

318305 Biochemistry

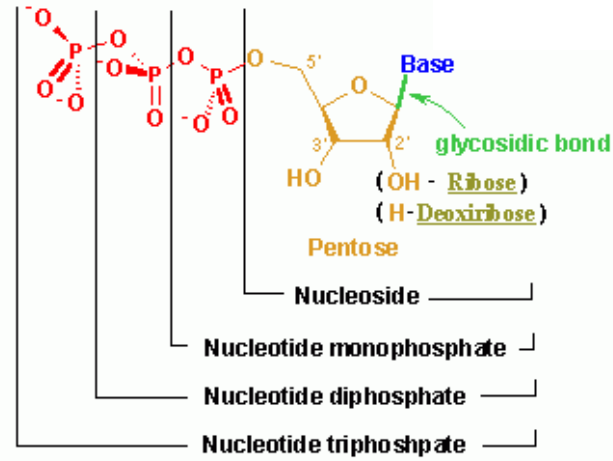
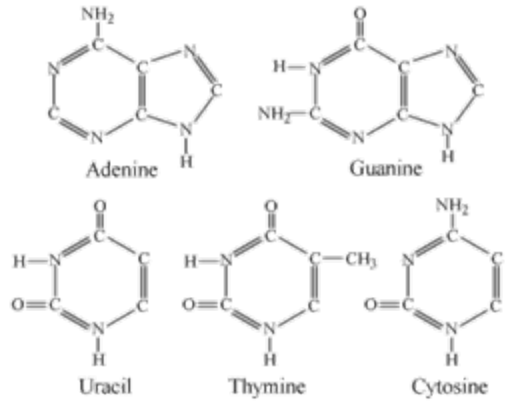
Nucleic acids metabolism

Dept. Of Biochemistry, Fac. Of Science, KKU. Tel:043-342911

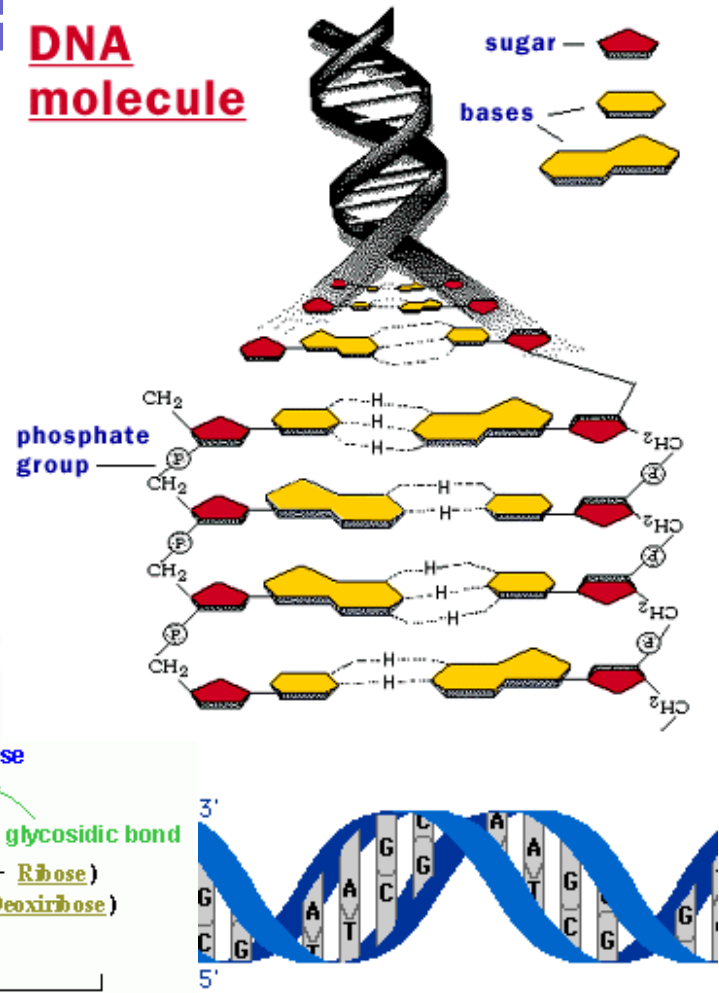
Somporn Katekaew, Ph.D.

E-mail:somkat@kku.ac.th

<http://www.champa.kku.ac.th/biochem>



DNA molecule



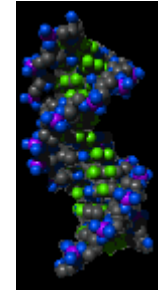
วัตถุประสงค์

เพื่อให้นักศึกษาเข้าใจในหัวข้อต่อไปนี้

- ความแตกต่างของกรดนิวคลีอิก นิวคลีโอไทด์ และนิวคลีโอไซด์
- กระบวนการย่อยกรดนิวคลีอิกในระบบทางเดินอาหาร
- กระบวนการสลาย Nitrogenous bases (Purines, Pyrimidines)
- กระบวนการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์
- ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของนิวคลีโอไทด์

เมแทบอลิซึมของกรดนิวคลีอิก (Nucleic Acid Metabolism)

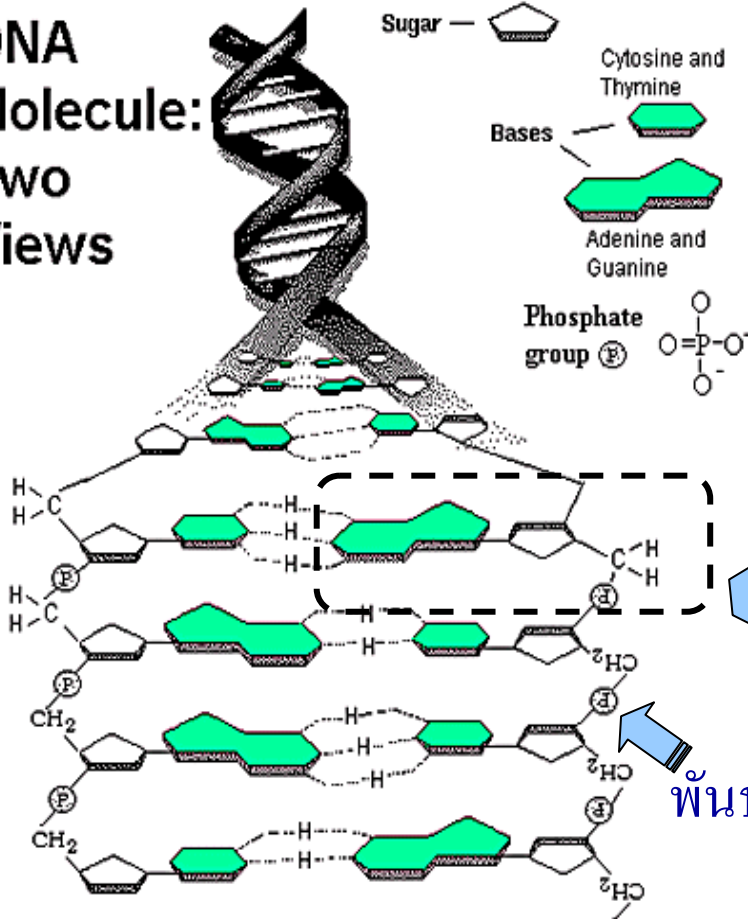
- กรดนิวคลีอิก นิวคลีโอไทด์ นิวคลีโอไซด์
- การย่อยกรดนิวคลีอิกในระบบทางเดินอาหาร
- กระบวนการสลายนิวคลีโอไทด์ (Nucleotide Catabolism)
 - กระบวนการสลาย Purine Bases
 - กระบวนการสลาย Pyrimidine Bases
- กระบวนการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ (Nucleotide Anabolism)
- ความผิดปกติเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของกรดนิวคลีอิก



กรดนิวคลีอิก (Nucleic acid): DNA (deoxyribonucleic acid) RNA (ribonucleic acid)



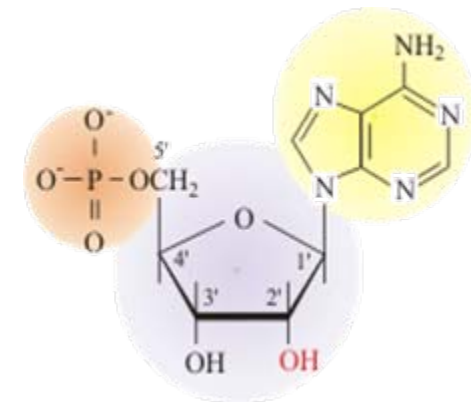
DNA Molecule: Two Views



เป็นโพลิเมอร์ของนิวคลีโอไทด์ซึ่งเรียงตัวเชื่อมกันด้วยพันธะฟอสโฟไดเอสเตอร์ พบในนิวเคลียส (Nucleus) ของเซลล์ มีสมบัติเป็นกรด มีประจุลบที่ pH เป็นกลาง

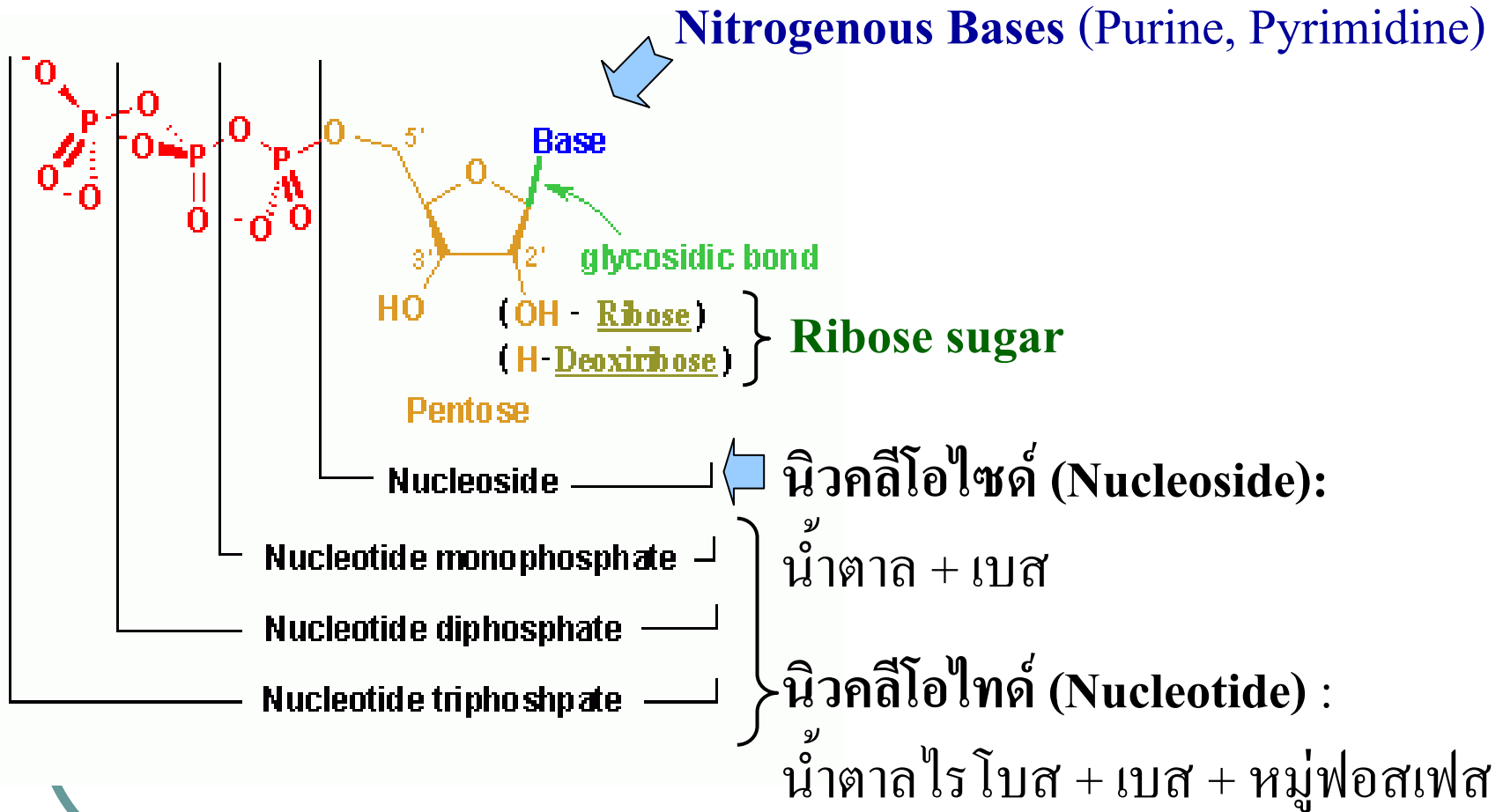
หนึ่งหน่วยนิวคลีโอไทด์

พันธะฟอสโฟไดเอสเตอร์

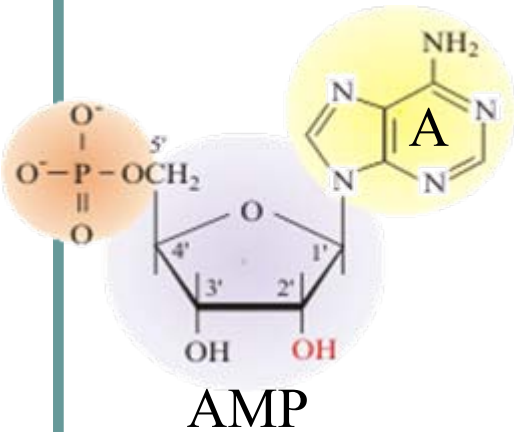


นิวคลีโอไทด์ (Nucleotide)

นิวคลีโอไทด์ (Nucleotide) และนิวคลีโอไซด์ (Nucleoside)

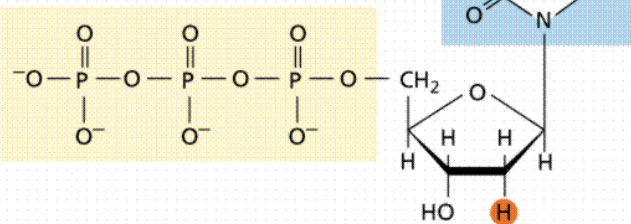


การเรียกชื่อนิวคลีโอไทด์และนิวคลีโอไซด์



เบส (Nitrogenous Bases)			Nucleoside	Nucleotide*
สัญลักษณ์	ชื่อไทย	ชื่ออังกฤษ		
A	อะดีนีน	Adenine	อะดีโนซีน	อะดีโนซีนโมโนฟอสเฟส (AMP, ADP, ATP)
G	กัวนีน	Guanine	กัวโนซีน	กัวโนซีน...ฟอสเฟส
T	ไทมีน	Thymine	ไทมิดีน	ไทมิดีน...ฟอสเฟส
C	ไซโตซีน	Cytosine	ไซติดีน	ไซติดีน...ฟอสเฟส
U	ยูราซิล	Uracil	ยูริดีน	ยูริดีน...ฟอสเฟส

Deoxy-CTP (deoxycytidine triphosphate)



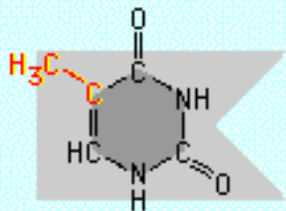
* การเรียกชื่อ Nucleotide จะเรียกชื่อ Nucleoside ก่อนแล้วตามด้วยจำนวนหมู่ฟอสเฟสของมัน เป็น mono-, di- หรือ tri- เป็นต้น

Nitrogenous Bases (Purine, Pyrimidine)



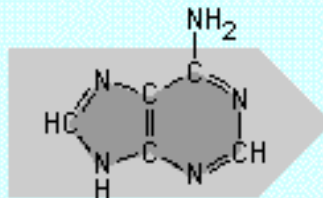
DNA

Pyrimidines

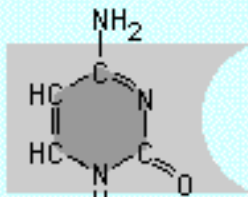


Thymine (T)

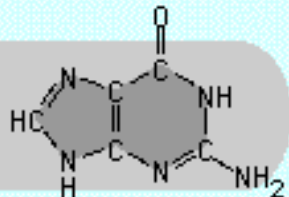
Purines



Adenine (A)

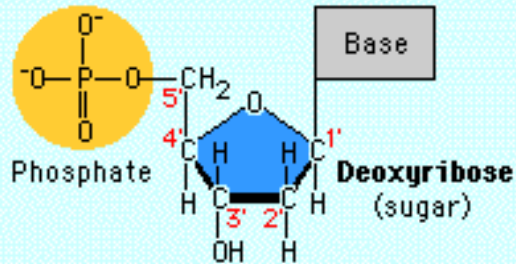


Cytosine (C)



Guanine (G)

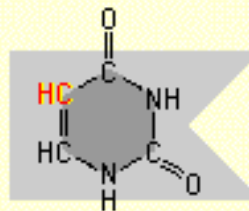
DNA bases



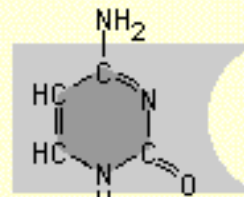
DNA nucleotide

RNA

Pyrimidines

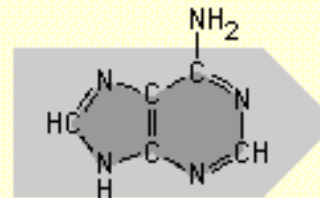


Uracil (U)

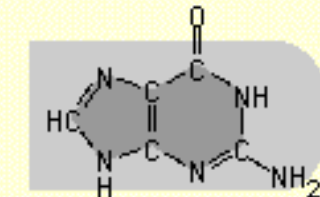


Cytosine (C)

Purines

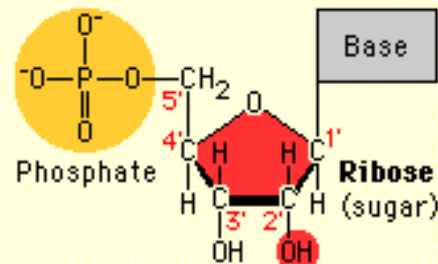


Adenine (A)

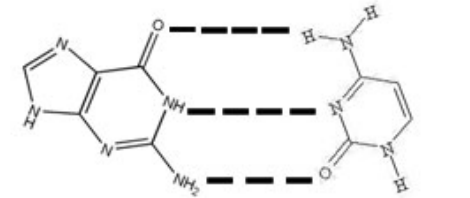


Guanine (G)

RNA bases

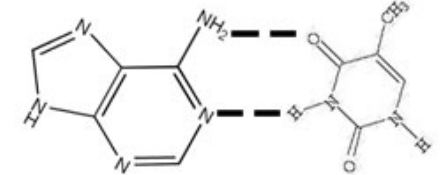


RNA nucleotide



Guanine

Cytosine

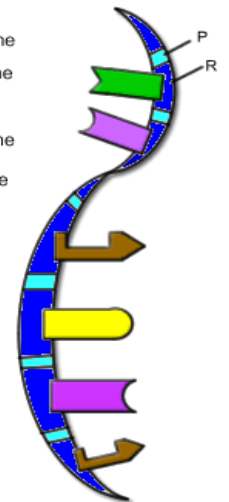


Adenine

Thymine

- Adenine
- Guanine
- Uracil
- Cytosine

P= phosphate
R= Ribose



บทบาทหน้าที่และความสำคัญของนิวคลีโอไทด์



เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิก (Nucleic acids) เช่น Ribonucleotide (ATP , GTP ,CTP ,UTP) ใช้สังเคราะห์ RNA และ deoxyribonucleotide (dATP , dGTP ,dCTP , dTTP) ใช้สังเคราะห์ DNA



เป็นตัวพาพลังงาน (Energy carrier) ไปใช้ในกิจกรรมต่างๆ ของเซลล์ เช่น ATP, GTP

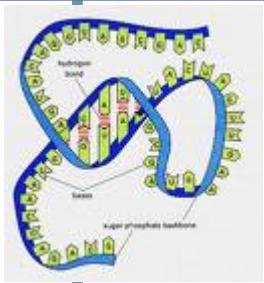


ใช้ในการสังเคราะห์ Coenzyme ต่างๆ เช่น NAD^+ , NADP^+ FAD^+ , Coenzyme A



เป็นตัวควบคุมปฏิกิริยาใน Pathway ต่างในร่างกาย

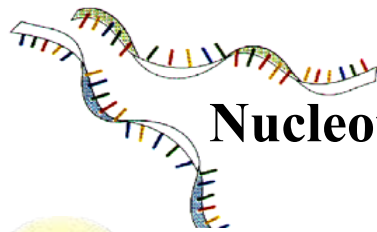
การย่อย Nucleic acids ในระบบทางเดินอาหาร



กรดนิวคลีอิกจากอาหาร (Dietary nucleic acid (DNA, RNA))



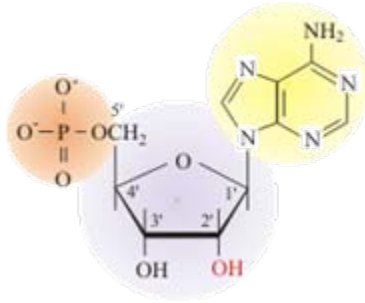
กรดในกระเพาะอาหาร
ลำไส้เล็ก (DNase, RNase จากตับอ่อน)



Nucleotides, Oligo-, Polynucleotide



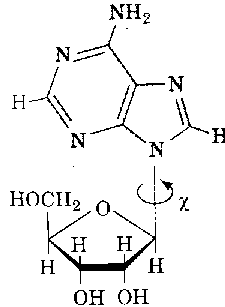
Polynucleotidase (phosphodiesterase)
จากผนังลำไส้เล็กและตับอ่อน



Phosphate + Nucleotide (NMP)



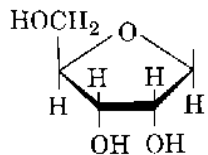
Nucleotidase
จากผนังลำไส้เล็ก



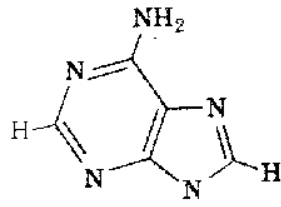
Nucleoside



Nucleosidase



+



Bases + Ribose or deoxyribose

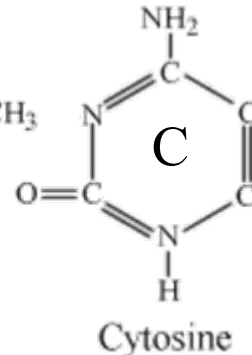
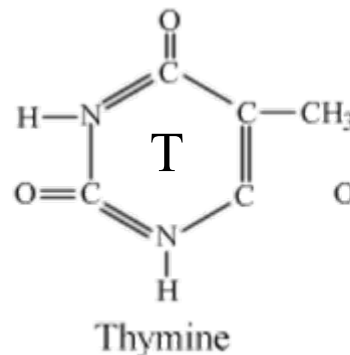
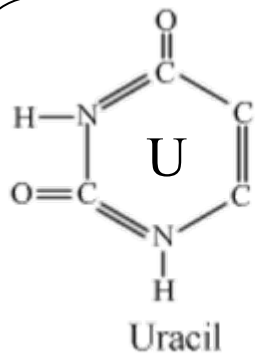
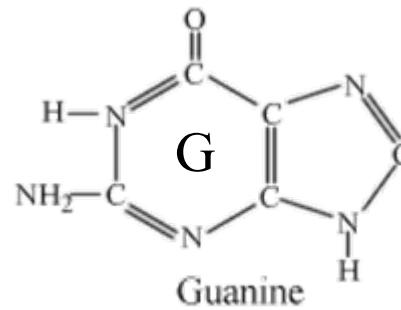
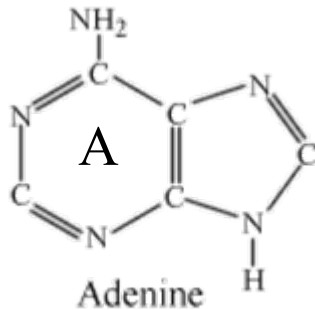
กระบวนการสลาย Nitrogenous Bases

เบสไนโตรเจน(Nitrogenous bases) มี 2 ชนิดคือ

Purine bases ได้แก่ Adenine (A) และ Guanine (G)

Pyrimidine bases ได้แก่ Cytosine (C) ,Uracil (U) และ Thymine (T)

Purine bases



Pyrimidine bases

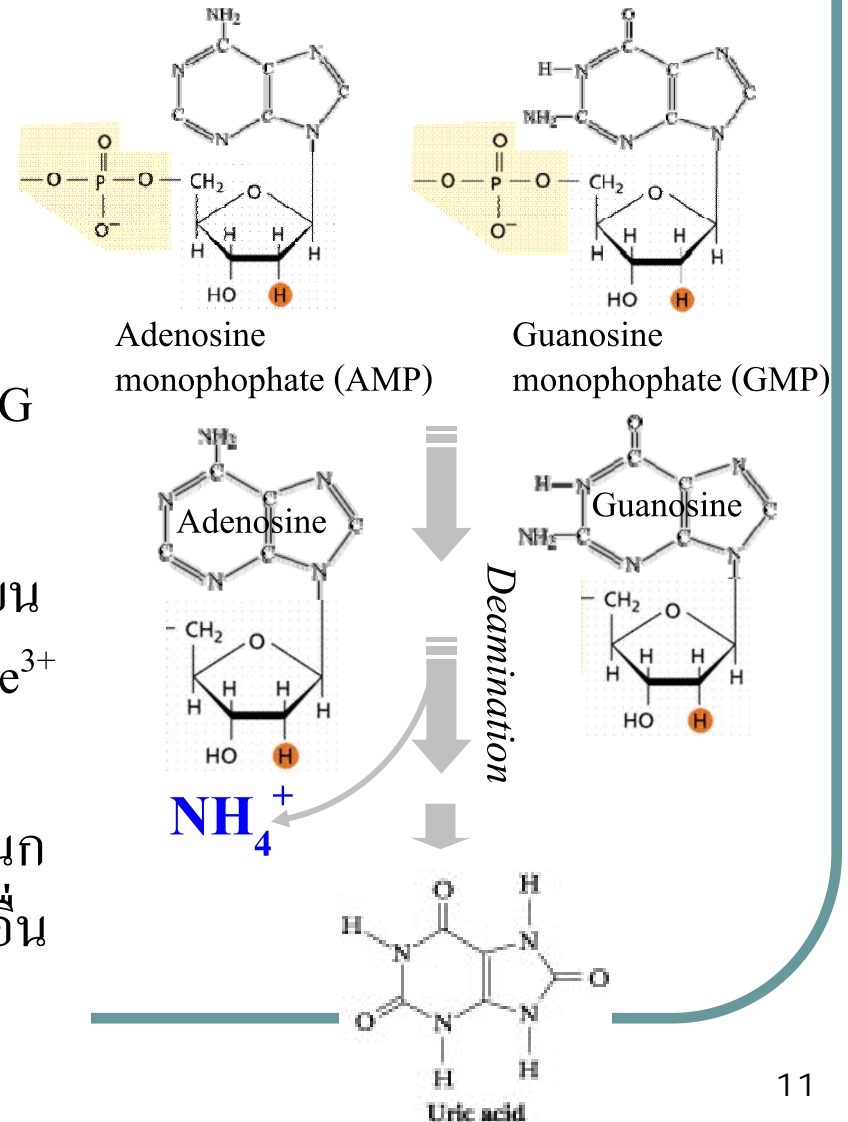
การสลาย Purine bases (Purine Catabolism)

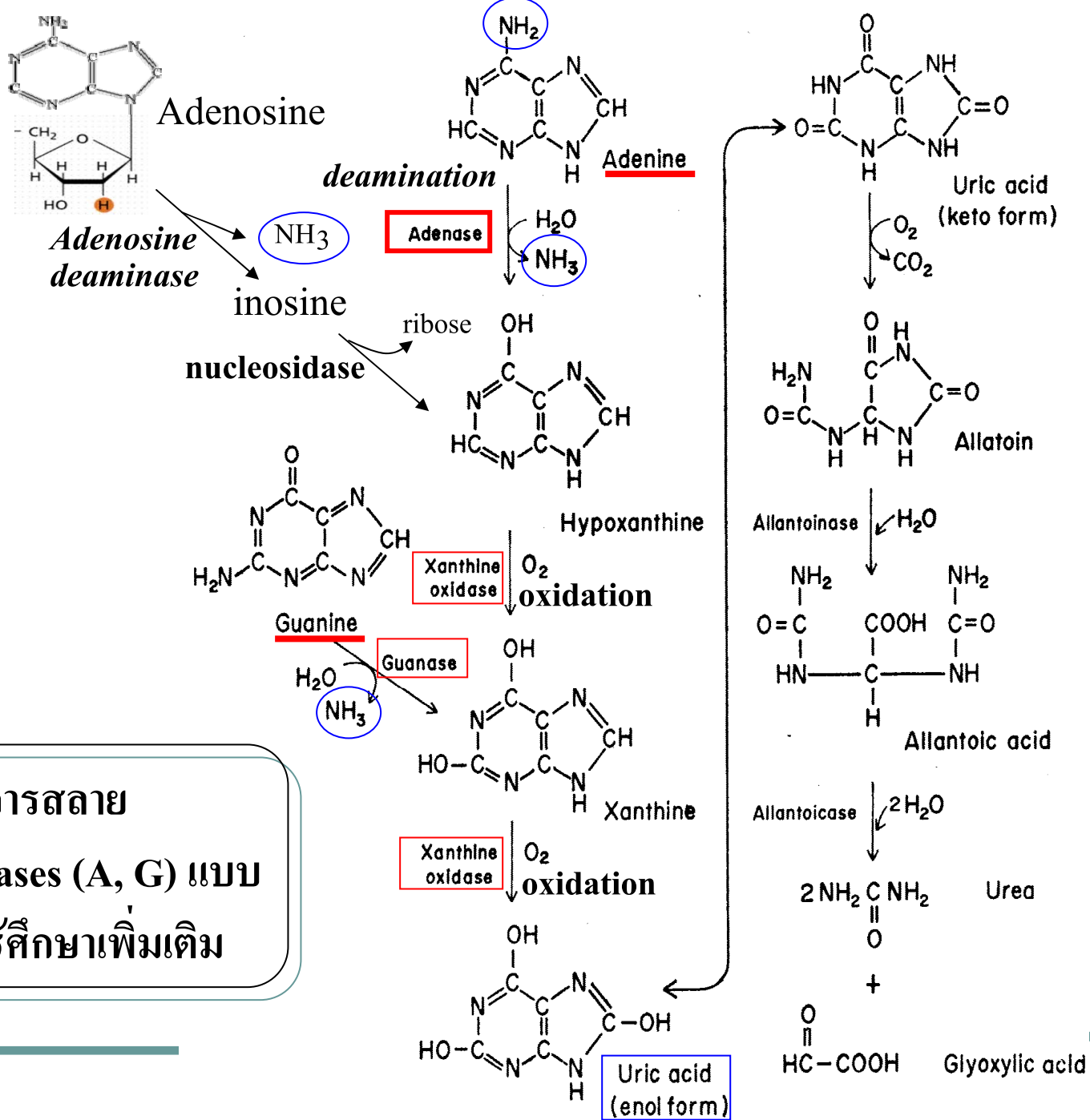
ในสัตว์ (ที่ลำไส้ ตับ ไต ม้าม)

☞ Nucleotidase ย่อย AMP, GMP ได้ Adenosine+Pi และ Guanosine+Pi

☞ ปฏิกิริยา Deamination โดยเอนไซม์ Deaminase กำจัดหมู่ NH_4^+ ออกจาก A, G เกิดเป็น Hypoxanthin และ Xanthine

☞ **Xanthin Oxidase** เร่งปฏิกิริยาการเปลี่ยน Xanthine ไปเป็น **Uric acid** มี FAD^+ , Fe^{3+} , และ Mo^{+6} เป็น Co-factor จากนั้นจะกำจัด Uric acid ออกนอกร่างกาย (คน นก แมลง สัตว์เลื้อยคลาน หรือกำจัดในรูปอื่น ขึ้นกับ ชนิดของสัตว์)



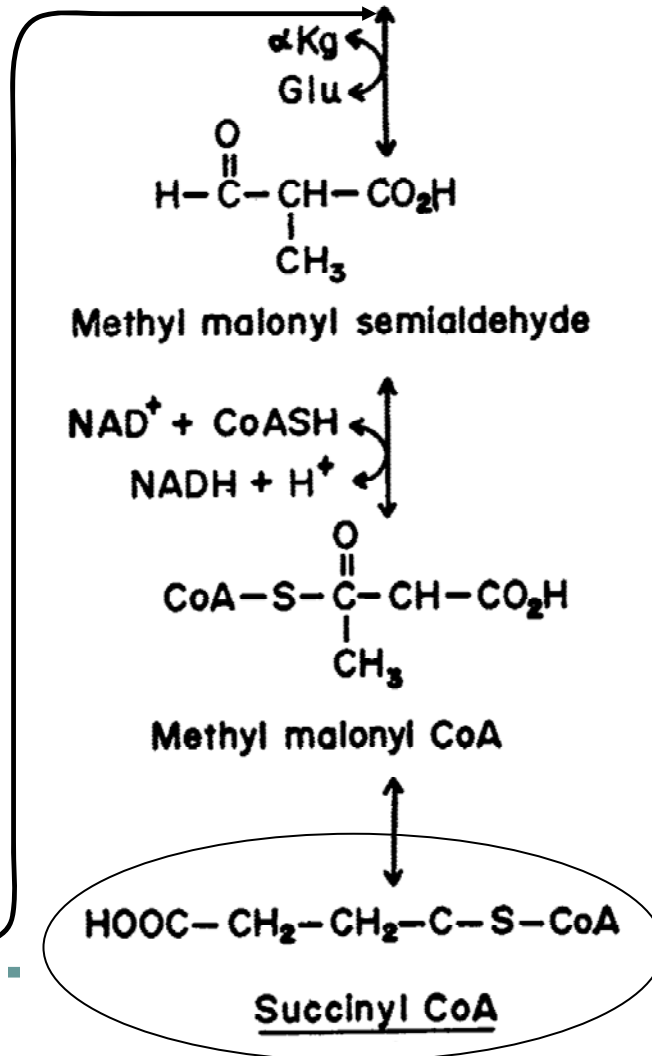
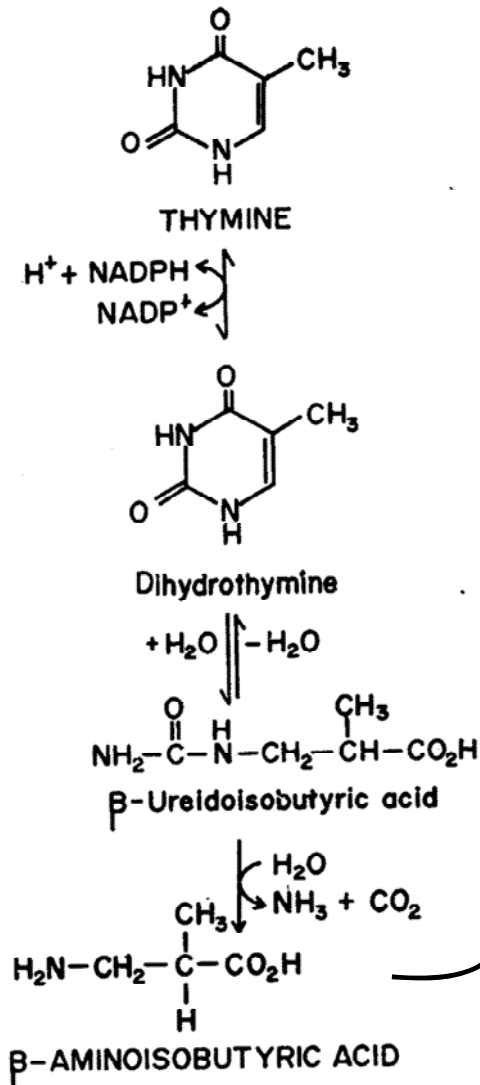


ปฏิกิริยาการสลาย


Purine Bases (A, G) แบบ

ละเอียดใช้ศึกษาเพิ่มเติม


การสลาย Pyrimidine bases (ต่อ..)



สรุป: การสลาย Pyrimidine Bases (C, T, U)

 **Cytosine (C)** : ถูกสลายด้วยปฏิกิริยา **deamination** ได้เป็น NH_3 และ Uracil และถูกรีดิวซ์ต่อกับ **NADPH** ได้เป็น **Dihydrouracil** และสลายต่อได้เป็น **β -alanine** , CO_2 และ NH_3

 **β -alanine** ที่เกิดขึ้นสามารถเปลี่ยนเป็น **Acetyl CoA** และเข้าสู่ **Kreb's cycle** เพื่อสร้างพลังงานต่อไปได้

 **Thymine (T)** : ถูกรีดิวซ์ด้วย **NADPH** ได้เป็น **Dihydrothymine** และในที่สุดจะสลายต่อเป็น **β -aminoisobutyric acid** , CO_2 , NH_3

สรุป: การสลาย Pyrimidine Bases (C, T, U)... ต่อ..



β -aminoisobutyric acid จะขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ยังสามารถเปลี่ยนเป็น Methyl malonyl CoA และ Succinyl CoA เพื่อเข้าสู่วัฏจักรเครบส์ ต่อไป



ส่วน CO_2 , NH_3 อาจรวมตัวกันเป็นยูเรีย โดย **Urea cycle** และขับออกทางปัสสาวะ



ข้อสังเกต : การสลาย Pyrimidine bases จะได้สารที่เป็นแหล่งพลังงานในร่างกาย ซึ่งต่างจาก การสลาย Purine bases

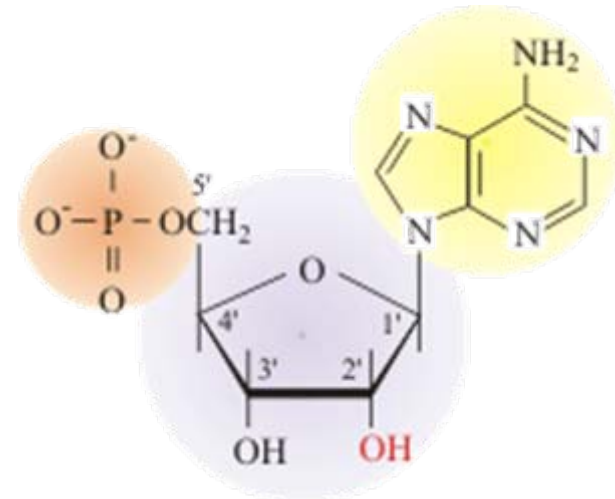
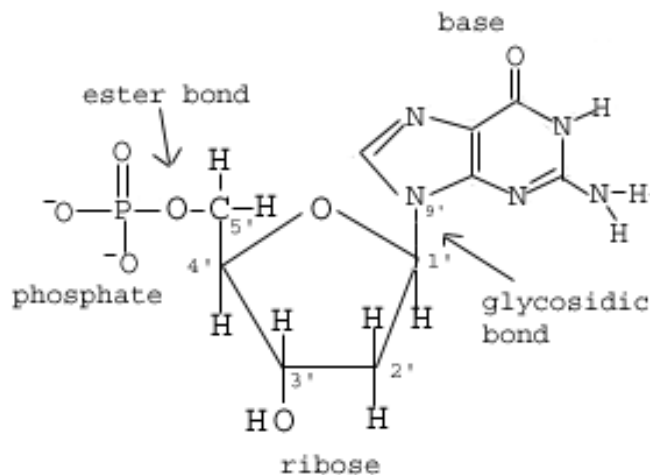
การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ (Nucleotide Anabolism)



Nucleotides มี 2 ชนิดคือ **Ribonucleotide** และ **deoxyribonucleotide** ร่างกายจะสังเคราะห์เฉพาะ Ribonucleotide ส่วน deoxyribonucleotide จะได้จากปฏิกิริยา Reduction ของ Ribonucleotide ภายหลัง



Ribonucleotides มีองค์ประกอบ 3 อย่างคือ **ribose** , **phosphate** , **bases**

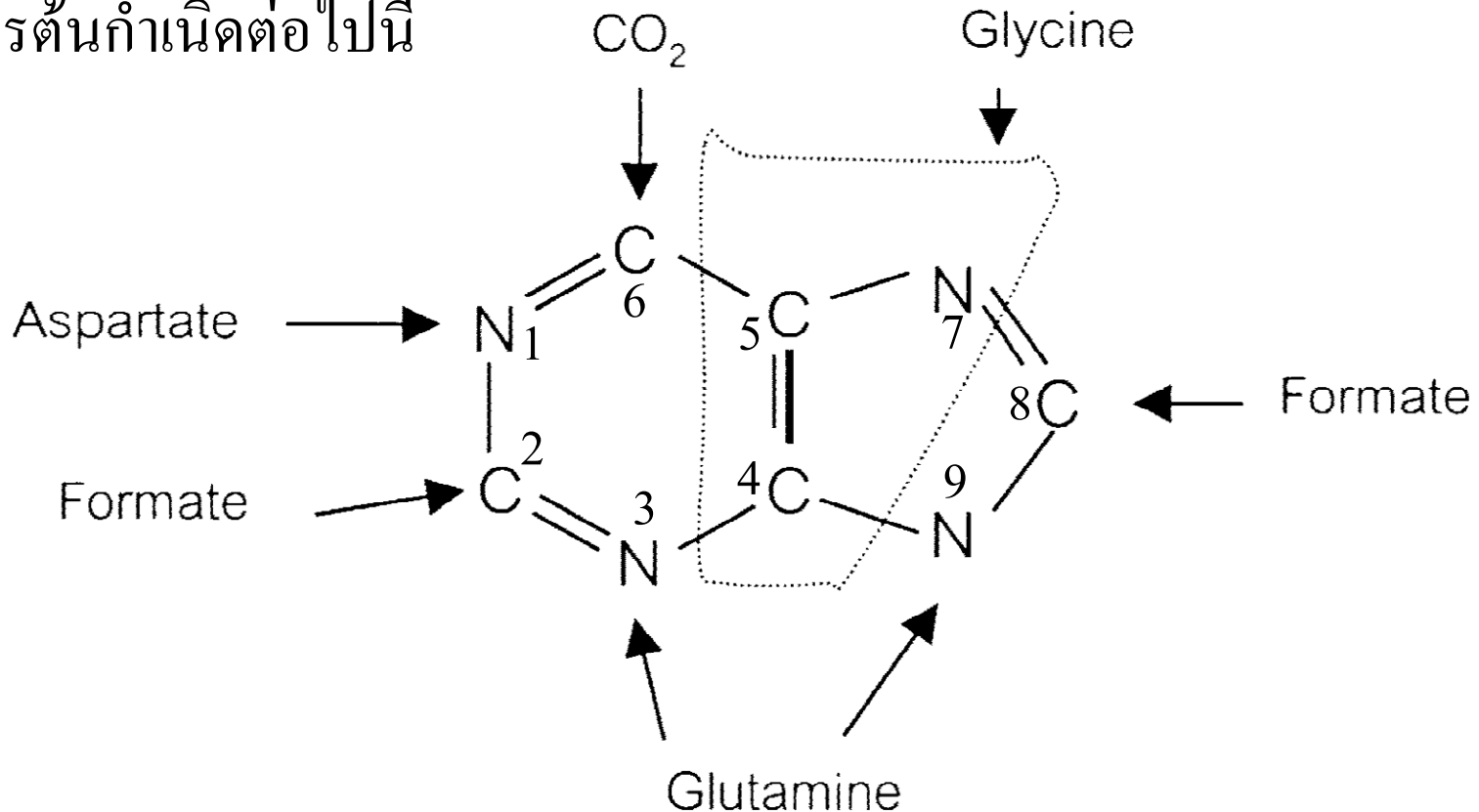


การสังเคราะห์ Nucleotides อาศัย 2 pathways

- 1. วิธีสังเคราะห์หลัก (de novo pathway)** : de novo = from beginning ใช้สารตั้งต้นหลายชนิดในการสังเคราะห์ เช่น Amino acid , Ribose-5-phosphate , Carbondioxide ประกอบด้วยปฏิกิริยาหลายขั้นตอน
- 2. วิธีสังเคราะห์แบบประหยัด (Salvage pathway)** : การนำเบสอิสระ หรือ Nucleoside ที่ได้จากอาหาร หรือมีอยู่แล้วในเซลล์ นำกลับมาใช้ โดยเกิดปฏิกิริยาการสังเคราะห์เพียง 1 หรือ 2 ขั้นตอน

การสังเคราะห์ Purine ribonucleotide (AMP, GMP) โดยวิธีหลัก (*de novo* pathways)

จากการศึกษาพบว่าอะตอมทั้ง 9 ของวงแหวน Purine ได้มาจาก
สารตั้งต้นกำเนิดต่อไปนี้



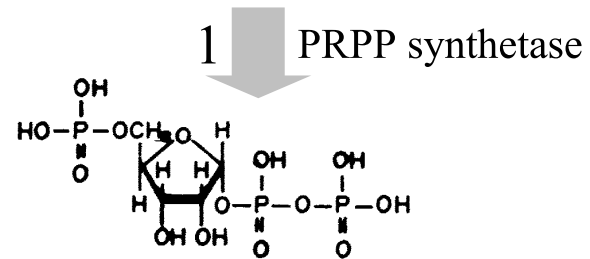
สรุปย่อปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Purine ribonucleotide (AMP, GMP) โดยวิธีหลัก (*de novo pathways*) ...ต่อ...

👉 เกิดใน Cytoplasm ทั้งหมด 11 ปฏิกิริยาในการสังเคราะห์ IMP

👉 สารตั้งต้นของปฏิกิริยาแรกคือ Ribose-5-phosphate และ ATP

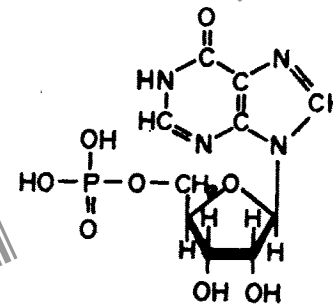
👉 จากนั้นใช้ IMP ในการสังเคราะห์ AMP และ GMP

Ribose-5-phosphate + ATP



5-phosphorobosyl-1-pyrophosphate (PRPP)

10 ปฏิกิริยา

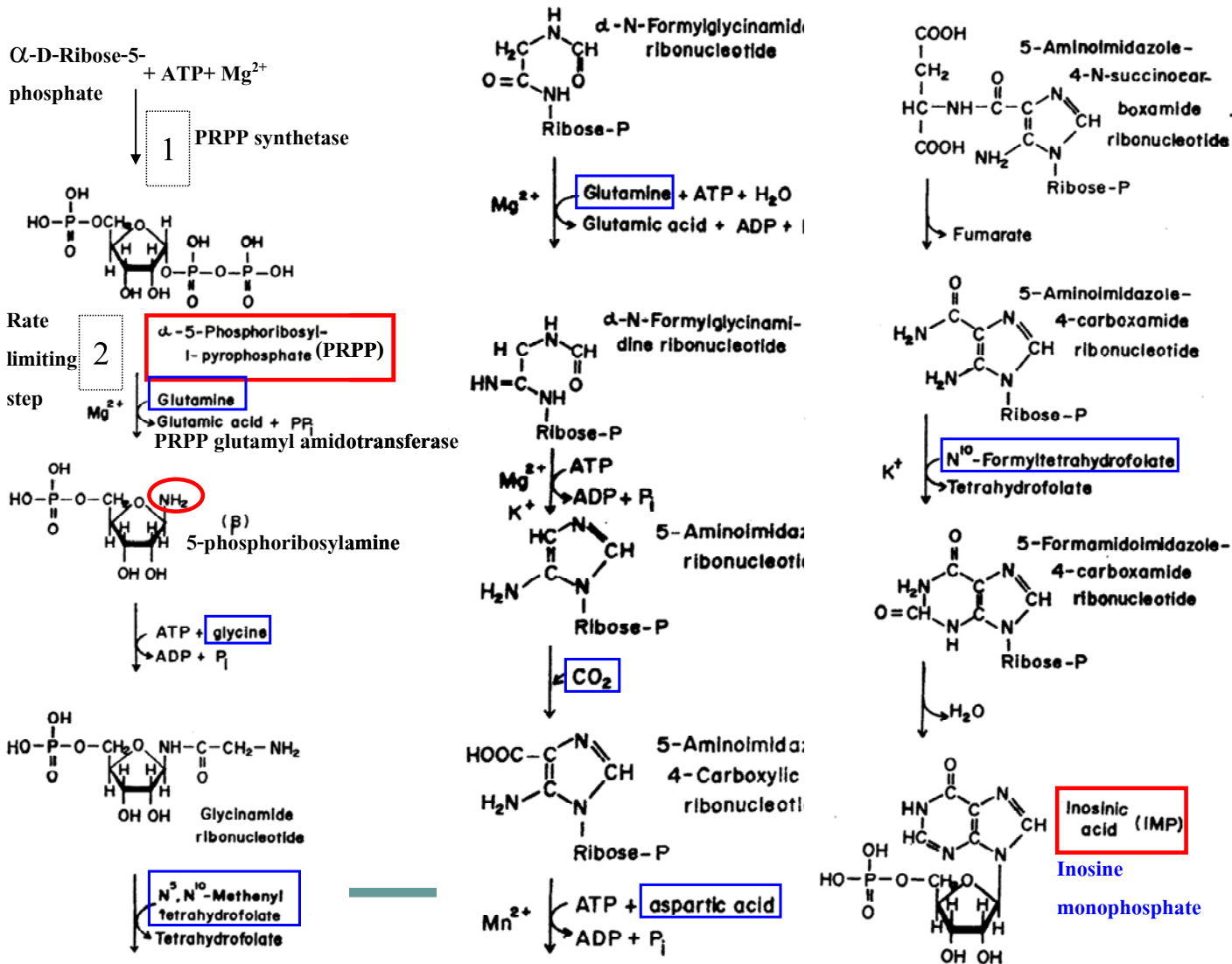


← อย่างละ 2 ปฏิกิริยา

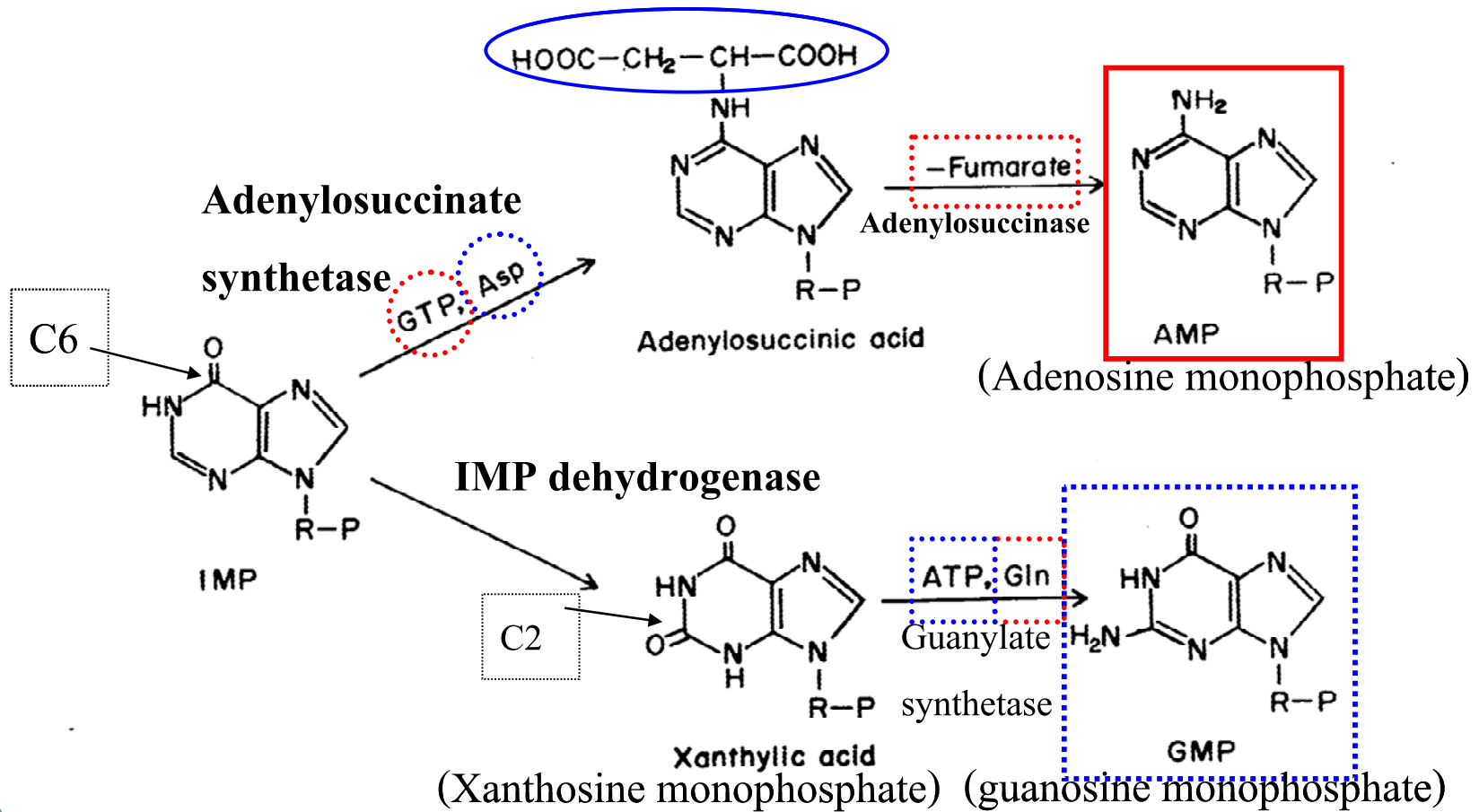
AMP และ GMP

Inosine monophosphate (IMP)

ปฏิกิริยาโดยละเอียดการสังเคราะห์ Purine ribonucleotide (AMP, GMP) โดยวิธีหลัก (de novo pathways)



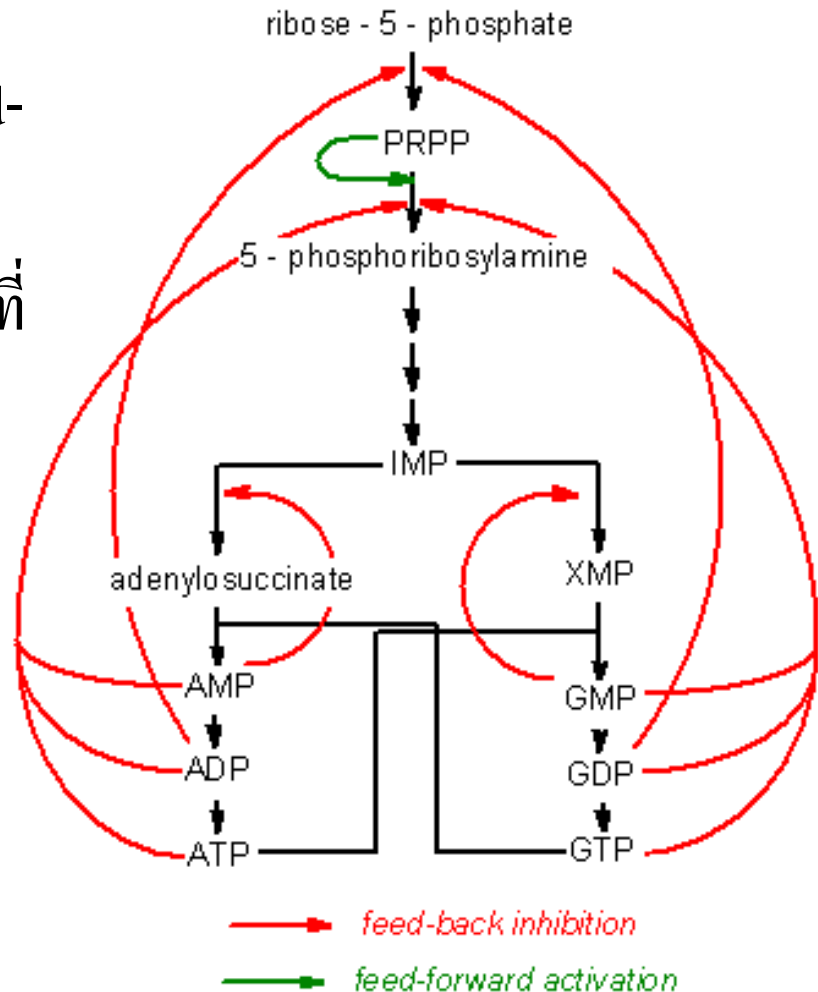
ปฏิกิริยาโดยละเอียดการสังเคราะห์ AMP และ GMP จาก IMP



การควบคุมการสังเคราะห์ Purine ribonucleotides ในวิถี de novo pathways

☞ จะควบคุมแบบย้อนกลับ (feed-back inhibition) โดยสารผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนปฏิกิริยาที่เป็น Rate limiting step

☞ วิธีการสังเคราะห์ AMP และ GMP ควบคุมกันเองด้วย GTP และ ATP



การสังเคราะห์ Purine ribonucleotides ในวิถี Salvage pathways



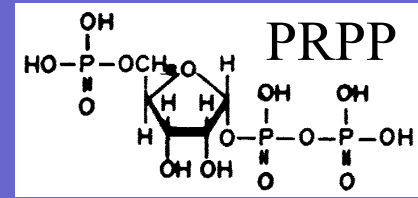
นำ Purine bases อีสระ (A, G) และ Purine ribonucleoside จากอาหาร และอยู่ในเซลล์กลับมาสร้างเป็น Purine ribonucleotide โมเลกุลใหม่



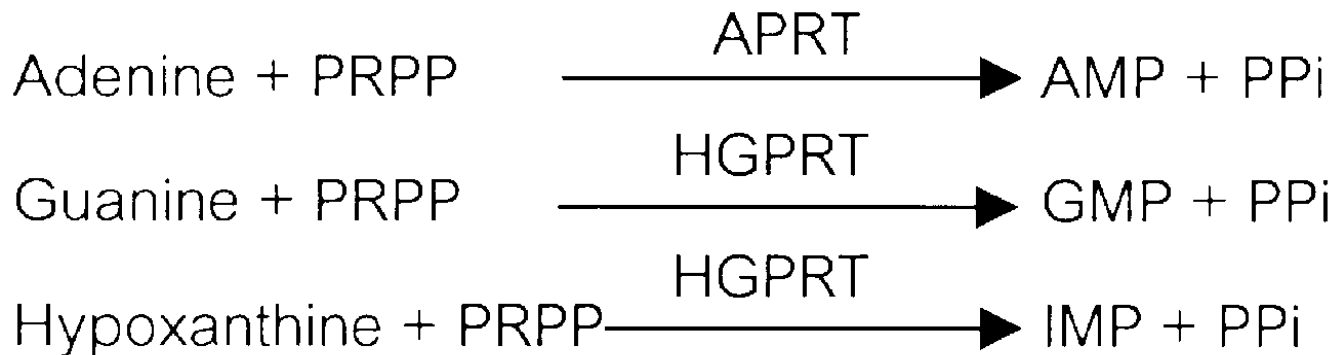
มี เอนไซม์ 2 ชนิดคือ

- 1) Adenine phosphoribosyl transferase (**APRT**) เร่งการย้าย หมู่ Phosphoribosyl จาก PRPP ไปให้กับ Adenine base ได้ product เป็น AMP
- 2) Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (**HGPRT**) เร่งปฏิกิริยาการย้ายหมู่ Phosphoribosyl จาก PRPP ไปให้กับ Guanine และ Hypoxanthine ได้เป็น GMP หรือ IMP ตามลำดับ

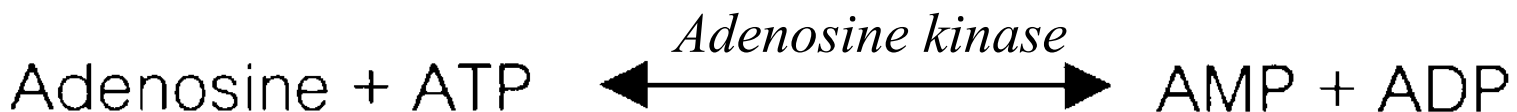
การสังเคราะห์ Purine ribonucleotides ในวิถี Salvage pathways... ต่อ..



ปฏิกิริยาการย้ายหมู่ Phosphoribosyl จาก PRPP ไปให้กับ Purine bases และ Hypoxanthine

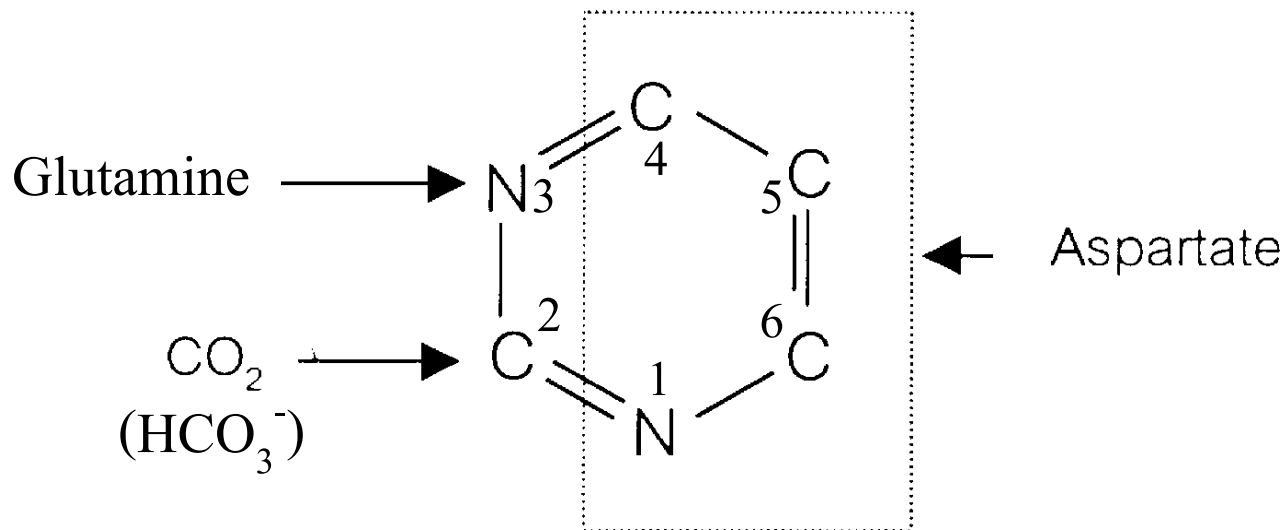


บางกรณีสร้างจาก Nucleoside โดยการเติมหมู่ Phosphate ที่ย้ายมาจาก ATP โดยมี Nucleoside kinase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เช่นการสังเคราะห์ AMP

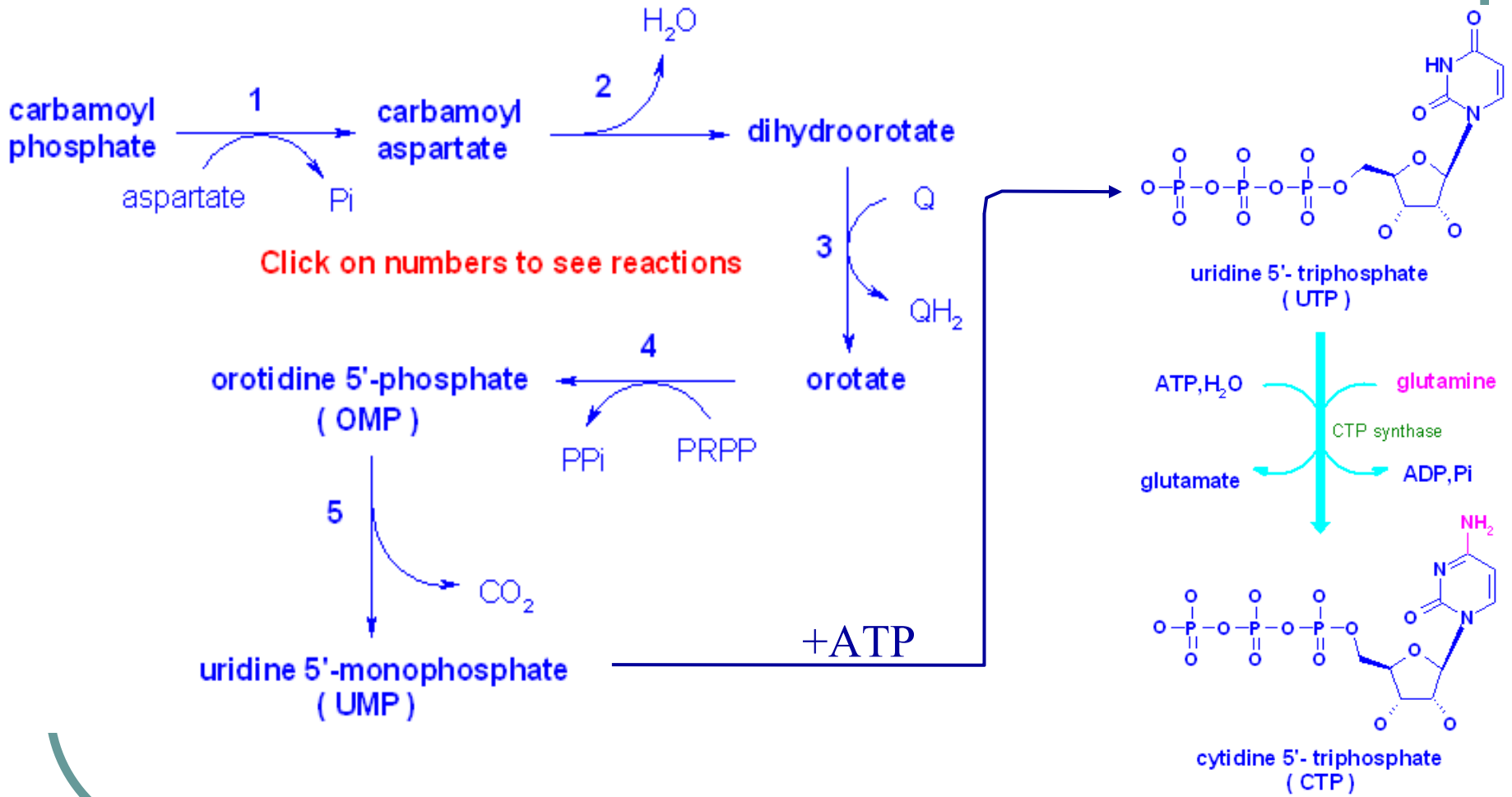


การสังเคราะห์ Pyrimidine ribonucleotide (UMP, CMP, dTMP) โดยวิธี de novo pathways

อะตอมต่างๆที่เป็นองค์ประกอบของวงแหวน Pyrimidine ได้มาจากสารตั้งกำเนิด 3 ชนิดคือ CO_2 , **Glutamine** , **Aspartic acid**

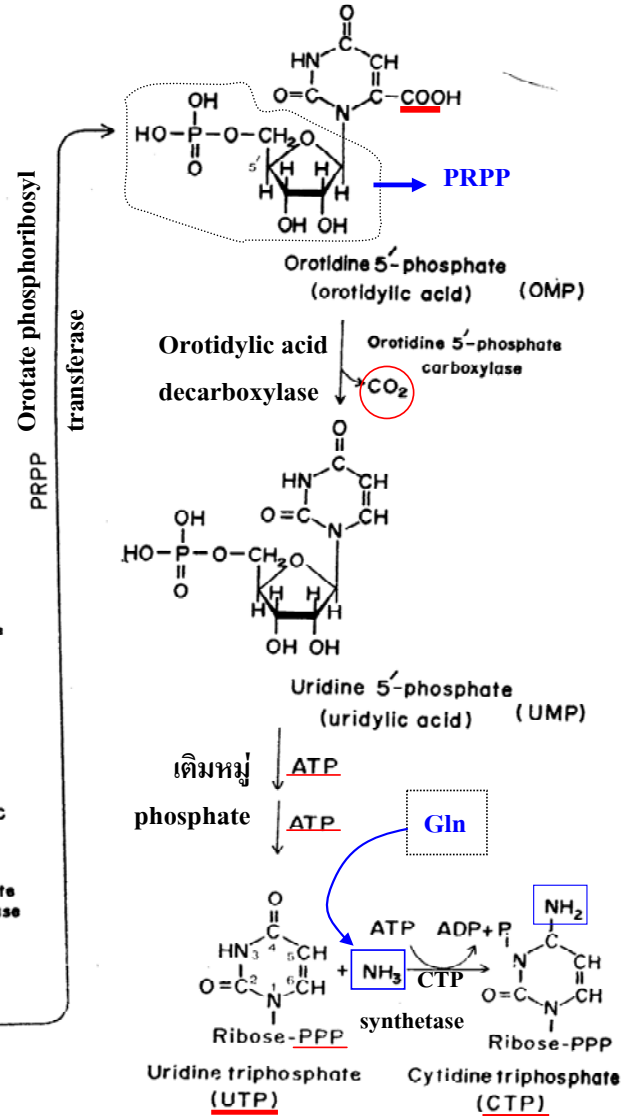
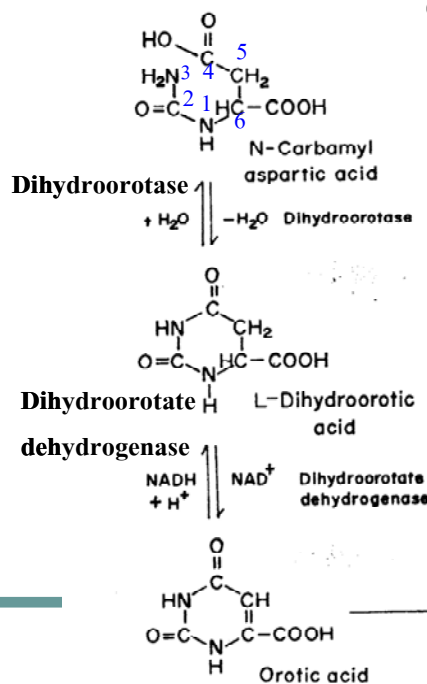
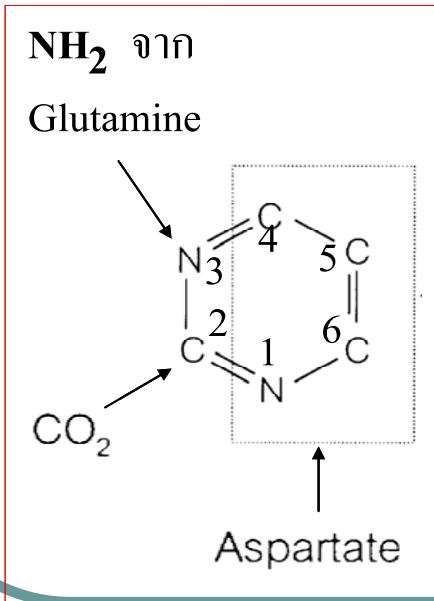
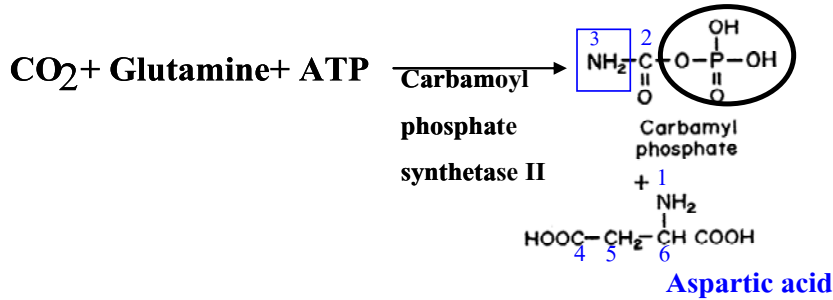


สรุปย่อปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Pyrimidine ribonucleotide (UMP, CMP) โดยวิธี de novo pathways



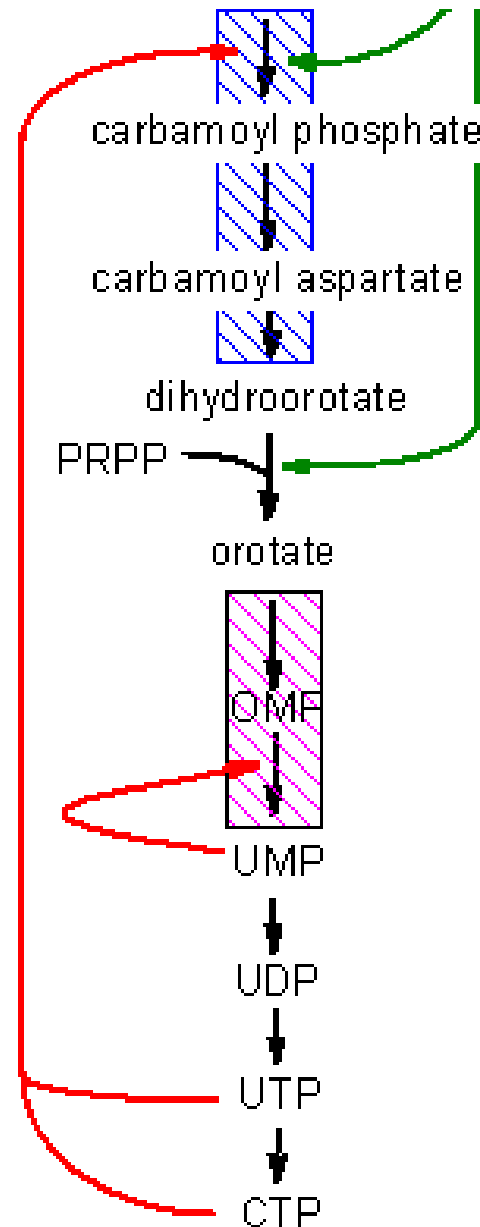
วิธีการสังเคราะห์

ปฏิกิริยาโดยละเอียดการสังเคราะห์ Pyrimidine ribonucleotide (UMP, CMP) โดยวิธี de novo pathways



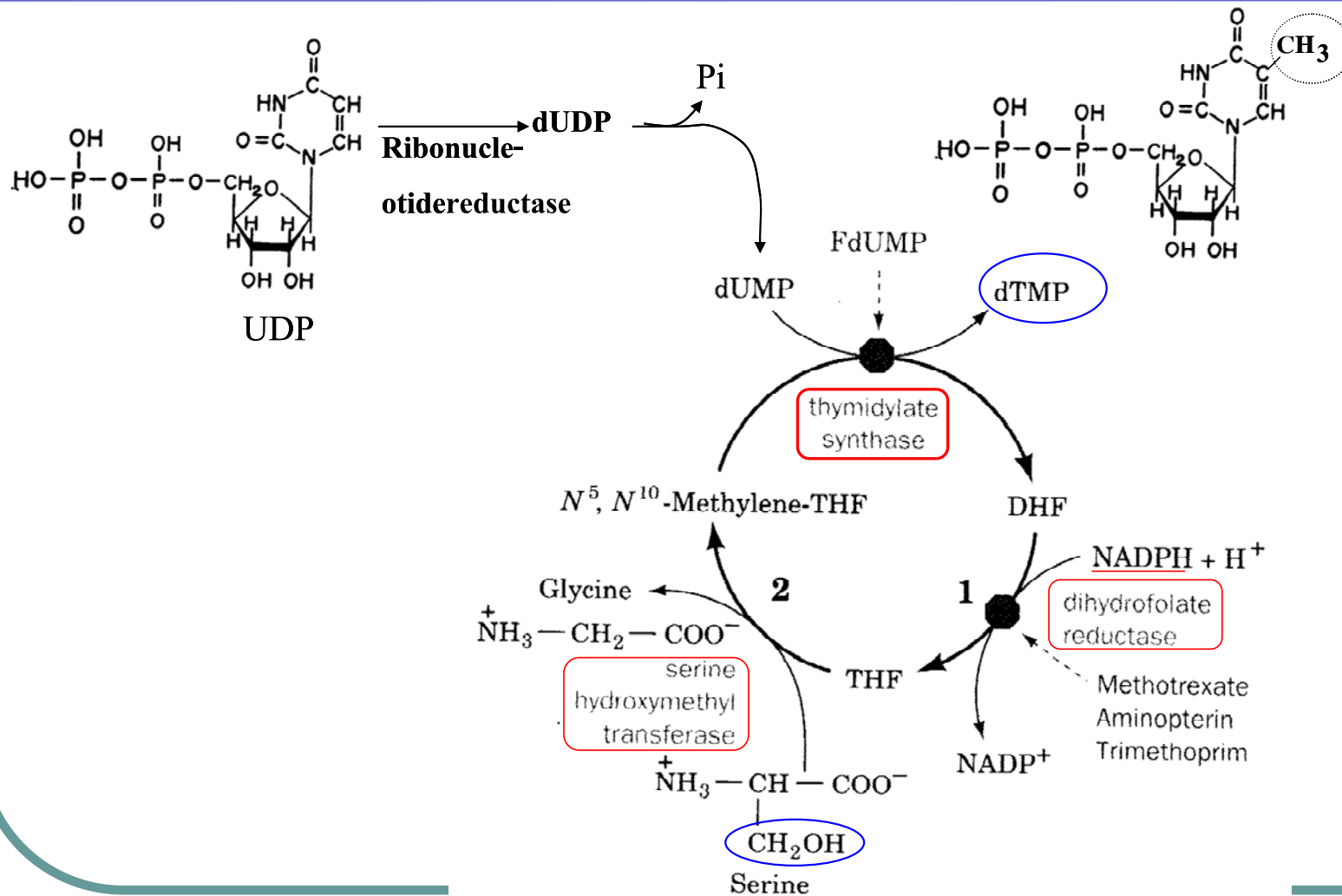
การควบคุมการสังเคราะห์
Pyrimidine ribonucleotide
(UMP, CMP)
โดยวิธี de novo pathways

$\text{HCO}_3^- + \text{glutamine} + \text{ATP}$



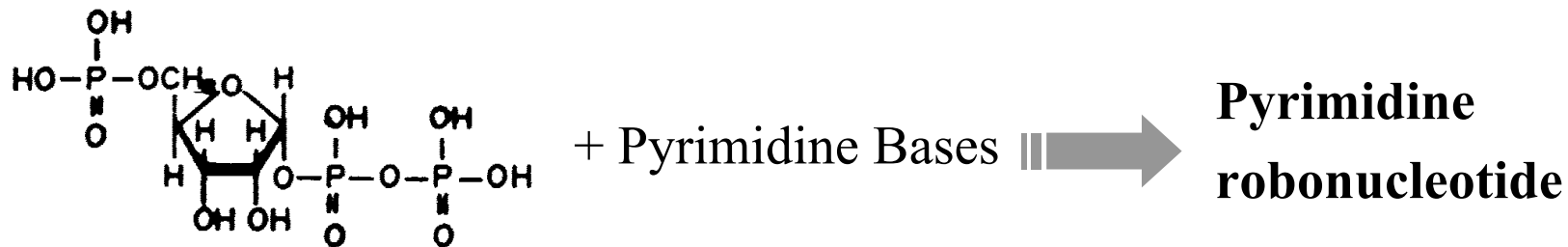
—■— *feed-back inhibition*
—■— *feed-forward activation*

การสังเคราะห์ dTMP (deoxy thimidine monophosphate)



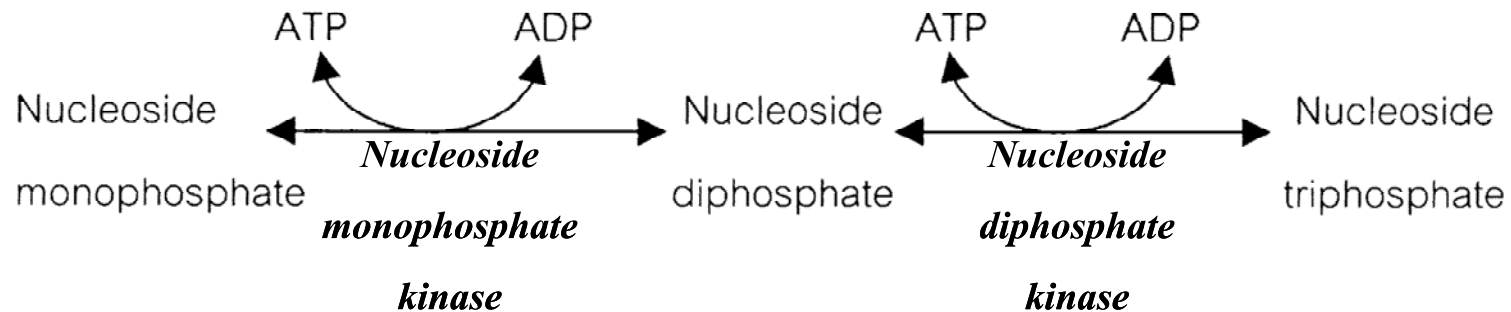
การสังเคราะห์ Pyrimidine ribonucleotide โดยวิธี Salvage pathway

นำเบสอิสระที่มีอยู่แล้วในเซลล์มาทำปฏิกิริยากับ PRPP
เกิดได้เช่นเดียวกับ Purine ribonucleotide แต่ในพวก
mammal วิธีนี้จะถูก สลายไป (degradation)



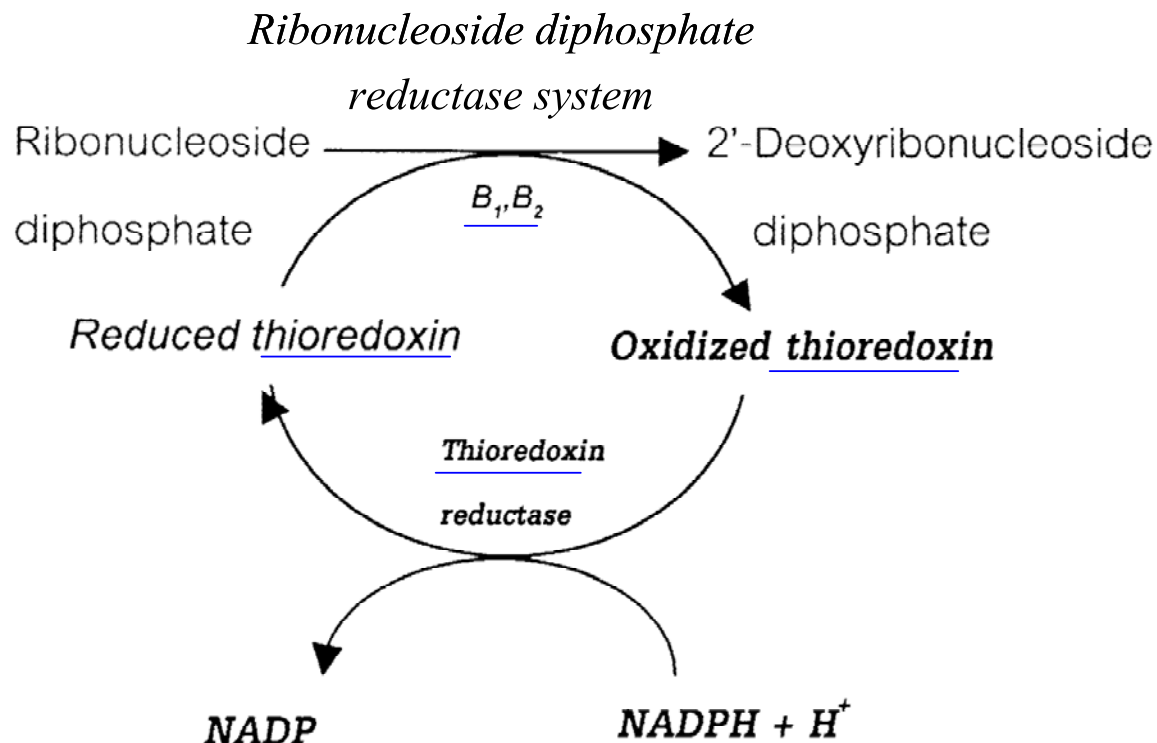
การสังเคราะห์ Nucleoside diphosphate และ Triphosphate

Mononucleotide ของ Purine และ Pyrimidine สามารถเปลี่ยนเป็น Diphosphate และ Tri-phosphate ด้วยปฏิกิริยา 2 ขั้นตอน โดยมี ATP เป็นตัวให้หมู่ Phosphate



การสังเคราะห์ deoxyribonucleotide

การสังเคราะห์ deoxyribonucleotides เกิดจากปฏิกิริยา **Reduction** ของ **Ribonucleotides** ที่ตำแหน่ง C-2' ของน้ำตาล ribose เြง ปฏิกิริยาโดยระบบเอนไซม์ที่เรียกว่า **Ribonucleoside diphosphate reductase system** มี substrate อยู่ในรูป **NDP**



ความผิดปกติเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของ Nucleotides



โรคเก๊าท์ (Gout)

เกิดจากความผิดปกติการสลาย Purine ทำให้เกิดการสะสมของ monosodium urate (Uric) สูง (hyperuricemia) และเกิดผลึกของ Sodium urate ตกตะกอนตามข้อต่อ เกิดข้ออักเสบ อาจเกิดจากหลายสาเหตุ เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวเรื้อรัง , ได้รับอาหารที่มี Purine สูง , ความผิดปกติในการสร้าง PRPP , ความผิดปกติในการดูดซึมของไต



Reprinted from the Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, copyright 1991, 1995, 1997. Used by permission of the American College of Rheumatology.



บรรเทาอาการโดย ใช้ยา, *allopurinol* ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย *xanthine* เพื่อยับยั้งการทำงานของ *xanthine oxidase* ที่เร่งการสังเคราะห์ *Uric acid*

ความผิดปกติเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของ Nucleotides...ต่อ..



Lesch-Nyhan syndrome

เกิดจากความผิดปกติในเมแทบอลิซึมของ Purine ตั้งแต่เกิด (Inborn error of metabolism) โดยขาด

เอนไซม์ **HGPRT** ที่เร่งการสร้าง IMP ,GMP จาก Hypoxanthine และ Guanine ในวิถี Salvage ทำให้มีการสร้าง **Uric acid** มากขึ้น โรคนี้ทำให้ผู้ป่วยมีอาการทางประสาท ก้าวร้าว ทำร้ายตัวเอง มักพบอาการ hyperuricemia และมักเกิดภาวะไตล้มเหลว เนื่องจากมีผลึกของ Uric ไปเกาะที่ไตจำนวนมาก

ความผิดปกติเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของ Nucleotides...ต่อ..

Orotic aciduria

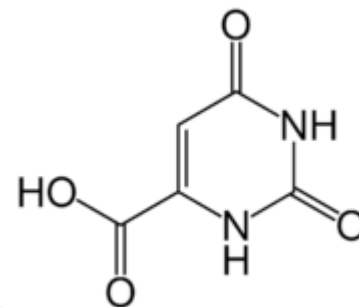
ความผิดปกติใน **metabolism** ของ **Pyrimidine** โดยขาดเอนไซม์

Orotate phosphoribosyl transferase และ Orotidylic acid

decarboxylase เกิดการสะสมของ Orotic acid สูง ผู้ป่วยมีการ

เจริญเติบโตผิดปกติและมีเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เกิดโลหิตจางแบบมีเม็ดเลือดแดงใหญ่ (Megaloblastic anemia) เบาเทาอาการ โดยการให้

Uracil หรือ Cytosine



แนวข้อสอบและการประเมิน (ปรนัย 10 คะแนน)



- 1) ความแตกต่างของ Nucleic acids, Nucleotide, Nucleoside
- 2) Nitrogenous bases ที่เป็นองค์ประกอบในนิวคลีโอไทด์มีกี่ชนิด อะไรบ้าง
- 3) บทบาทหน้าที่ของ Nucleotides ที่สำคัญมีอะไรบ้าง
- 4) เอนไซม์และผลิตภัณฑ์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อย Nucleic acid ในระบบทางเดินอาหาร
- 5) กระบวนการสลาย (Catabolism) ของ Purine และ Pyrimidine bases มีความแตกต่างกันอย่างไร

แนวข้อสอบและการประเมิน (ปรนัย 10 คะแนน)...ต่อ..

- 6) ระบบปฏิกิริยาการสังเคราะห์ Nucleotide มีกี่แบบ อะไรบ้าง และมีจุดเด่นแตกต่างกันอย่างไร
- 7) สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ Purine และ Pyrimidine bases โดยวิถีหลัก (de novo) มีอะไรบ้าง และสารใดเป็นตัวให้โครงสร้างอะไร หมู่อะไร ในโครงสร้างของ Base นั้น
- 8) กระบวนการควบคุมการสังเคราะห์ Nucleotides โดยปกติแล้วจะมีลักษณะอย่างไร
- 9) ความเข้าใจในวิธีการเพิ่มเติมหมู่ phosphate ให้กับ Nucleotide
- 10) โรค สาเหตุของโรค และอาการ ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในเมแทบอลิซึมของ Nucleotides

The End