متابولیسم نوکلئوتیدها

مقدمه

نوکلئوتیدها مولکول‌های آلی هستند که از یک نوکلئوزید و یک یا چند گروه فسفات تشکیل شده‌اند. آن‌ها واحدهای سازنده اسیدهای نوکلئیک یعنی DNA و RNA هستند که برای تمامی موجودات زنده ضروری‌اند. نوکلئوتیدها علاوه بر دریافت از رژیم غذایی، در کبد نیز سنتز می‌شوند .

هر نوکلئوتید از سه جزء تشکیل شده است:

۱. باز نیتروژنی
۲. قند پنج‌کربنه (ریبوز یا دزوکسی‌ریبوز)
۳. یک تا سه گروه فسفات

بازهای نیتروژنی DNA شامل آدنین، گوانین، سیتوزین و تیمین هستند؛ در RNA به جای تیمین از یوراسیل استفاده می‌شود. نوکلئوتیدها یا از مسیر بازیافت (Salvage) بازسازی می‌شوند یا به صورت دِنوو (De novo) سنتز می‌گردند .

مسیر بازیافت نوکلئوتیدها(Salvage Pathway)

در این مسیر، بازها و نوکلئوزیدهای حاصل از تجزیه DNA و RNA مجدداً برای ساخت نوکلئوتیدها استفاده می‌شوند. این مسیر در بافت‌هایی که توانایی سنتز دِنوو ندارند اهمیت ویژه‌ای دارد.

بازیافت پورین‌ها

آنزیم‌های فسفوریبوزیل‌ترانسفراز، مولکول PRPP را به بازهای پورینی متصل کرده و نوکلئوتیدهای مونوفسفات تولید می‌کنند.

آنزیم‌های اصلی:

۱. آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز
۲. هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز

کمبود HGPRT و سندرم لش-نیهان

علائم اصلی:

۱. اختلالات عصبی
۲. نقص شناختی
۳. رفتارهای غیرطبیعی و خودآزاری
٤. افزایش تولید اسیداوریک (هیپراوریسمی)

بیشتر بیماران مرد هستند و ممکن است دچار تأخیر در رشد و بلوغ شوند .

سنتز دِنوو پورین‌ها

سنتز پورین‌ها با تشکیل PRPP از ریبوز-۵-فسفات آغاز می‌شود که محصول مسیر پنتوز فسفات است .

منابع اتمی مورد نیاز برای ساخت حلقه پورین

۱. گلایسین
۲. گلوتامین
۳. آسپارتات
٤. بی‌کربنات (CO_2)
۵. -Nفرمیل تتراهیدروفولات (THF)

محصول واسطه مهم این مسیر: IMP (**اینوزین مونوفسفات**)

سپس:

۱. IMP → AMP
۲. IMP → GMP

در دو مسیر جداگانه دو مرحله‌ای انجام میشوند.

سنتز دِنوو پیریمیدین‌ها

سنتز UTP و CTP در سیتوپلاسم انجام می‌شود .

مراحل اصلی:

گلوتامین + بی‌کربنات
↓
کاربامویل فسفات
↓
کاربامویل آسپارتات
↓
دی‌هیدرواروتات
↓
اوروتات
↓
OMP
↓
UMP
↓
UTP
↓
CTP

در مرحله نهایی، گلوتامین دهنده گروه آمینی برای تبدیل UTP به CTP است .

تجزیه نوکلئوتیدها

تجزیه پیریمیدین‌ها

حلقه‌های پیریمیدینی به طور کامل به:

۱. CO_2

۲. NH_3

تجزیه می‌شوند .

تجزیه پورین‌ها

پورین‌ها به طور کامل تجزیه نمی‌شوند و در نهایت به اسیداوریک تبدیل می‌گردند .

مسیر گوانین

اسیداوریک ←گزانتین ←گوانین ←GMP

مسیر آدنین

اسیداوریک ← گزانتین ←هیپوگزانتین ←IMP ←AMP

اسید اوریک (Uric Acid)

اسیداوریک محصول نهایی متابولیسم پورین در انسان است. حلالیت آن در آب کم بوده و همین ویژگی در ایجاد نقرس نقش مهمی دارد .

آنزیم گزانتین اکسیداز

این آنزیم تبدیل‌های زیر را کاتالیز می‌کند:

هیپوگزانتین ←گزانتین ←اسیداوریک

مرکز فعال آن حاوی مولیبدن است .

اهمیت بالینی اسید اوریک

محدوده طبیعی در خون

مردان:
3.4–7.2 mg/dL

زنان:
2.4–6.1 mg/dL

هیپراوریسمی (Hyperuricemia)

علل افزایش اسیداوریک:

۱. مصرف زیاد پورین غذایی
۲. مصرف زیاد فروکتوز و قند
۳. کاهش دفع کلیوی
٤. روزه‌داری یا کاهش وزن سریع
٥. داروهایی مانند دیورتیک‌های تیازیدی

بیماری‌های مرتبط:

۱. سندرم لش-نیهان
۲. بیماری‌های قلبی-عروقی
۳. دیابت نوع ۲
٤. سنگ کلیه

نقرس (Gout)

رسوب کریستال‌های سوزنی‌شکل اسیداوریک در مفاصل باعث درد و التهاب شدید می‌شود .

درمان نقرس

داروی اصلی: **آلوپورینول (Allopurinol)**

این دارو آنالوگ هیپوگزانتین بوده و با مهار آنزیم گزانتین اکسیداز موجب کاهش تولید اسیداوریک می‌شود .

هیپواوریسمی (Hypouricemia)

علل کاهش اسیداوریک:

۱. کمبود روی در رژیم غذایی
۲. مصرف داروی Sevelamer در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه

مولتیپل اسکلروزیس (MS) و اسیداوریک

مطالعات نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) دارای سطوح سرمی اسیداوریک پایین‌تری نسبت به افراد سالم هستند؛ بنابراین اسیداوریک ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در این بیماری مطرح باشد.