در مسیر بیوسنتز ایجاد می‌شود. بیماران مبتلا به این اختلال دچار کم‌خونی شدید و اختلالات رشد می‌شوند که نشان‌دهنده اهمیت حیاتی این نوکلئوتیدها در فرآیندهای سلولی است.

درک عمیق متابولیسم نوکلئوتیدهای پیریمیدین دار نه تنها برای فهم فرآیندهای بنیادی زیستی ضروری است، بلکه پایه‌ای محکم برای توسعه درمان‌های هدفمند سرطان و سایر بیماری‌های متابولیک فراهم می‌کند.

این سیستم پیچیده متابولیک با مسیرهای بیوسنتز از نو و بازیابی، مکانیسم‌های تنظیمی دقیق، و فرآیندهای کاتابولیسم کنترل شده، نمونه‌ای بارز از هماهنگی و کارایی شبکه‌های بیوشیمیایی سلولی محسوب می‌شود که برای حفظ حیات و عملکرد صحیح موجودات زنده ضروری است.

شاد و پیروز باشید...