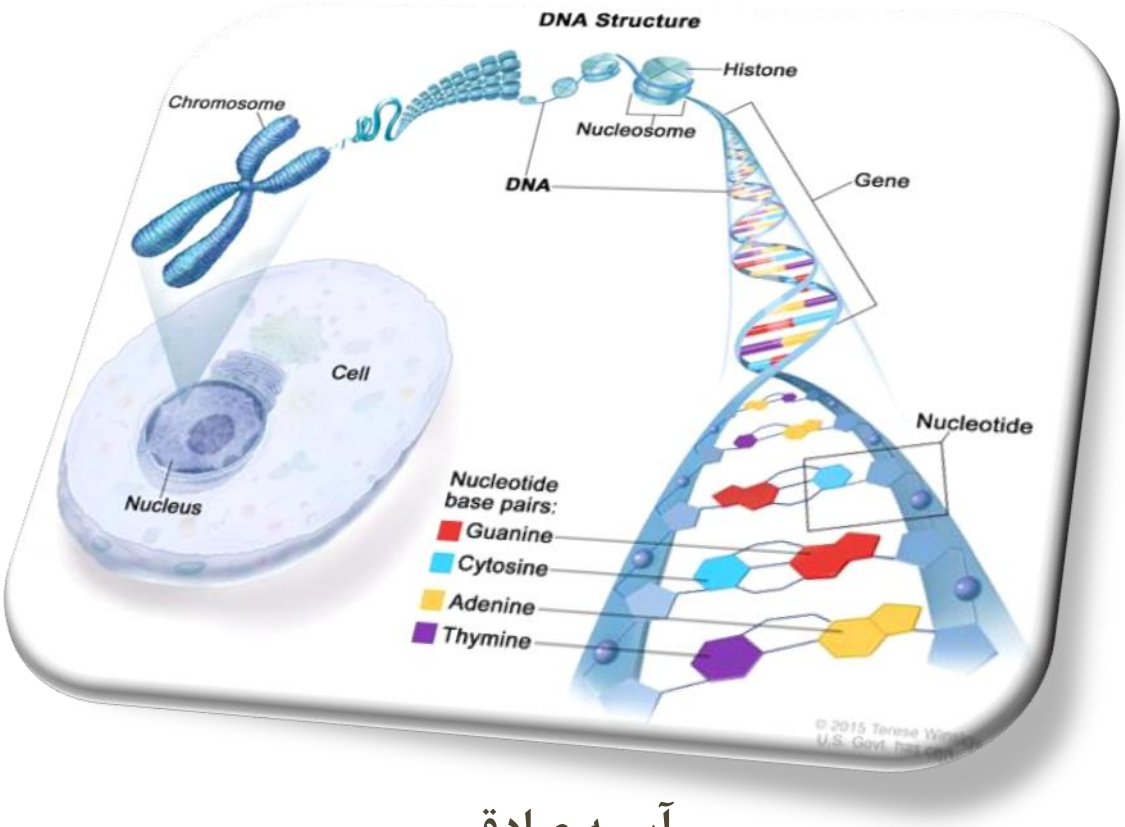

بسم الله الرحمن الرحيم

نوکلئوتیدها
سنتز و تخریب



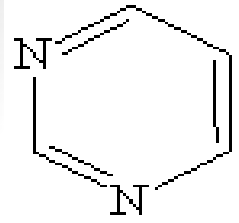
آسیه صادقی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

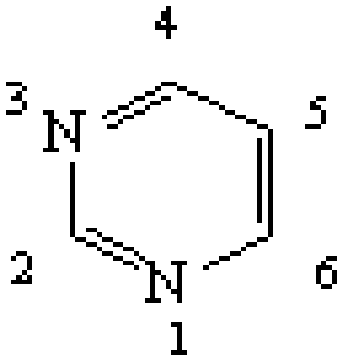
گروه بیوشیمی

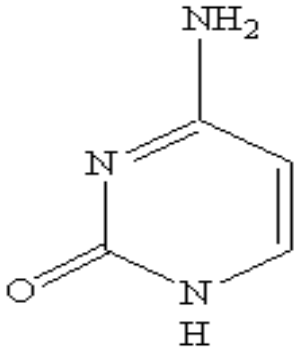
بازهای نیتروژن دار

- مسطح، آروماتیک و هتروسیکلیک
- مشتق از پورین یا پیریمیدین
- شماره گذاری باز بدون پریم

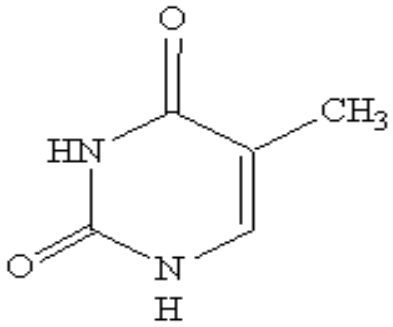


Pyrimidine

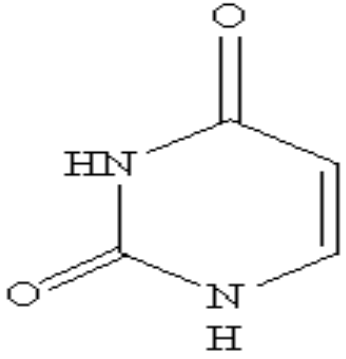




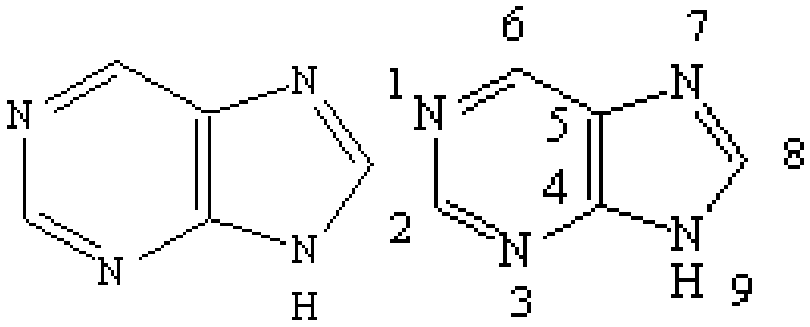
Cytosine (C)



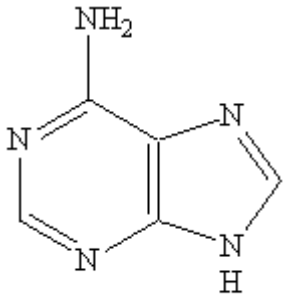
Thymine (T)
(5-methyluracil)



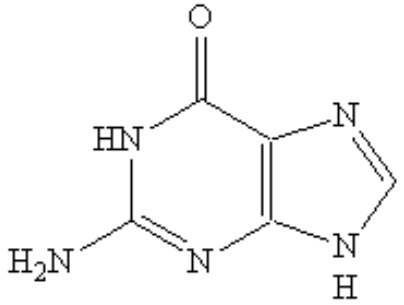
Uracil (U)



Purine

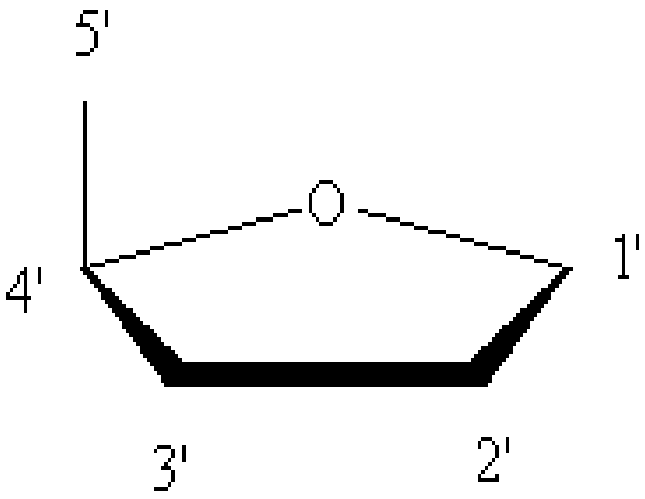


Adenine (A)

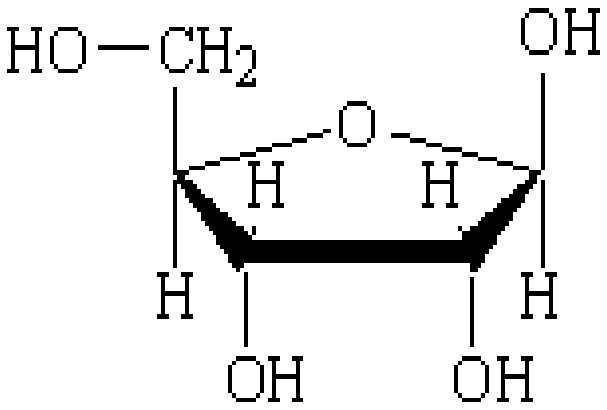


Guanine (G)

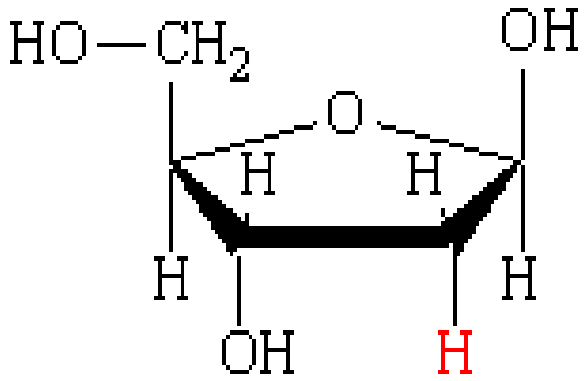
قندها



- پنتوزها (قندهای ۵ کربنه)
- شماره گذاری قندها با پریم می باشد
- D-ریبوز و ۲′ داکسی ریبوز



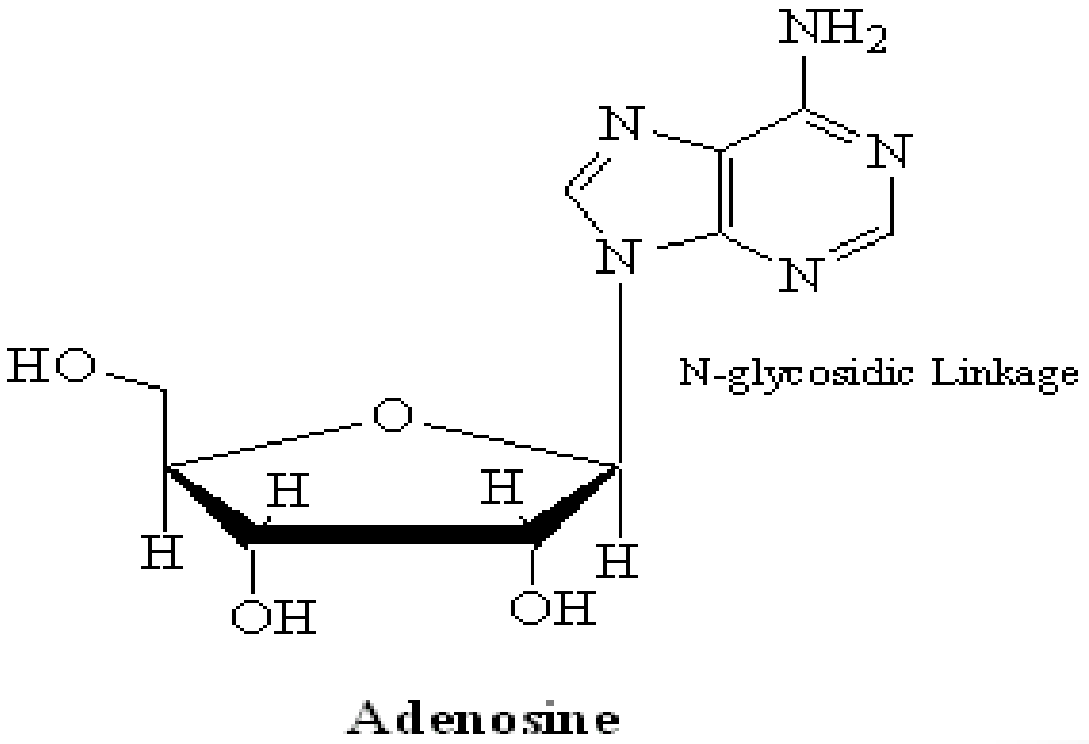
D-Ribose



2'-Deoxyribose

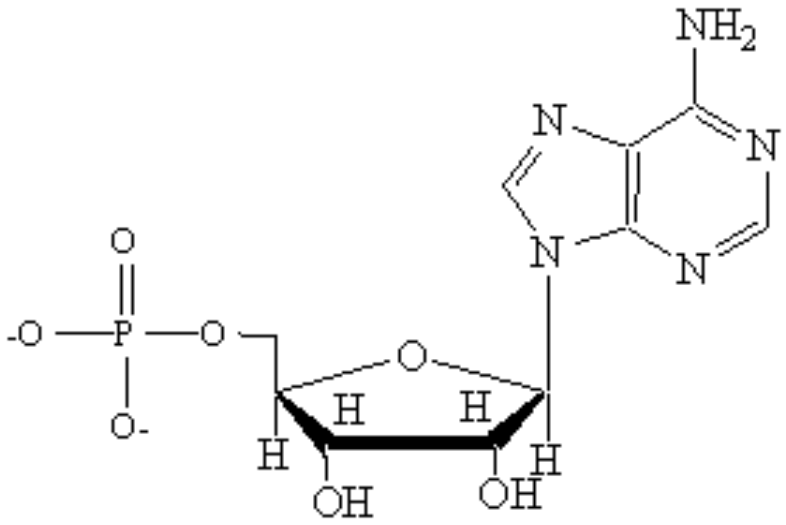
نوکلئوزیدها

- حاصل پیوند بین یک قند با باز پورین یا پیریمیدین با پیوند N-گلیکوزیدی
- پورین ها با اتم N9شان و پیریمیدین ها با N1شان با کربن ´۱ قند پیوند برقرار می کنند.

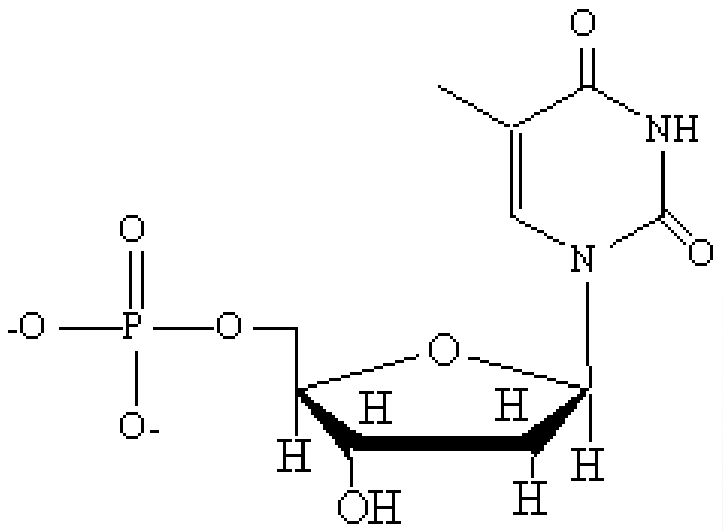


نوکلئوتید

- حاصل اتصال یک یا چند فسفات به نوکلئوزید انتهای ´۵ مولکول از طریق پیوند استری
- مونو، دی یا تری فسفات
- فسفاتها به اتمهای C3 یا C5 قند متصل می شوند.



Adenosine Monophosphate (AMP)
(a ribonucleotide)



2'-Deoxythymidine Monophosphate
(a deoxyribonucleotide)

متابولیسم نوکلئوتیدها

- بیوسنتز نوکلئوزید منوفسفات
- تولید سایر اشکال نوکلئوتیدها
- کاتابولیسم اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدها
- ناهجاریهای متابولیسم نوکلئوتیدها
- استفاده درمانی از از عوامل مهار کننده متابولیسم نوکلئوتیدها

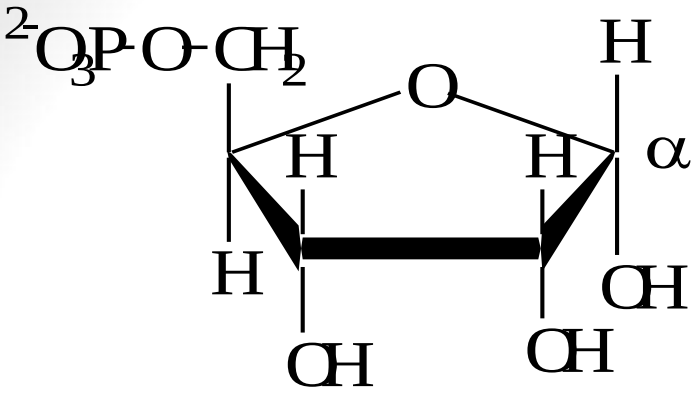
قسمت اول

بیوسنتز نوکلئوزید منوفسفات

بیوسنتز نوکلئوزید منوفسفات

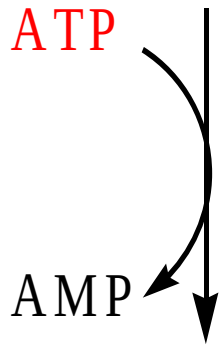
- بیوسنتز فسفوریبوزیل پیروفسفات (PRPP)
- بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پورینی
- بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی
- مسیر بازیافت سنتز نوکلئوتیدها

بیوسنتز PRPP

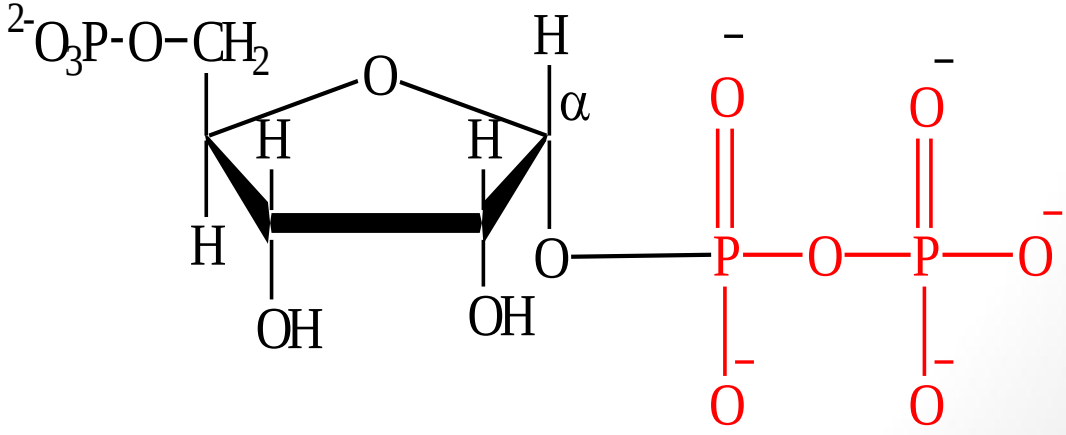


α-D-Ribose-5-Phosphate (R5P)

در کدام مسیر تامین می شود؟



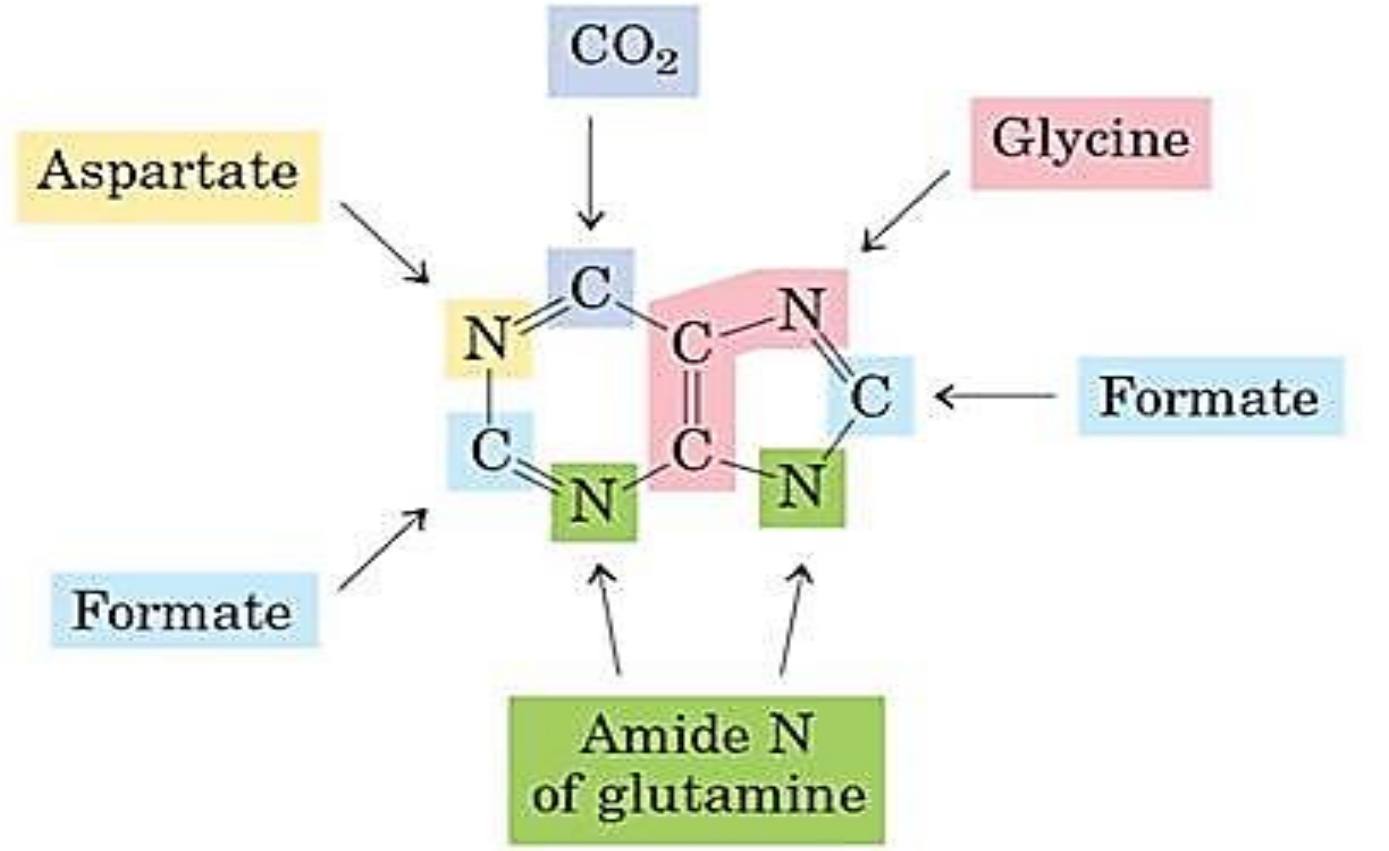
PRPPسنتتاز یا



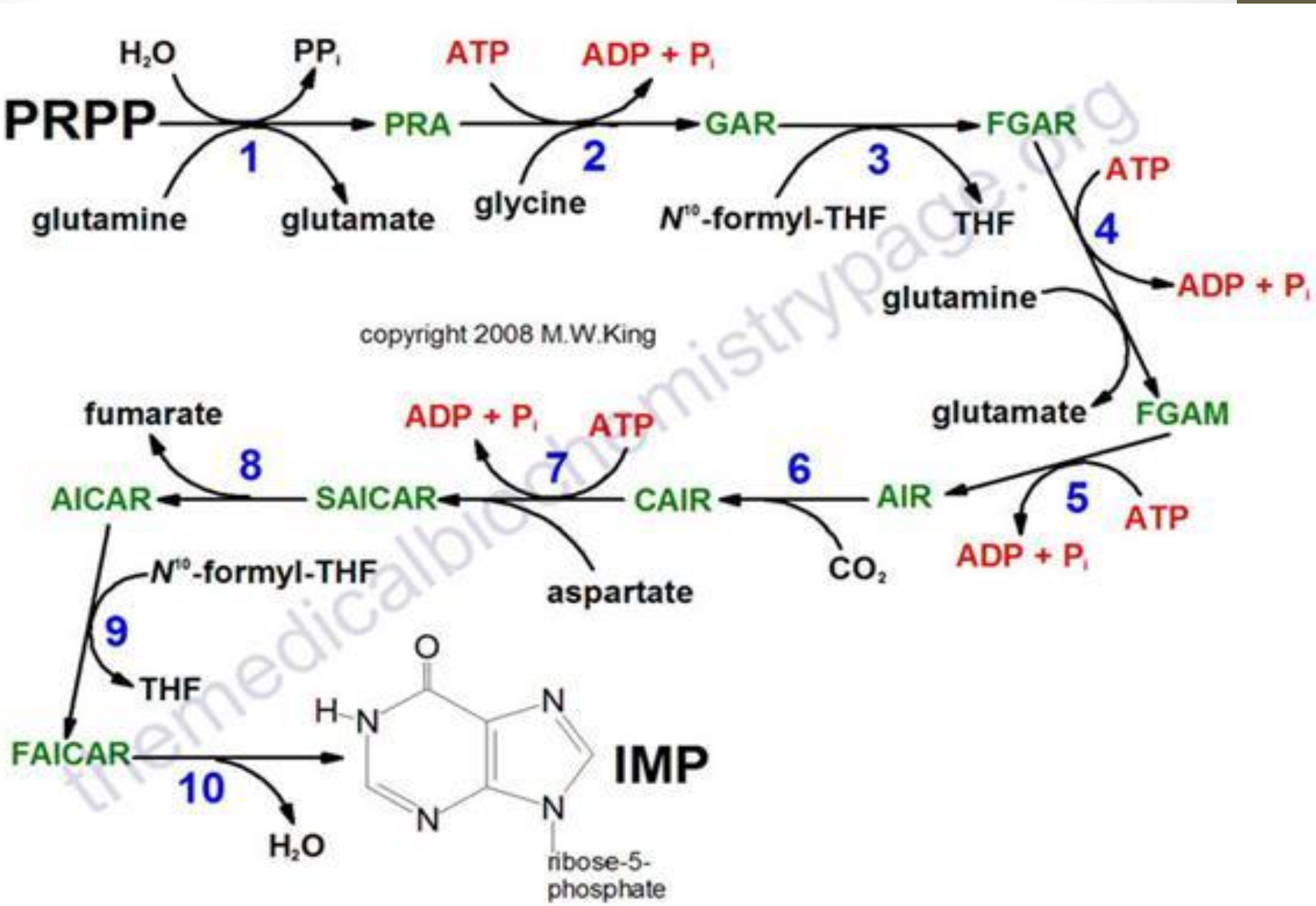
5-Phosphoribo-α pyrophosphate (PRPP)

سنتز از نو نوکلئوتیدهای پورینی: منشاء اتم ها

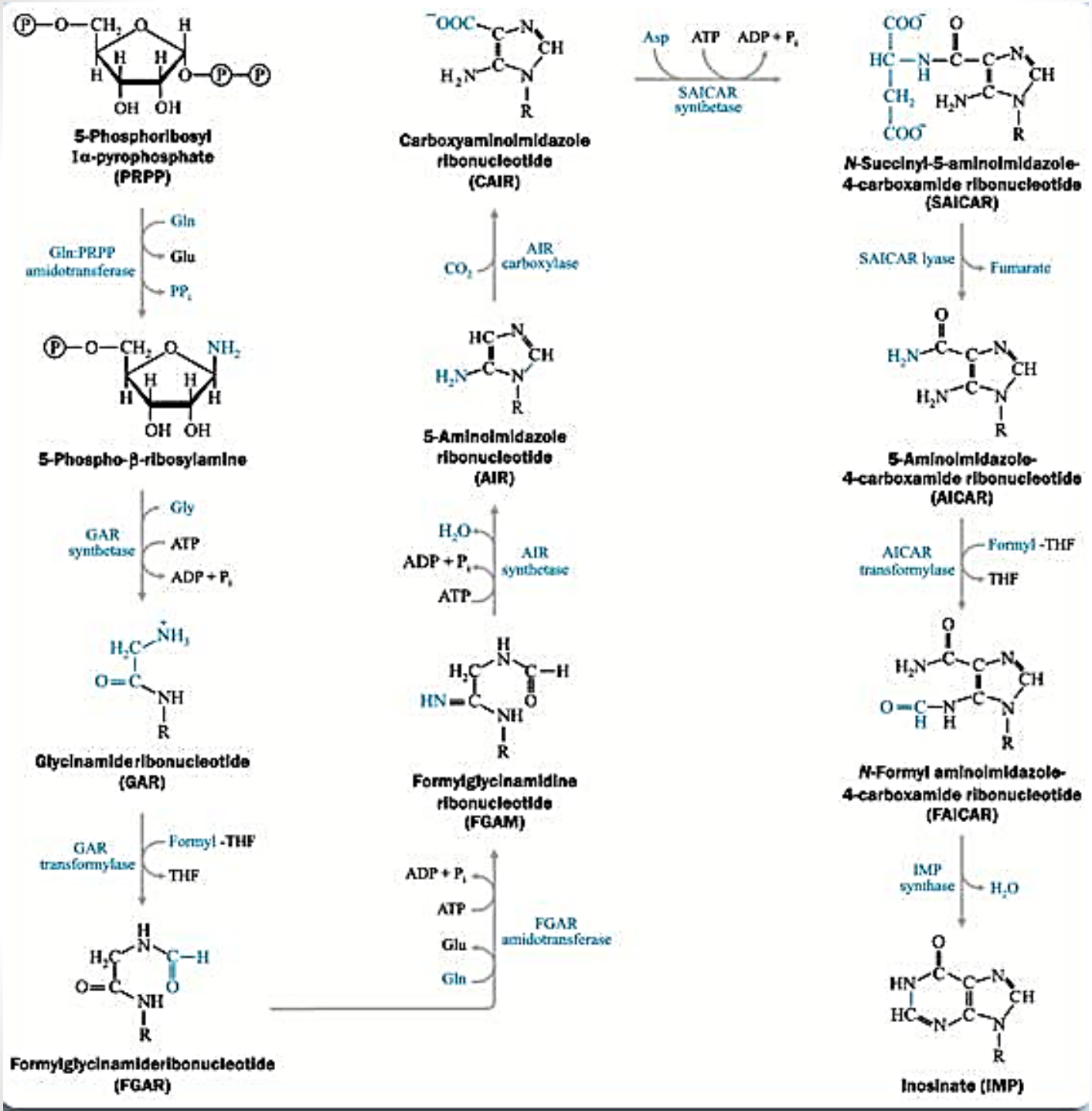
پیش سازهای حلقه پورین: گلوتامین، گلیسین، دی اکسید کربن، آسپارتات و دو بخش یک کربنه از فرمیل تتراهیدروفولات فولات تامین می شود.



سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی: تولید IMP

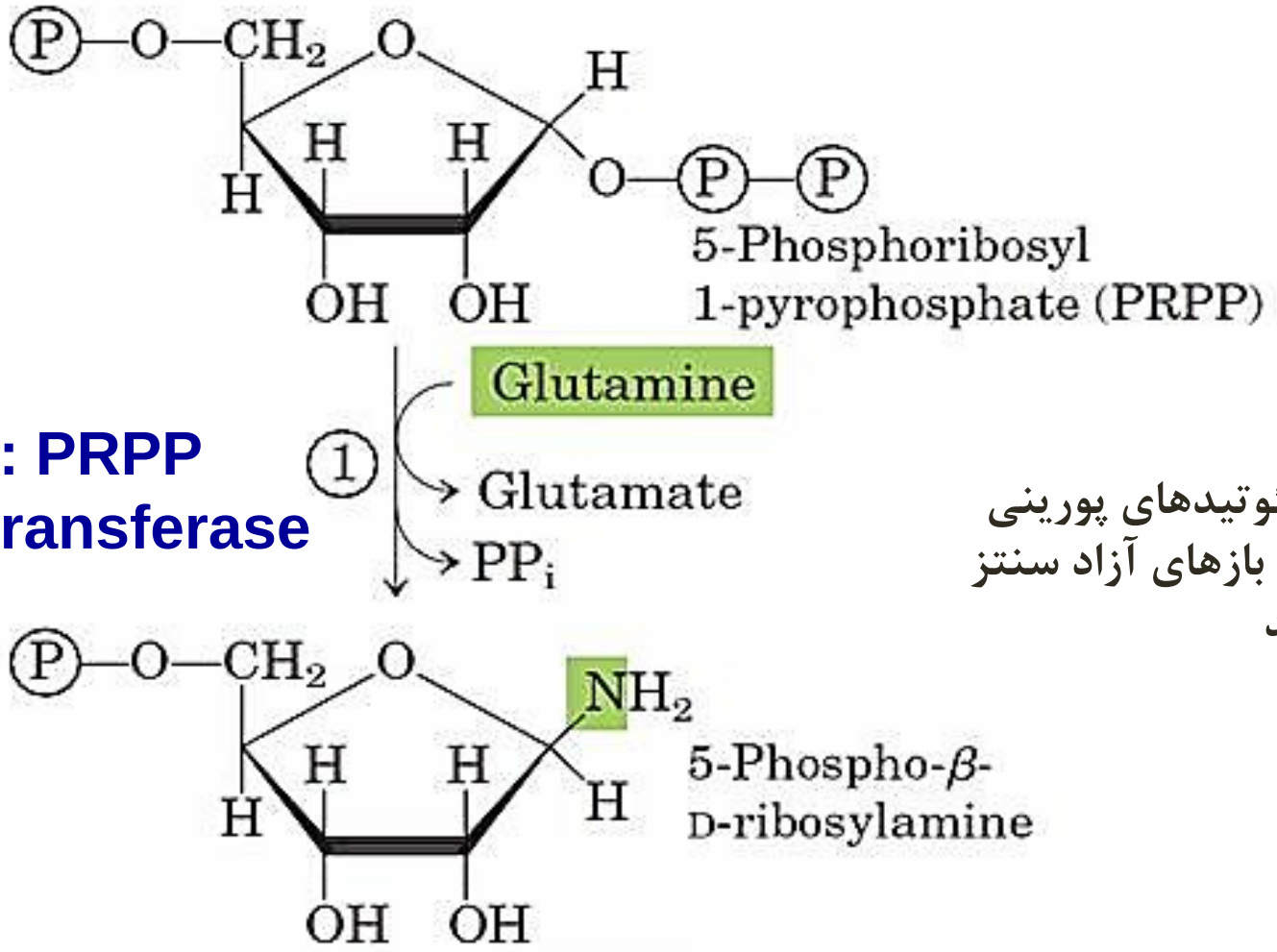


سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی: تولید IMP



سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

۱- تبدیل PRPP به PRA



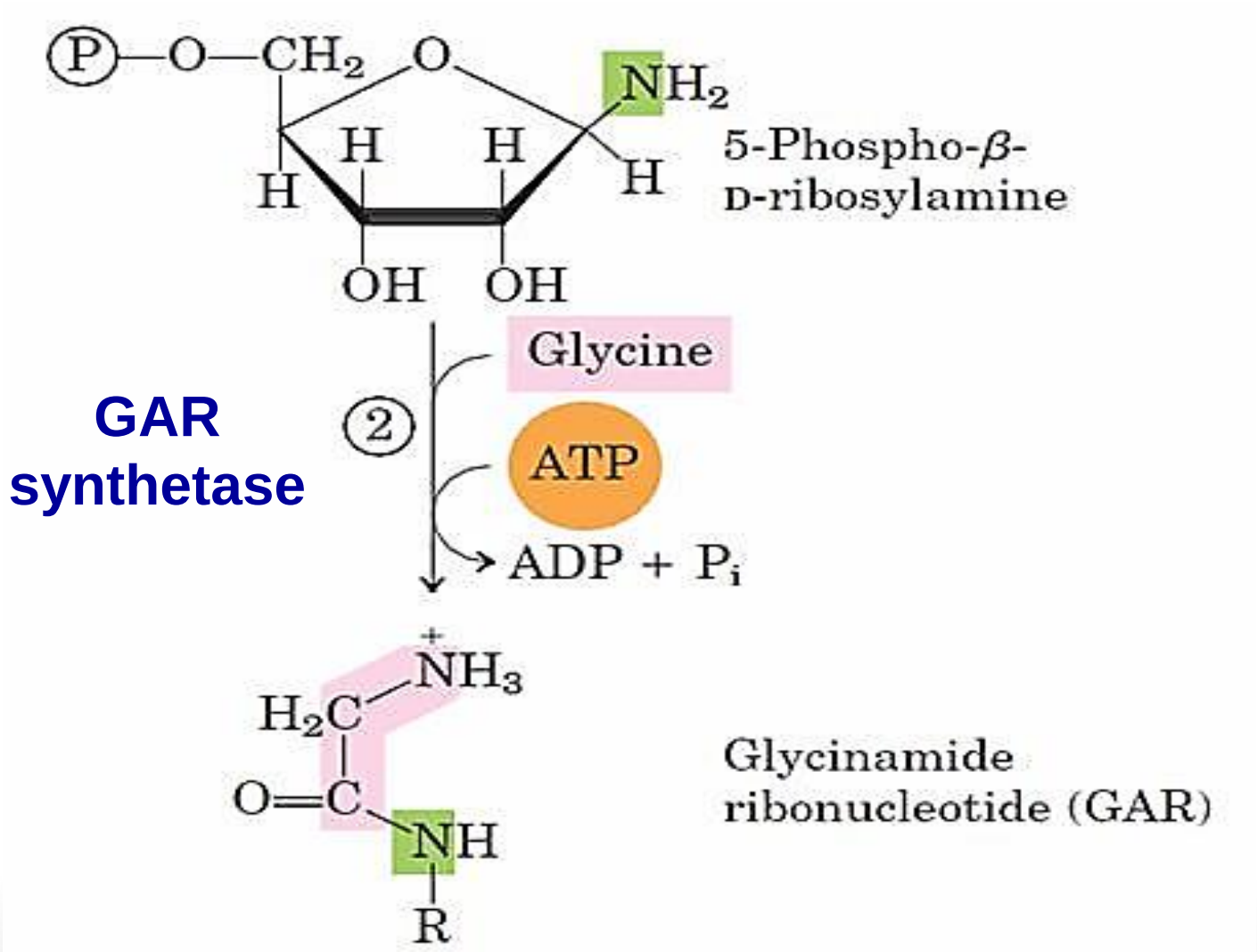
Gln: PRPP Amidotransferase

ریبونوکلئوتیدهای پورینی به صورت بازهای آزاد سنتز نمی شوند

پیوند β-N-گلیکوزیدی بین N9 حلقه پورین و کربن ۱ ریبوز

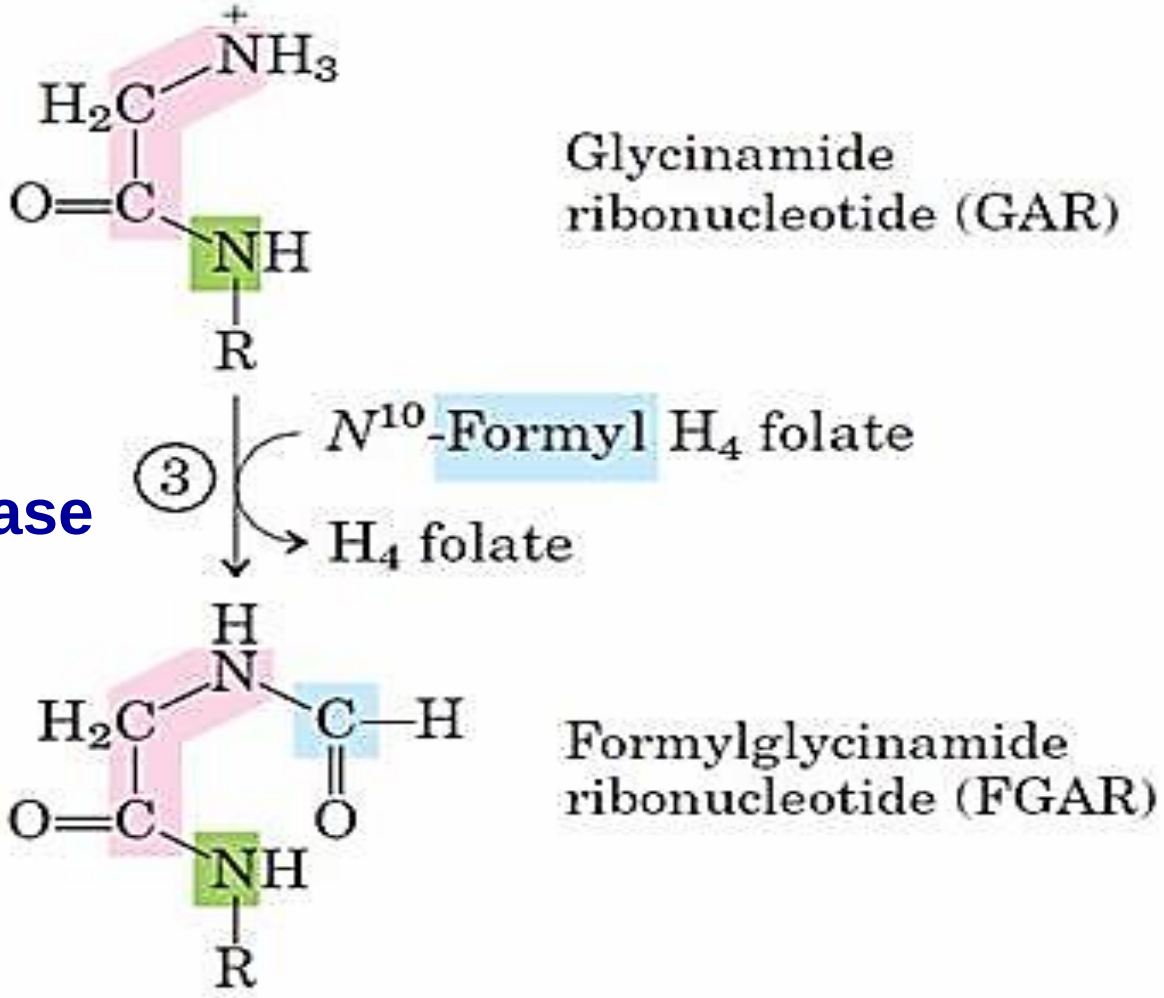
سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

۲- تبدیل PRA به GAR



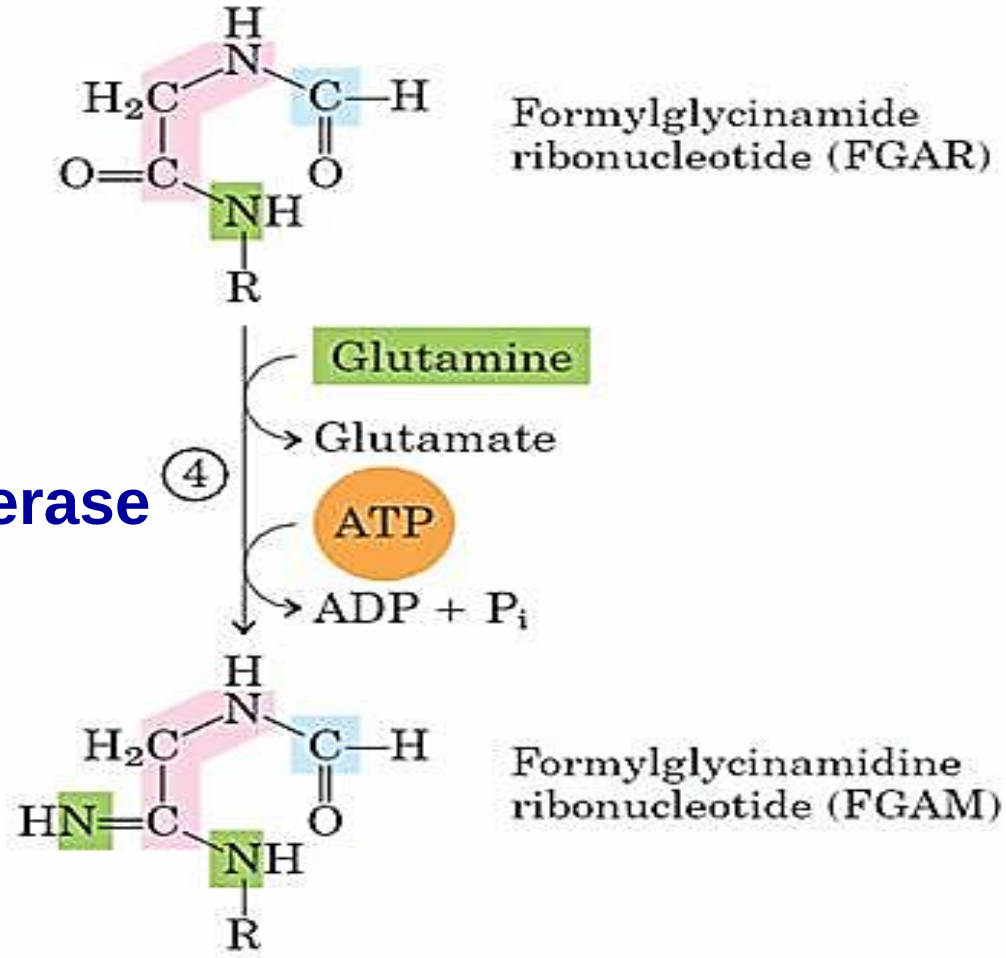
سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

۳- تبدیل GAR به FGAR



سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

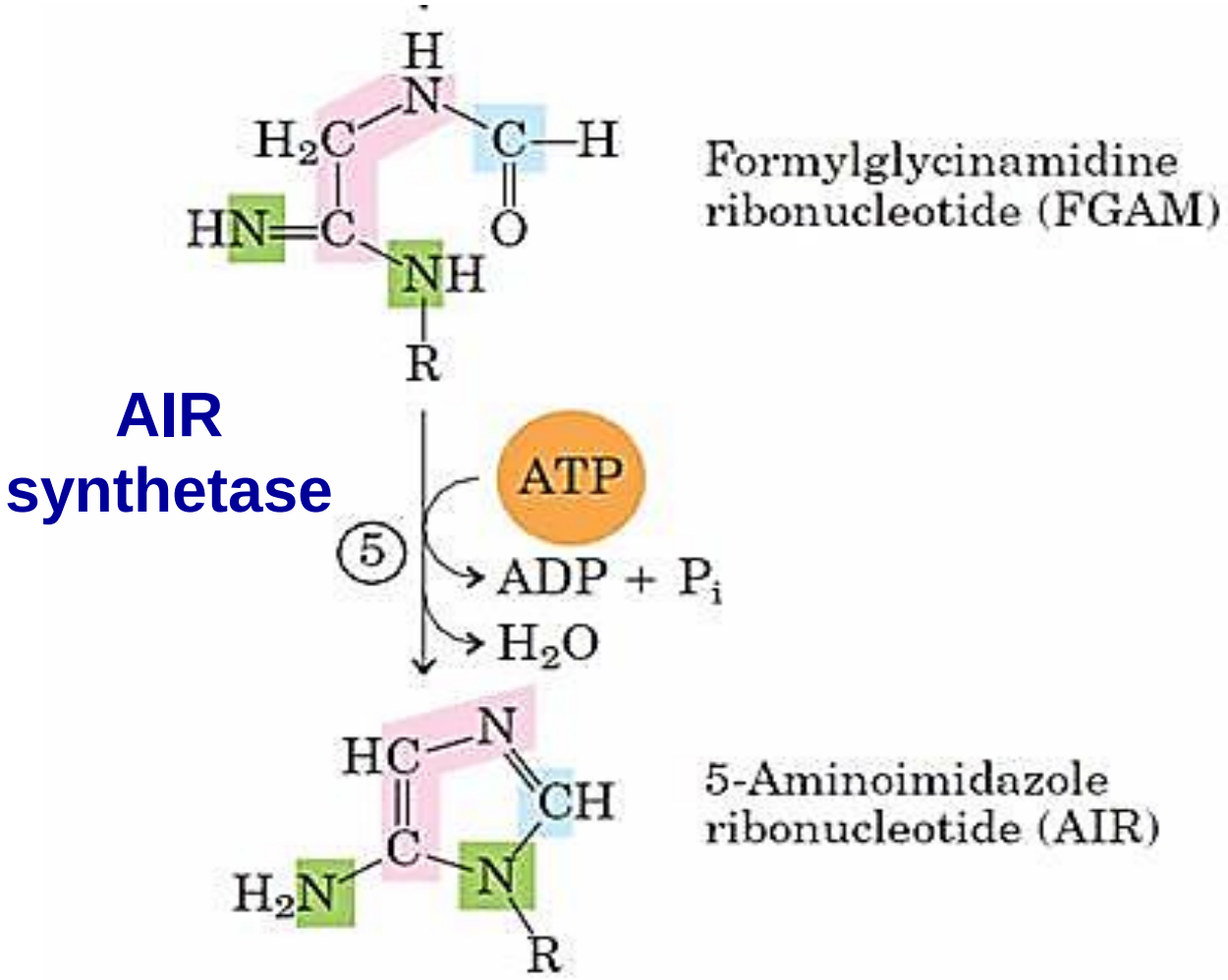
۴- تبدیل FGAR به FGAM



FGAR amidotransferase

سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

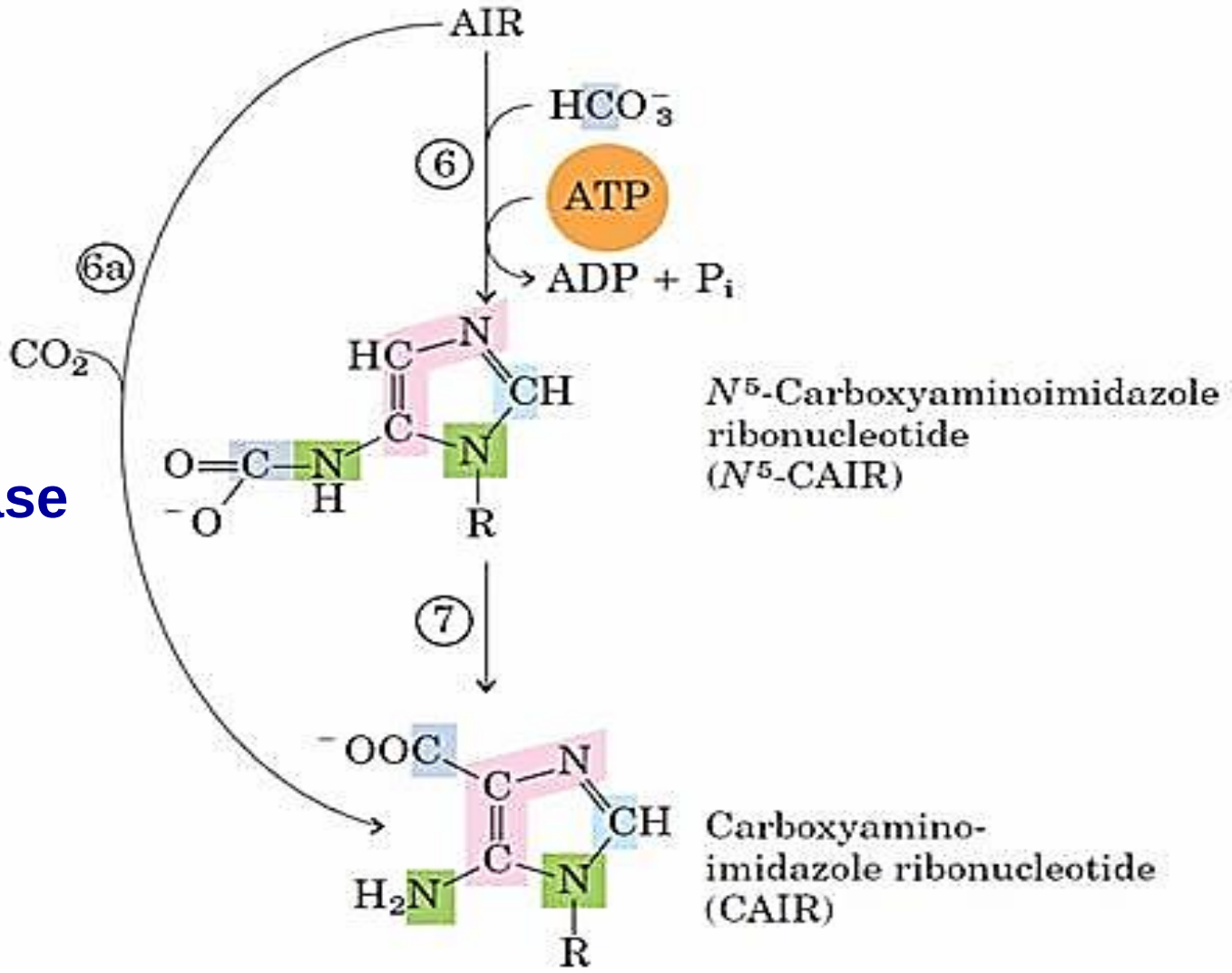
۵- تبدیل FGAM به AIR



سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

۶- تبدیل AIR به CAIR

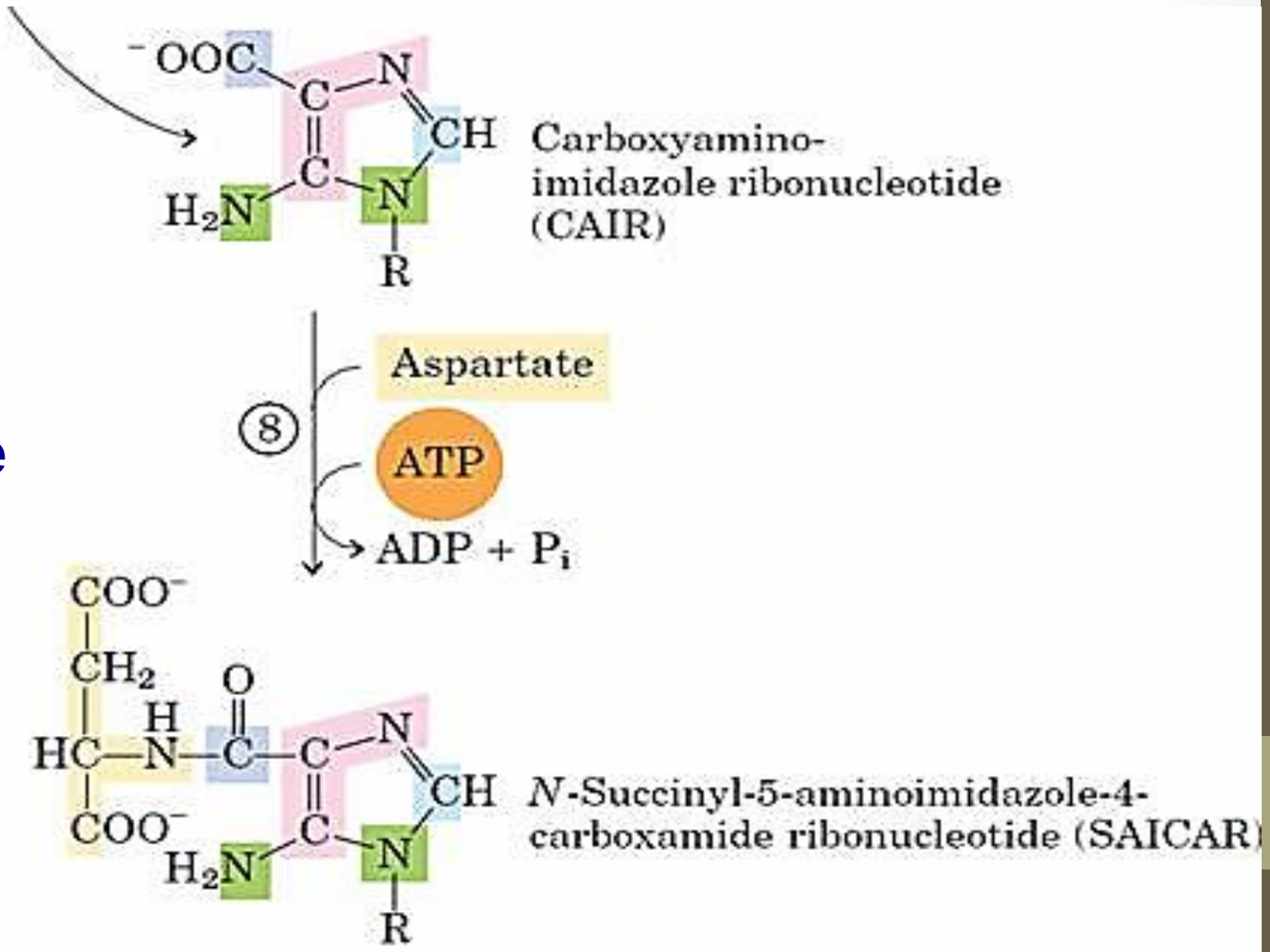
AIR carboxylase



سنتز از نوکلئوتیدهای پورینی

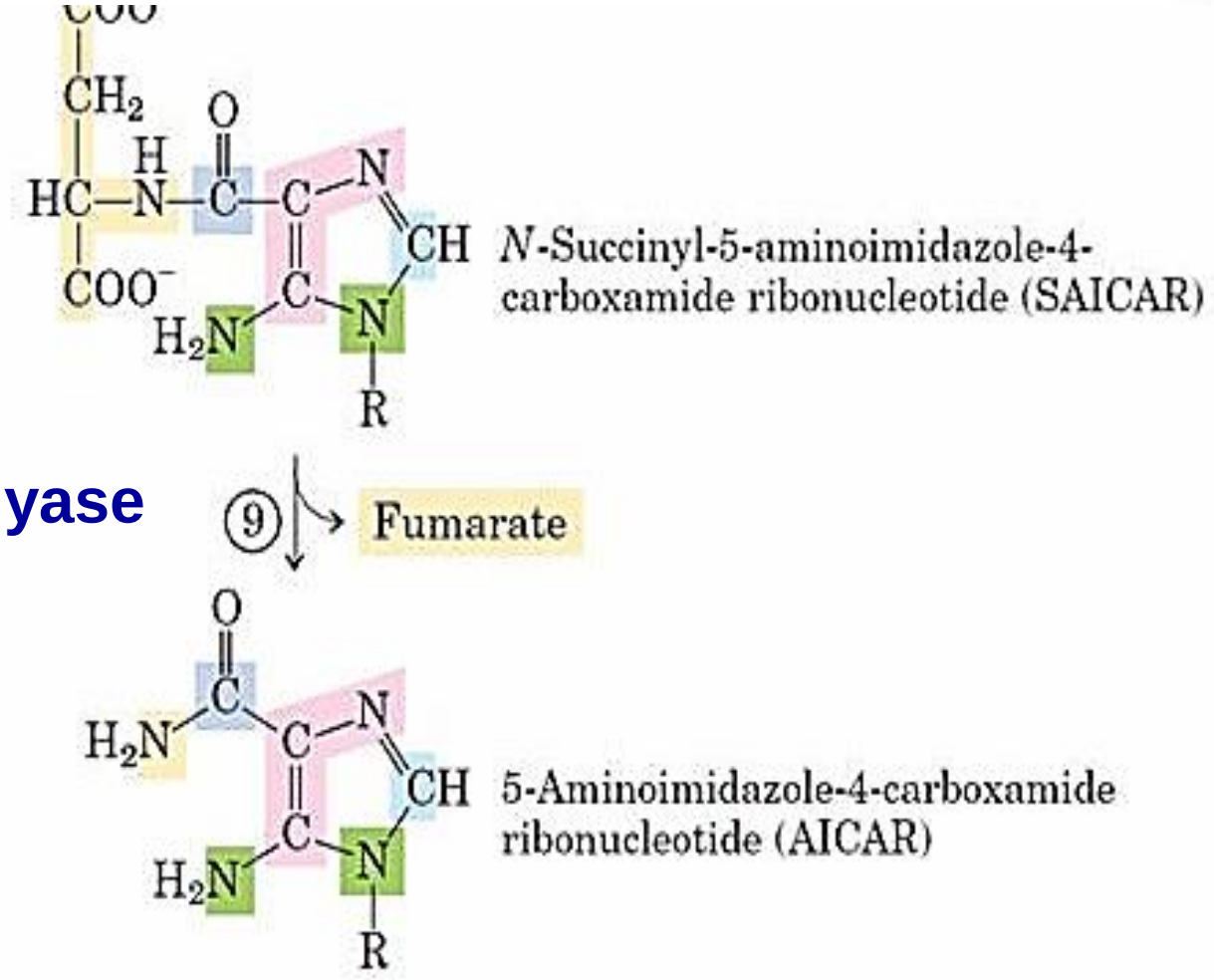
۷- تبدیل CAIR به SAICAR

SAICAR synthetase



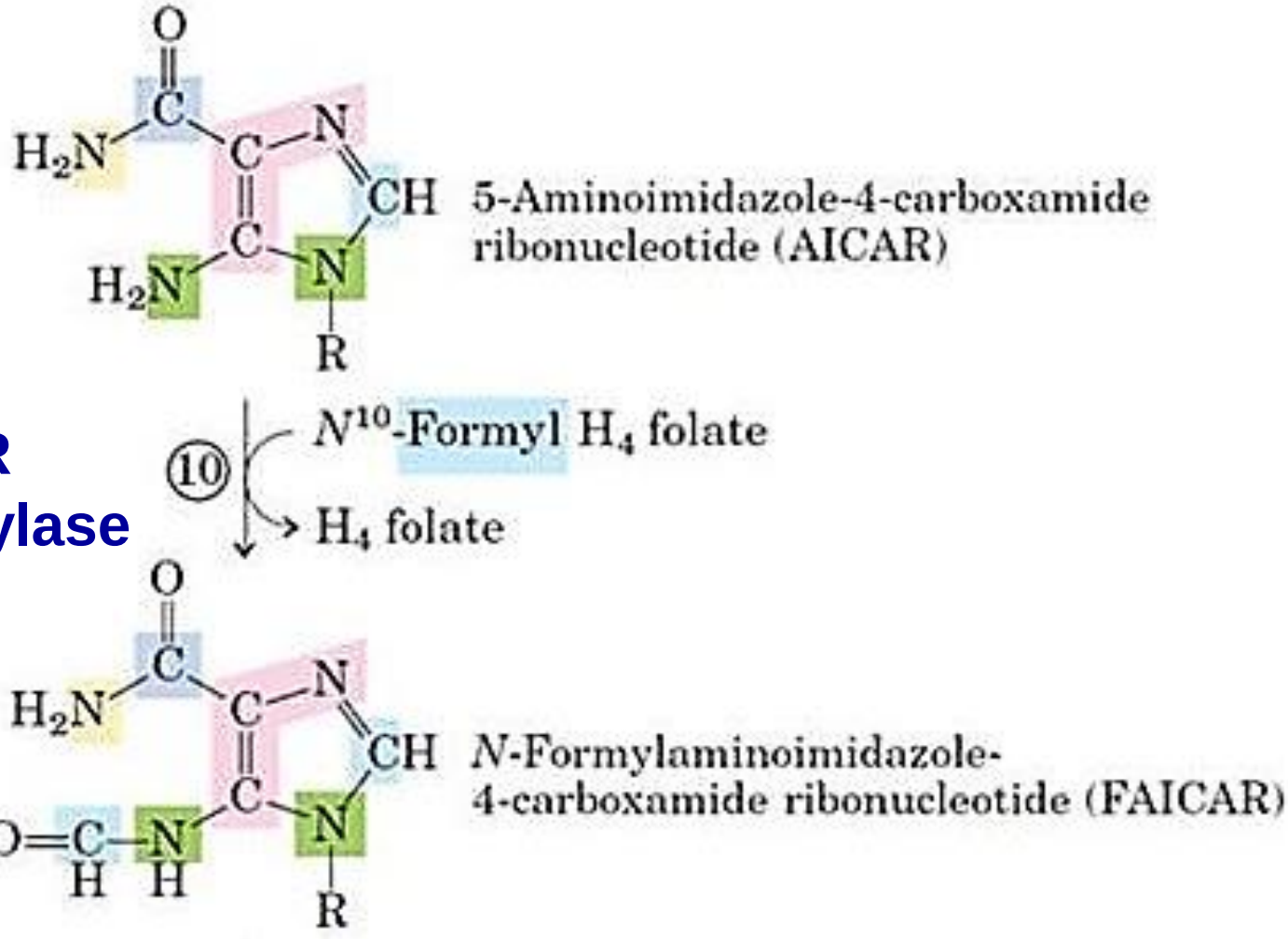
سنتز از نو نوکلئوتیدهای پورینی

۸- تبدیل SAICAR به AICAR



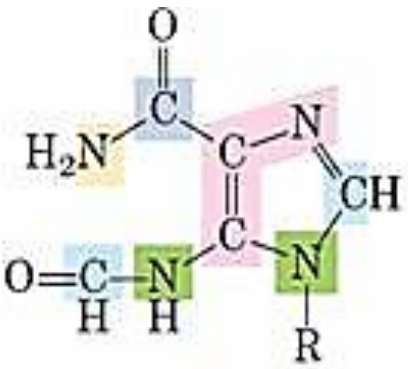
سنتز از نو نوکلئوتیدهای پورینی

۹- تبدیل AICAR به FAICAR



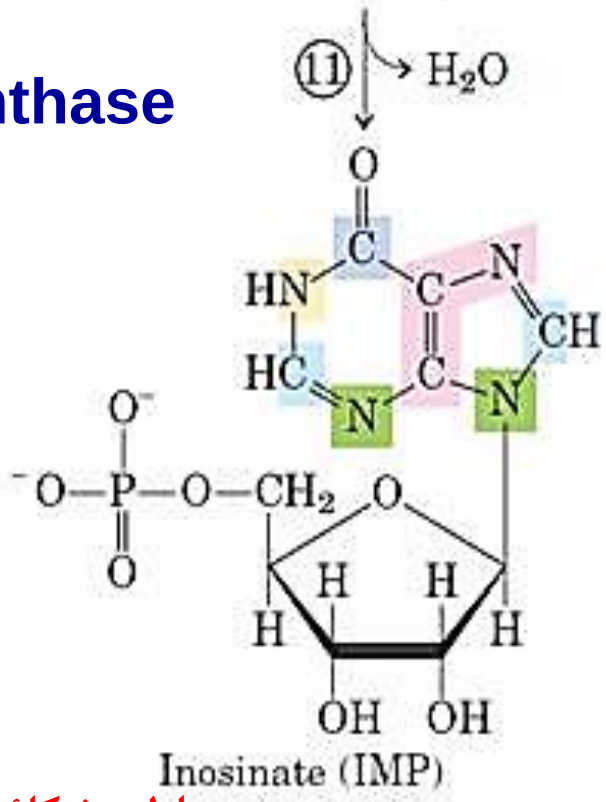
سنتز از نو نوکلئوتیدهای پورینی

۱۰- تبدیل FAICAR به IMP



N-Formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (FAICAR)

IMP synthase

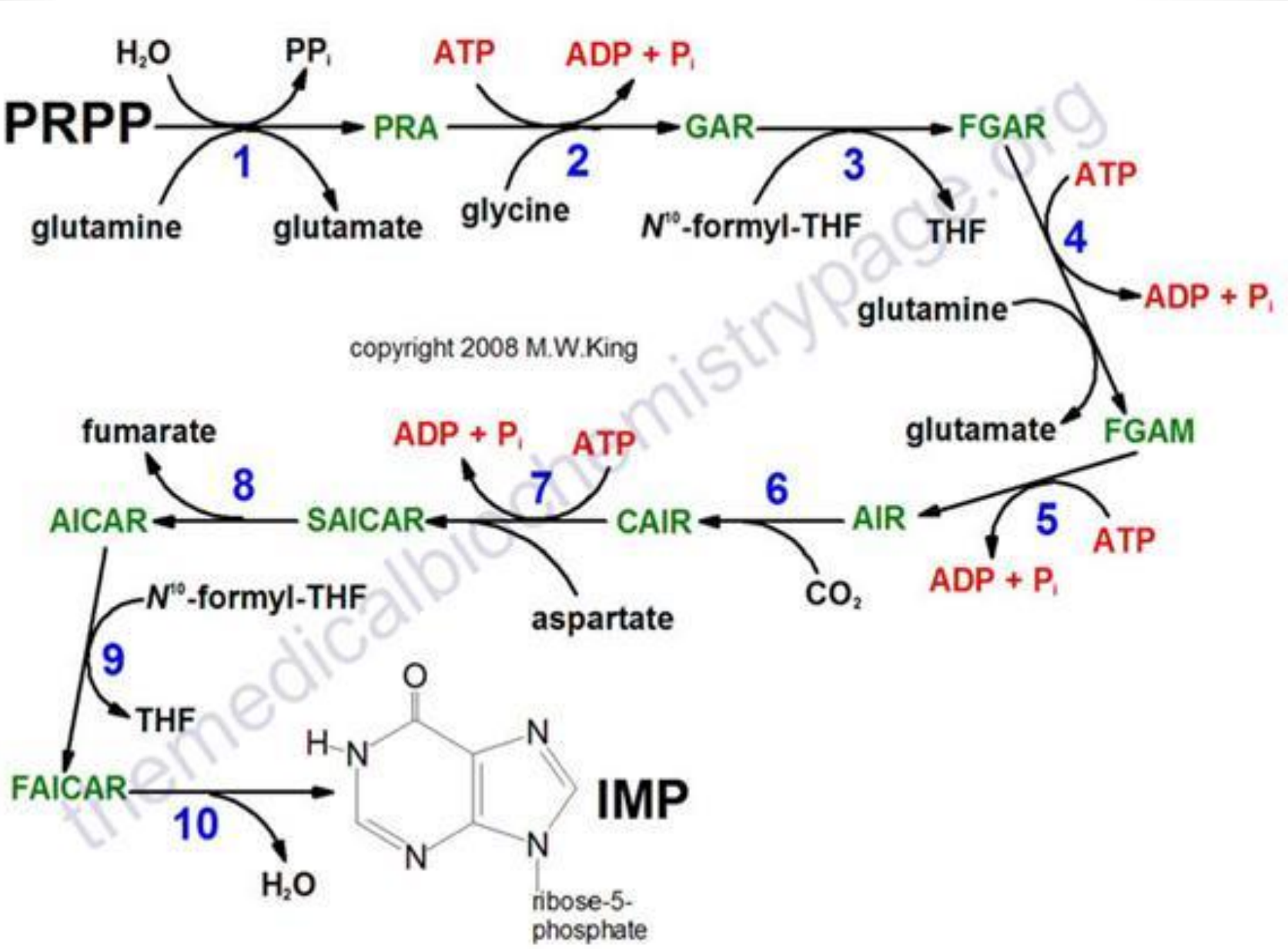


Inosinate (IMP)

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

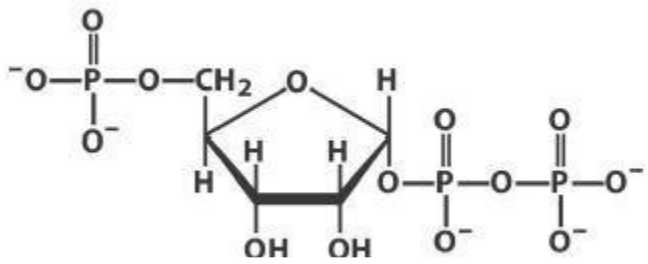
اولین نوکلئوتید پورینی سنتز شده

سنتز از نو نوکلئوتیدهای پورینی

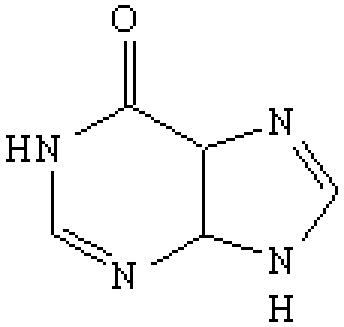


متابولیسم نوکلئوتیدها

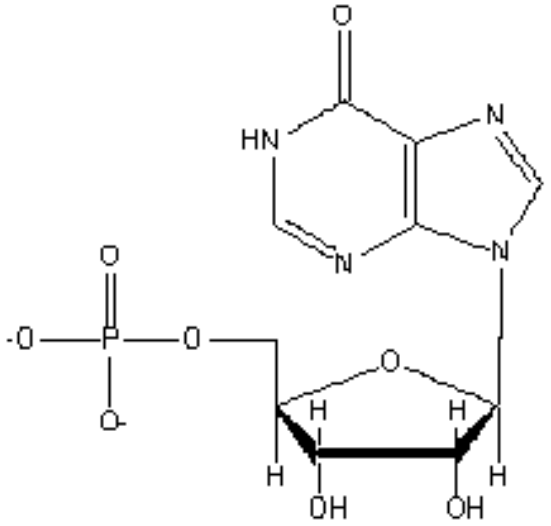
- اولین مشتق پورینی سنتز شده **اینوزین منو فسفات** (IMP) می باشد که باز پورین آن هیپوگزانتین می باشد
- AMP و GMP از IMP تشکیل می شوند.



PRPP

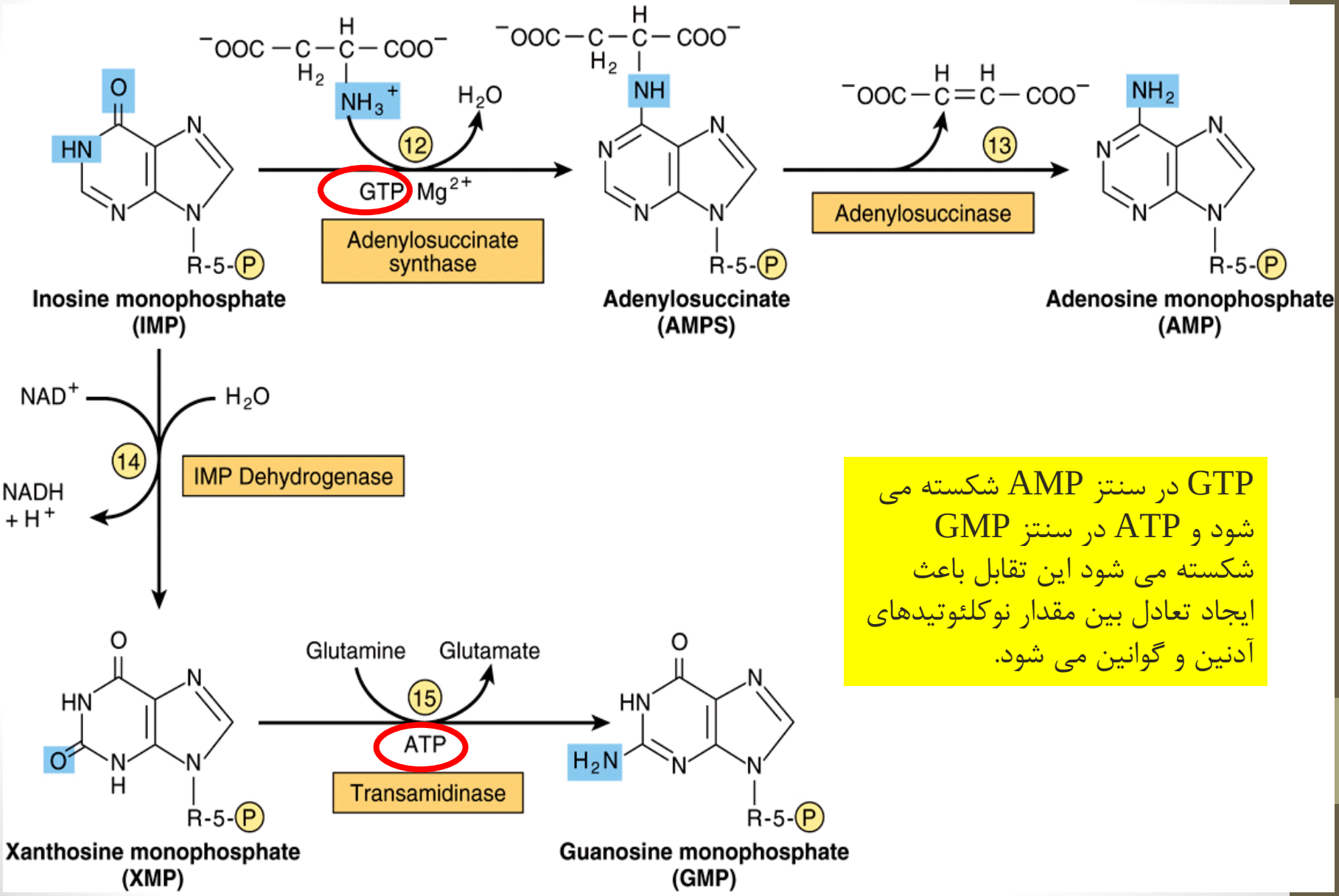


Hypoxanthine



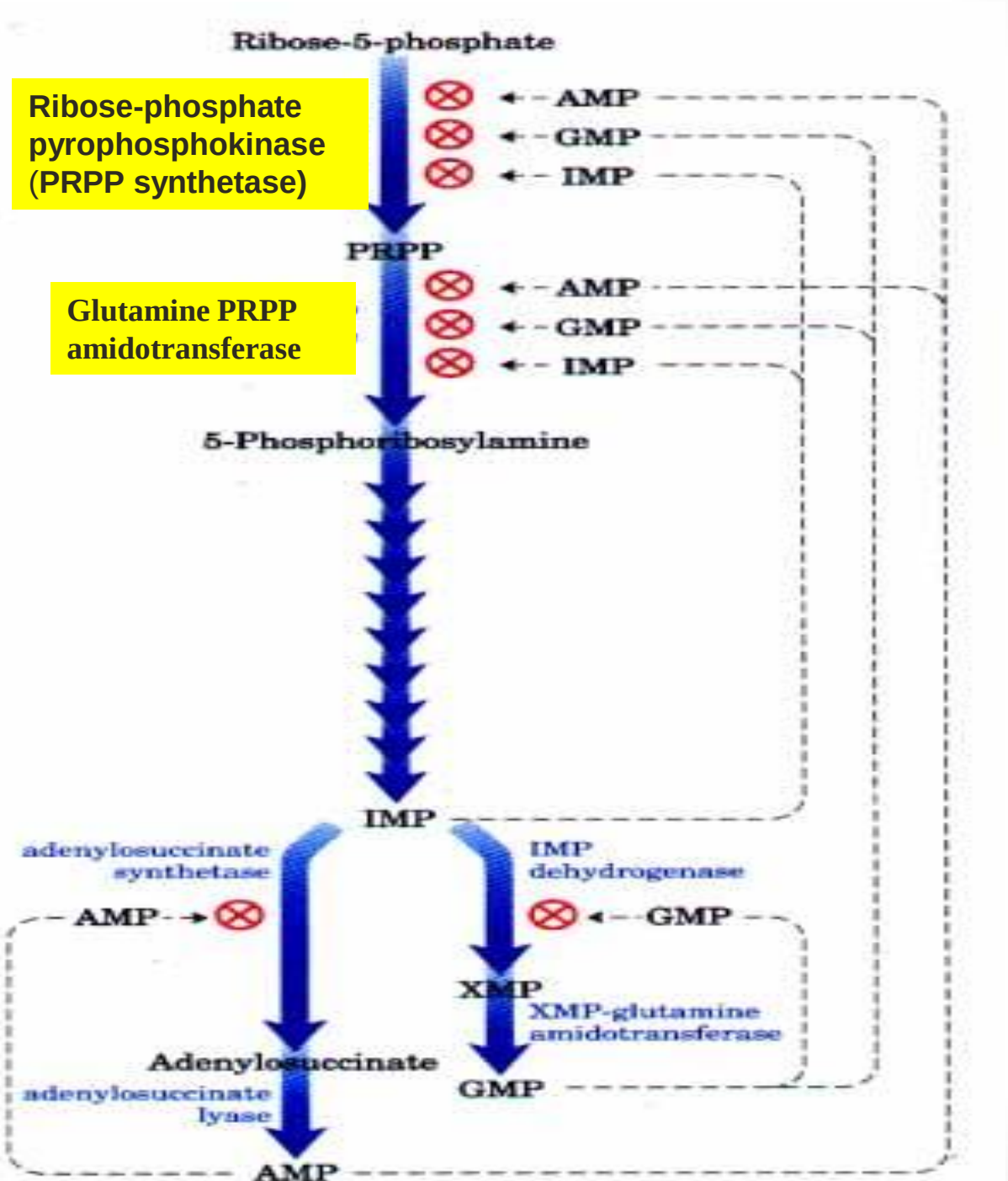
IMP

سنتز AMP و GMP از IMP



GTP در سنتز AMP شکسته می شود و ATP در سنتز GMP شکسته می شود این تقابل باعث ایجاد تعادل بین مقدار نوکلئوتیدهای آدنین و گوانین می شود.

تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورینی



تنظیم بیوسنتز نوکلئوتیدهای پورینی

۱- در سطح PRPP:

- میزان ریبوز ۵- فسفات
- فعالیت PRPPسنتاز: توسط GDP، GMP، ADP و AMP مهار می شوند.

۲- در سطح **PRPPآمیدوترانسفراز (واکنش متعهد کننده مسیر)**: توسط IMP، GMP و AMP مهار می شوند و توسط PRPP فعال می شود.

۳-**آنزیم آدنیلوسوکسینات سنتتاز** (سنتز آدنیلوسوکسینات از IMP) توسط AM P مهار می شود و **IMPدهیدروژناز** (سنتز XMP از IMP) توسط GMP مهار می شود.

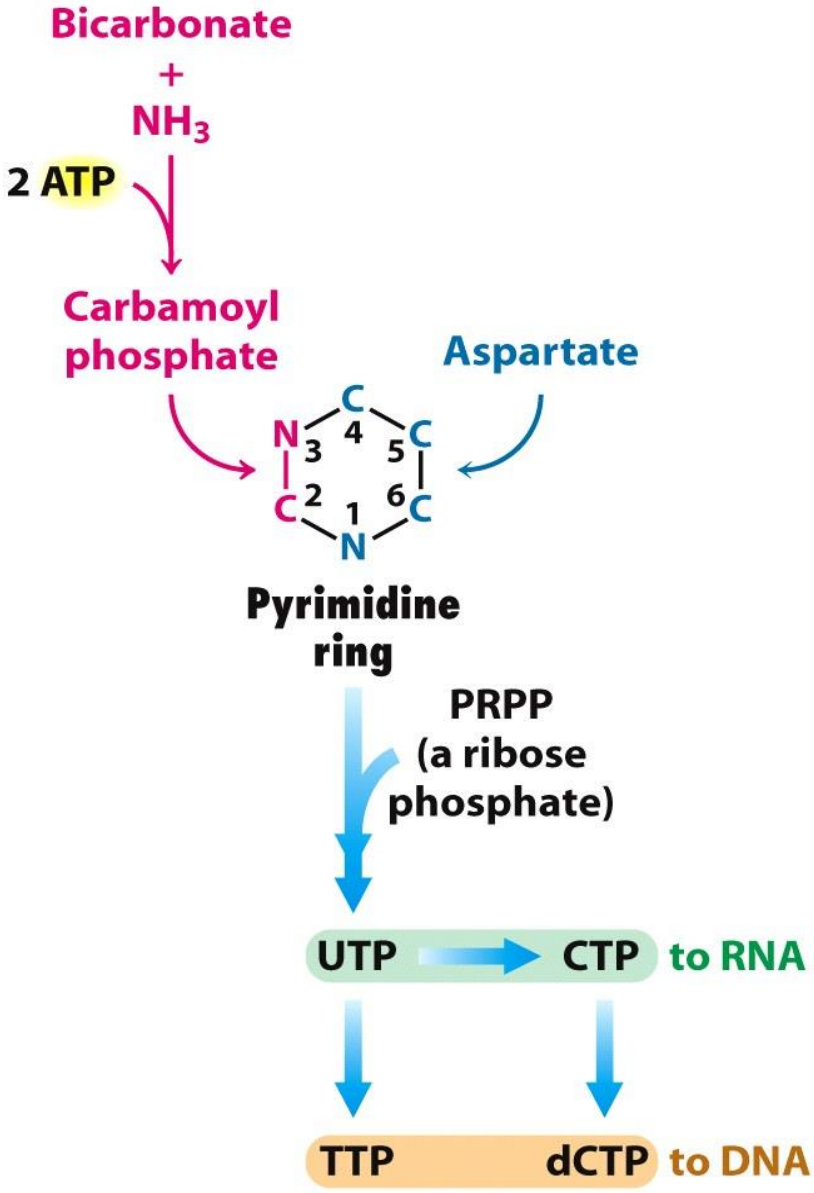
۴-GTP در سنتز AMP شکسته می شود و ATP در سنتز GMP شکسته می شود این تقابل باعث ایجاد تعادل بین مقدار نوکلئوتیدهای آدنین و گوانین می شود.

مسیر بازیافت برای نوکلئوتیدهای پورینی

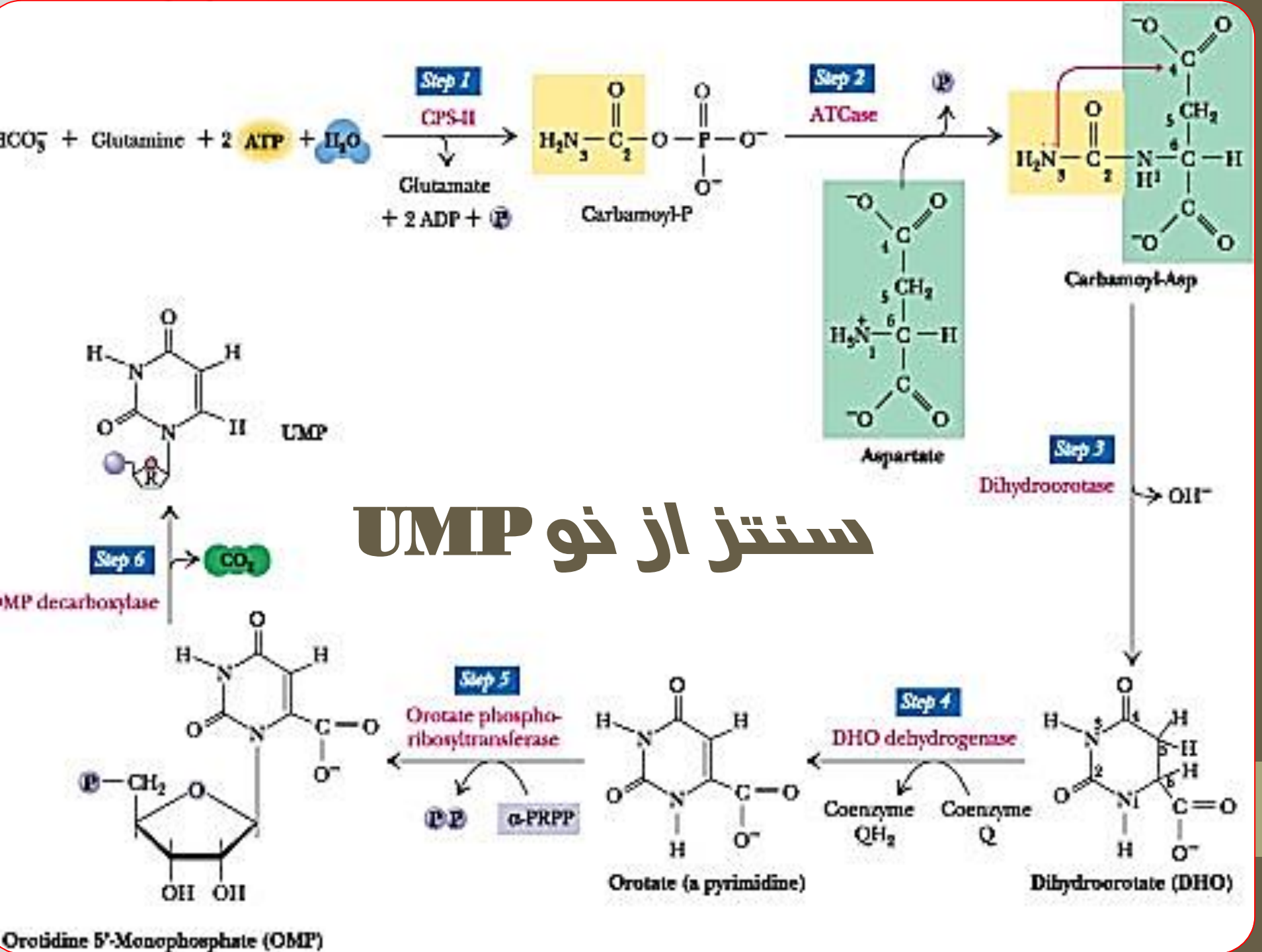
- ۱- آنزیم هیپوگزانتین-گوانین فسفوریبوزیل ترانسفراز یا HGPRT تولید G MP از گوانین و یا IMP از هیپوگزانتین می کند.

- ۲- آنزیم آدنین فسفوریبوزیل ترانسفراز یا APRT تولید AMP می کند

سنتز از نو نوکلئوتیدهای پیریمیدین

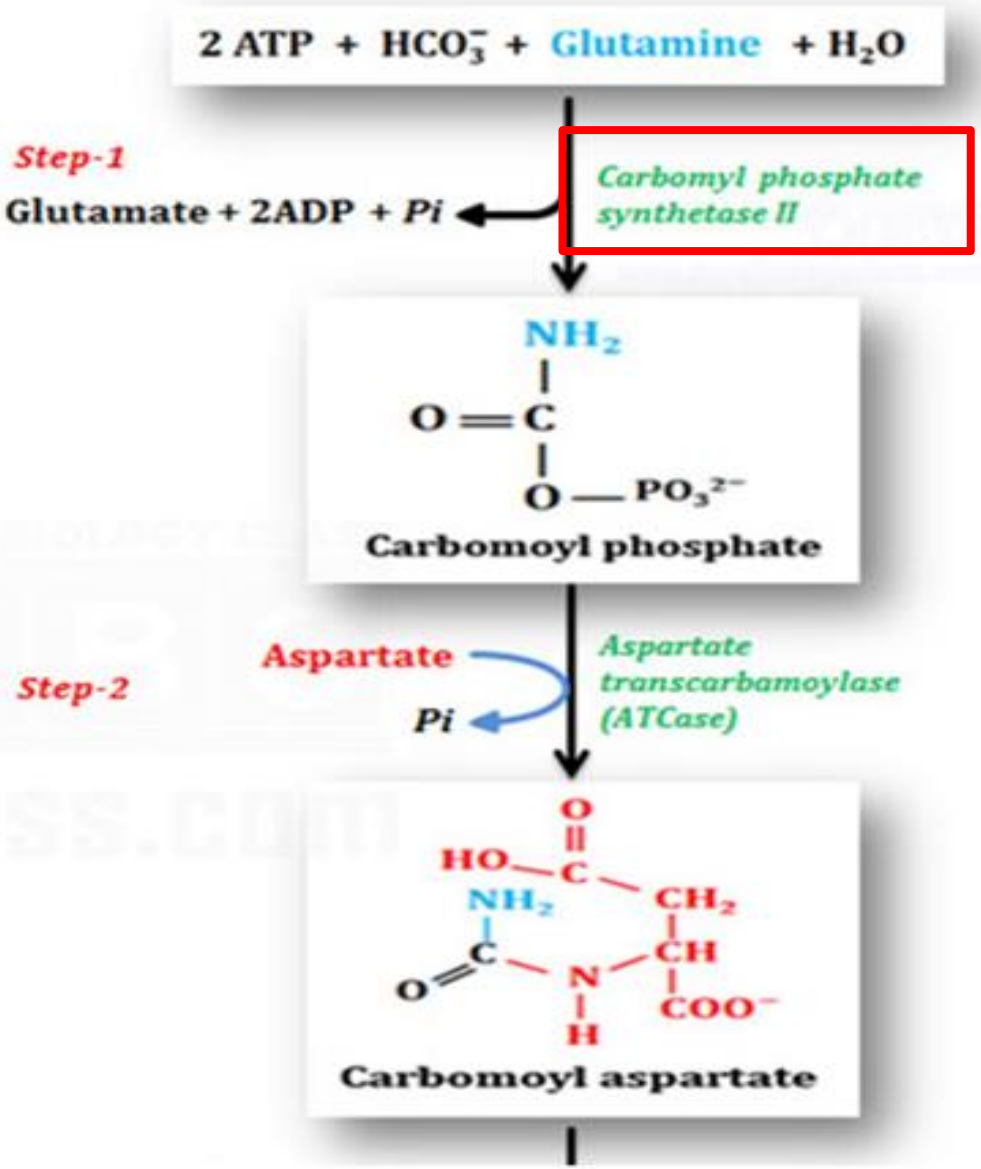


- حلقه پیریمیدین بر خلاف حلقه پورین روی مولکول PRPP ساخته نمی شود.
- پیش سازهای حلقه: گلوتامین، آسپارتات و CO2
- اولین مرحله: تولید کاربامیل فسفات

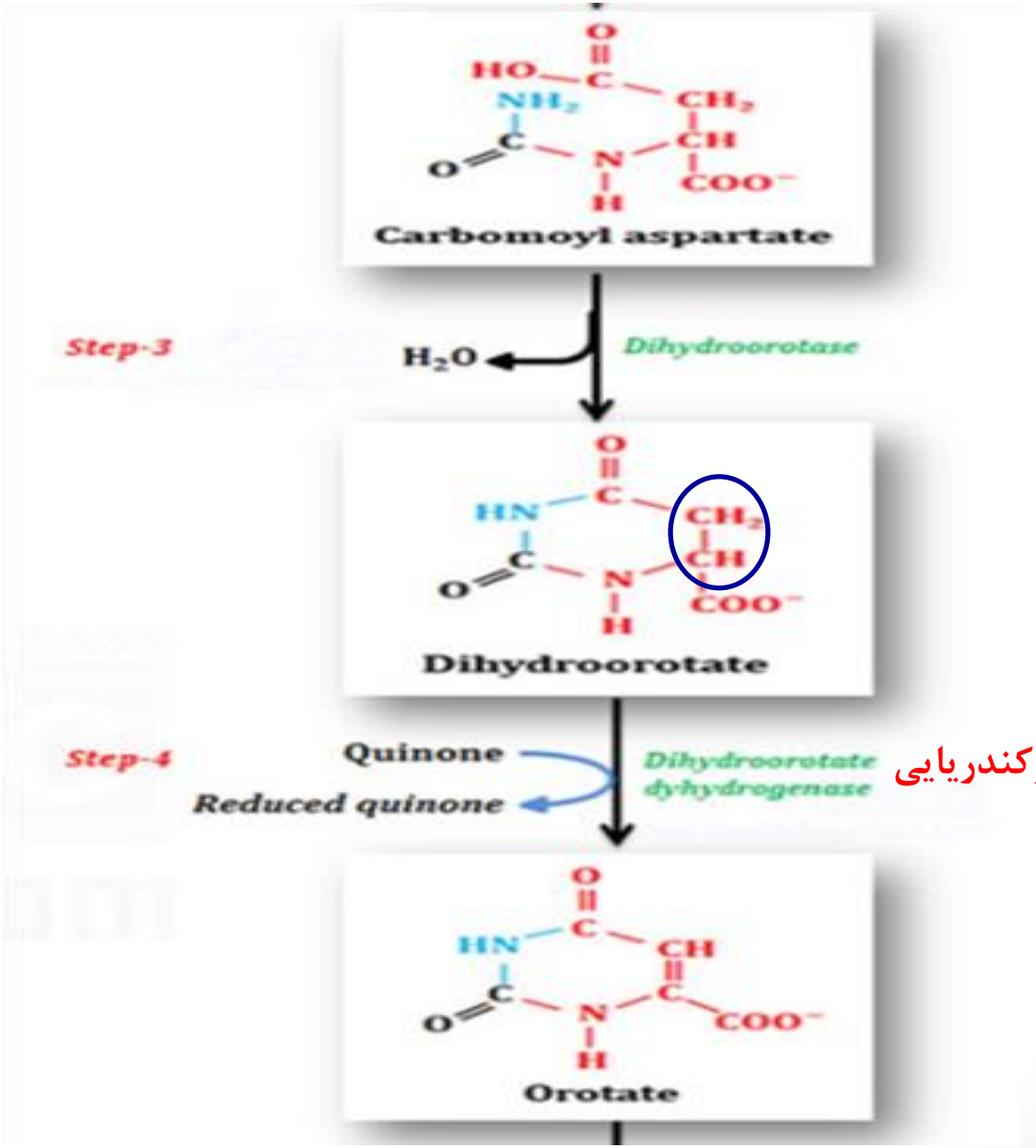


سنتز از نو UMP

سنتز از نوکلئوتیدهای پیریمیدین

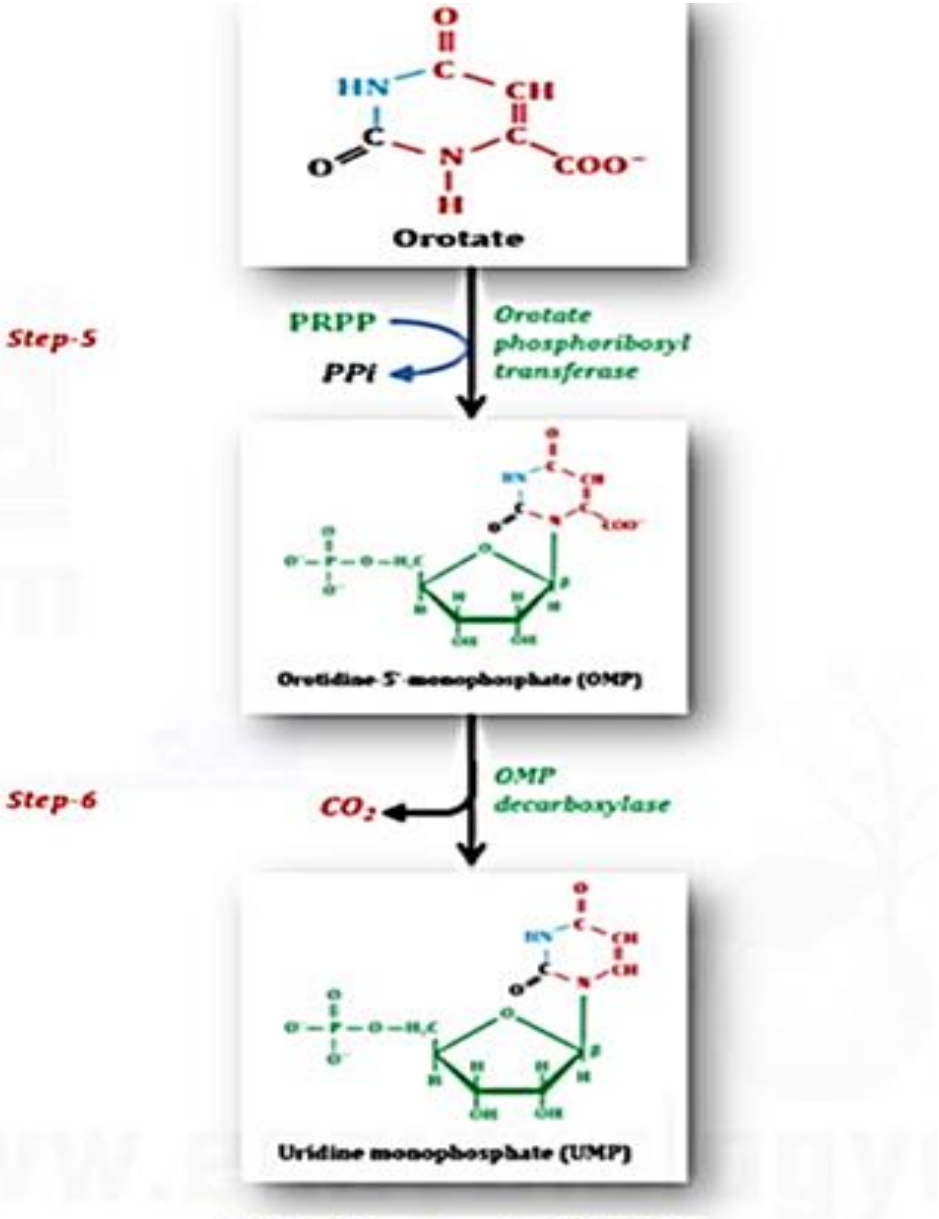


سنتز از نوکلئوتیدهای پیریمیدین (ادامه)



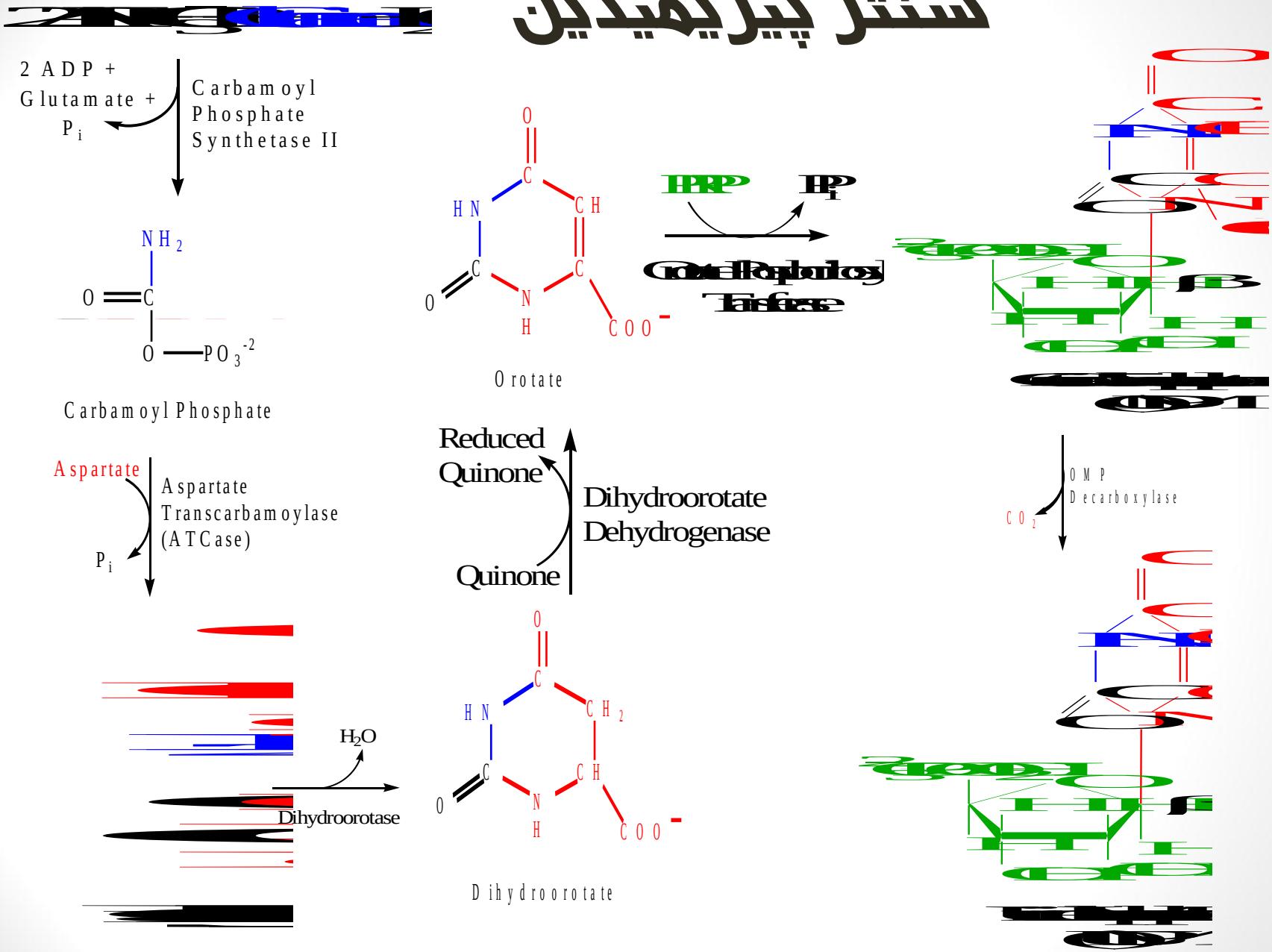
تنها واکنش میتوکندریایی

سنتز از نوکلئوتیدهای پیریمیدین(ادامه)



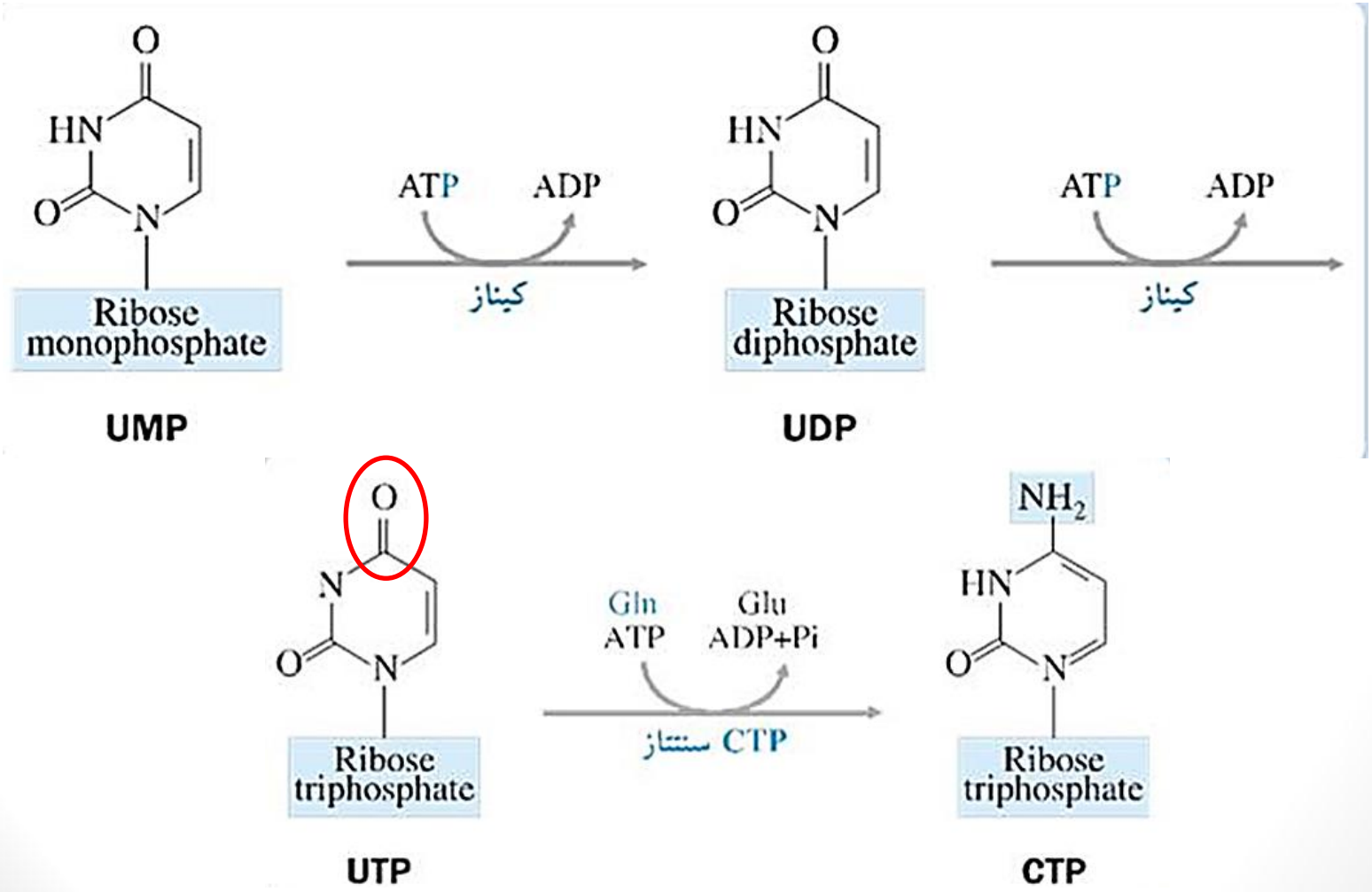
Uridine Monophosphate (UMP) Synthesis

سنتز پیریمیدین



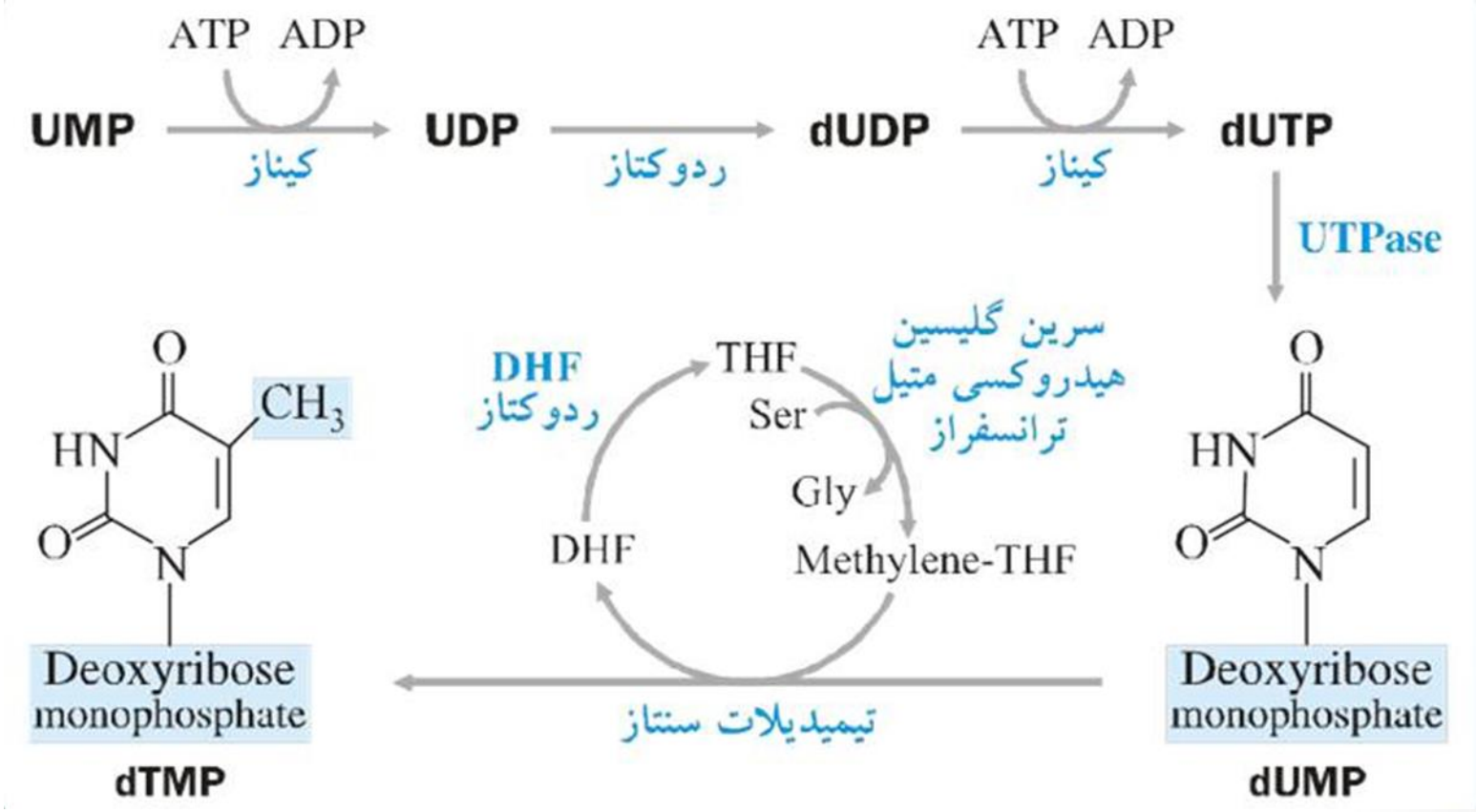
بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی:

تولید CTP از UMP



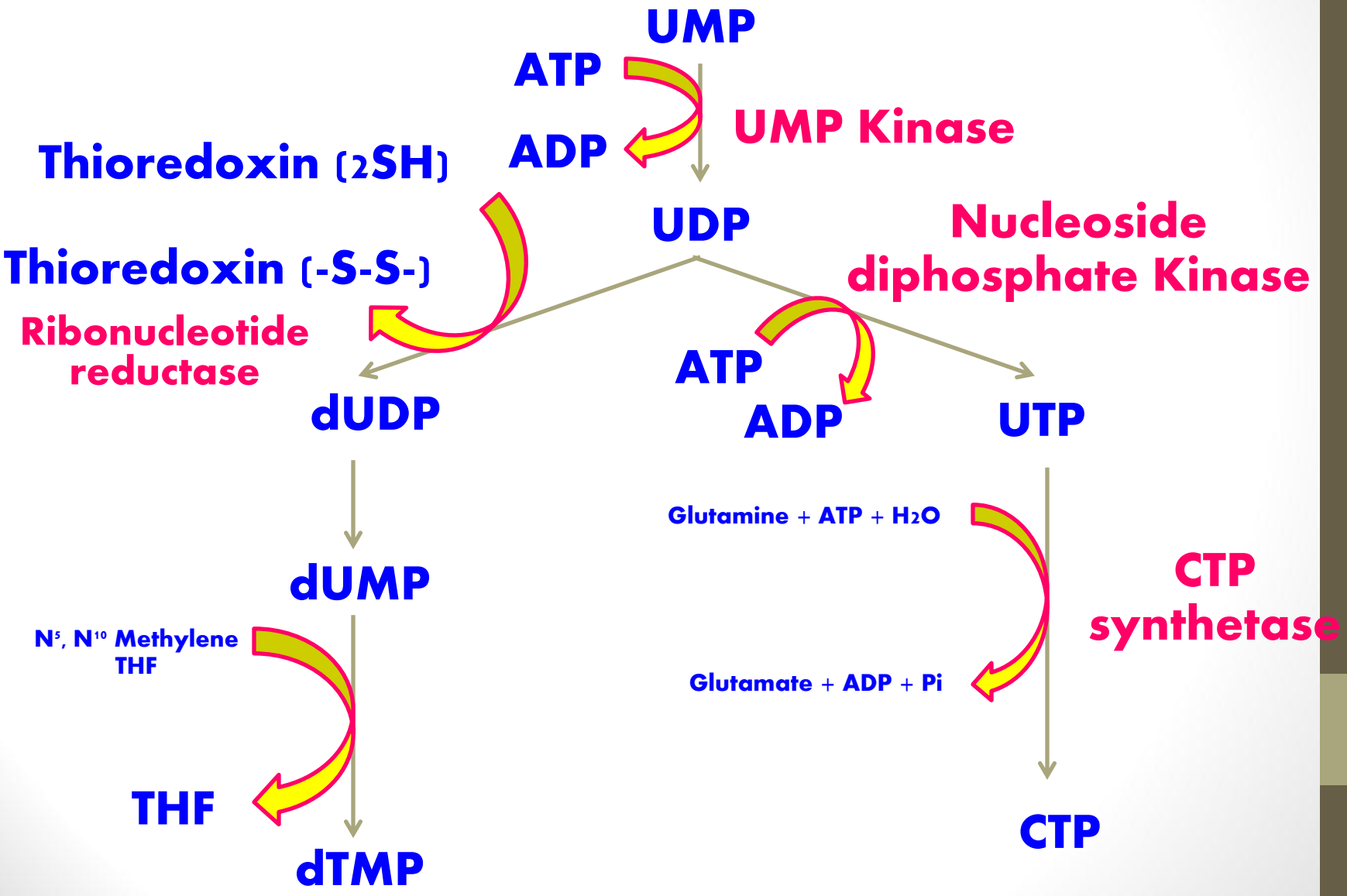
بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی:

تولید dTMP از UMP

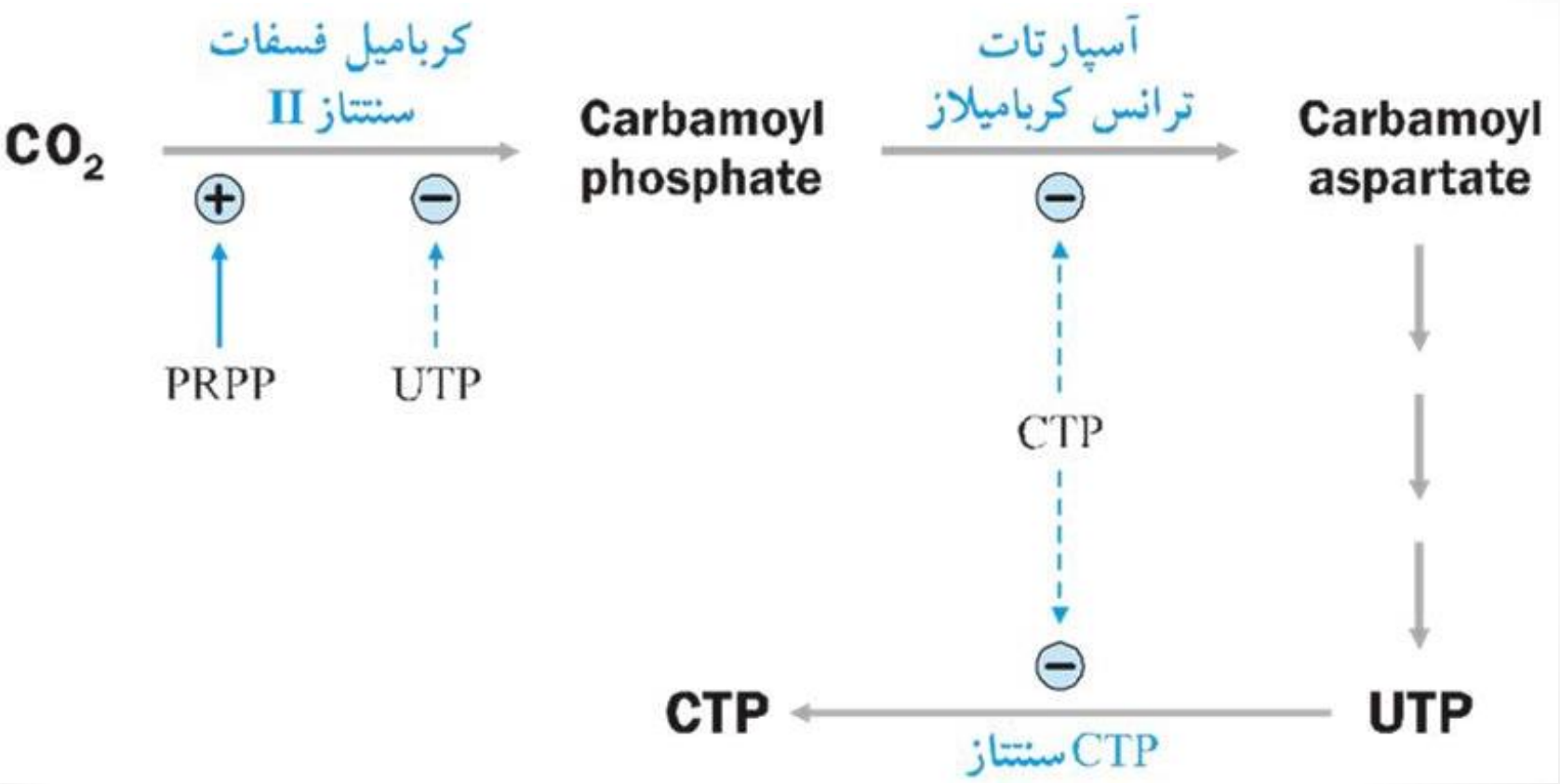


بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی:

تولید dTMP و CTP از UMP



بیوسنتز از ابتدای نوکلئوتیدهای پیریمیدینی:
نحوه تنظیم



مسیر بازیافت سنتز نوکلئوتیدها

آنزیم Gln:PRPP–آمیدو ترانسفراز در گلبولهای سفید و قرمز وجود ندارد و فعالیت آن در مغز پایین است.

منبع بازها:

۱- کبد به عنوان محل اصلی سنتز بازها و

۲- تخریب نوکلئوتیدهای درون سلولی

مسیرهای بازیافت:

- ۱- فسفوریبوزیلاسیون بازها
- ۲- فسفریلاسیون: تبدیل نوکلئوزید به نوکلئوتیدها

مسیر بازیافت سنتز نوکلئوزید منوفسفات
فسفوریبوزیلاسیون بازها

Adenine +PRPP —(Adenine phosphoribosyl transferase)→ AMP + PPi

Guanine + PRPP —(Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase)→ GMP + PPi

Hypoxanthine + PRPP —(Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase)→ IMP + PPi

Py + PRPP —(Pyrimidine phosphoribosyl transferase)→ Py nucleoside 5-phosphate

مسیر بازیافت سنتز نوکلئوزید منوفسفات
فسفوریلاسیون نوکلئوزید ها

- واکنش آدنوزین کیناز

Adenosine + ATP ⟶ AMP + ADP

Deoxy Adenosine + ATP ⟶ dAMP + ADP

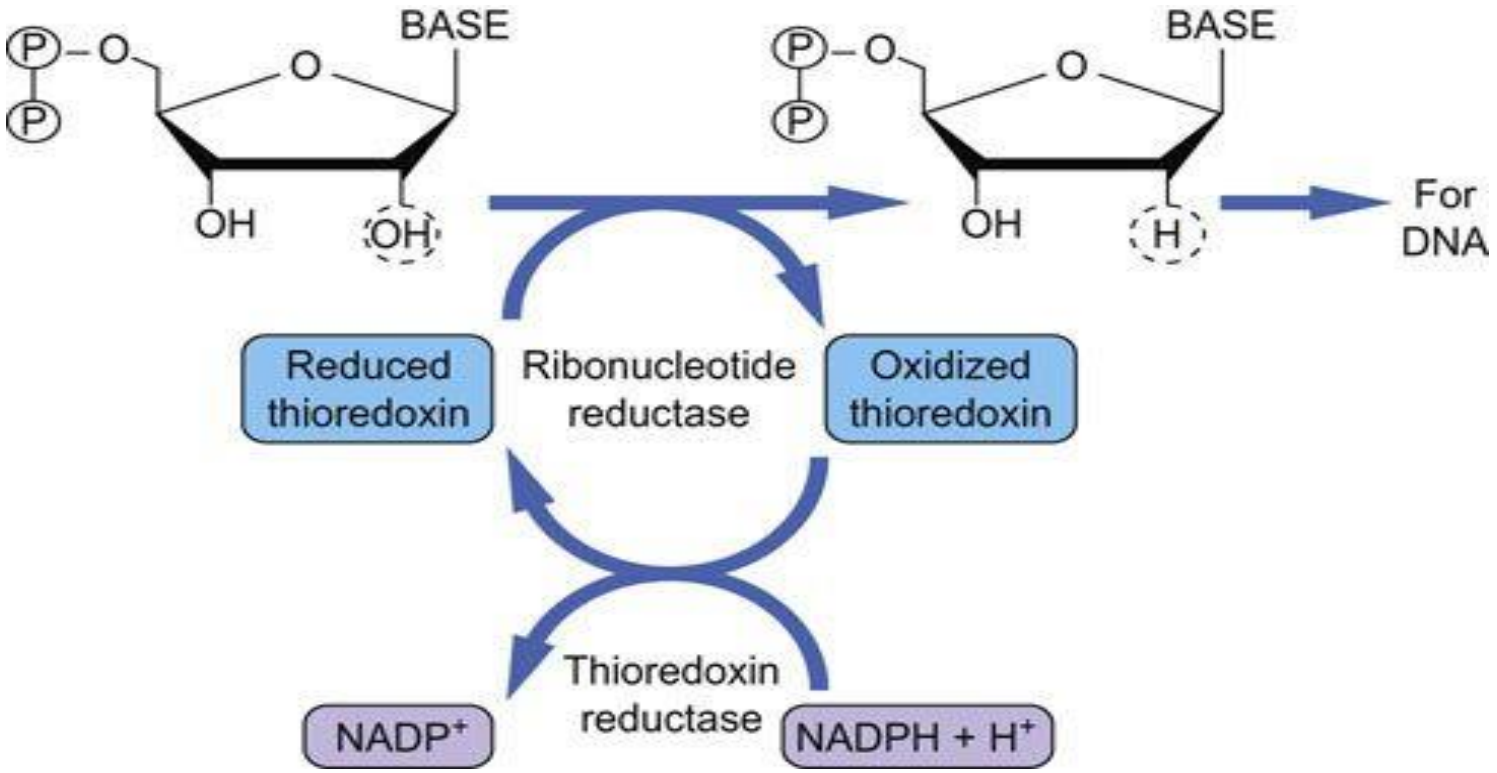
- واکنش داکسی‌سیتیدین کیناز

Deoxycytidine + ATP ⟶ dCMP + ADP

- واکنش تیمیدین کیناز

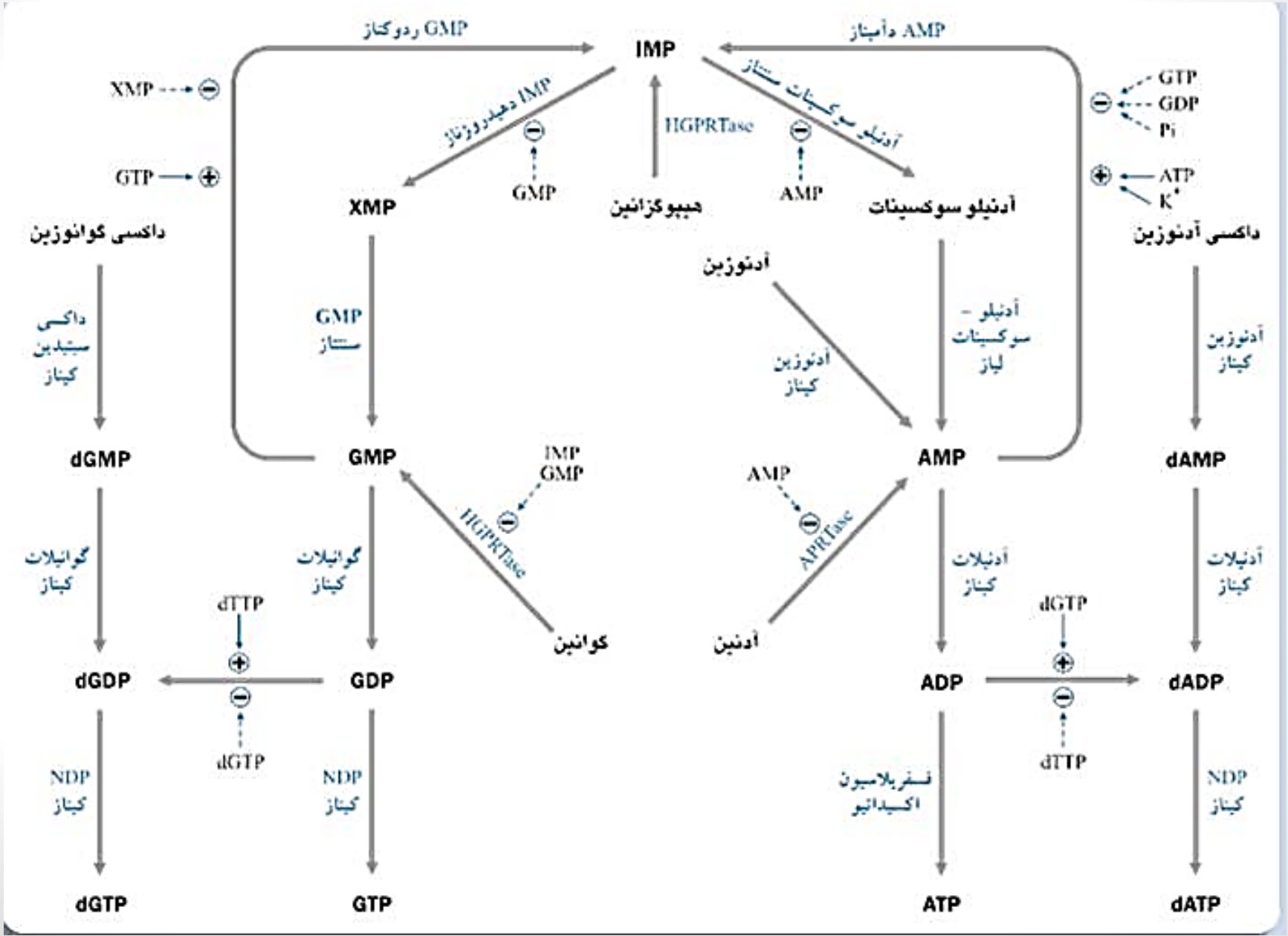
Thymidine + ATP ⟶ TMP + ADP

سنتز داکسی ریبونوکلئوتیدها

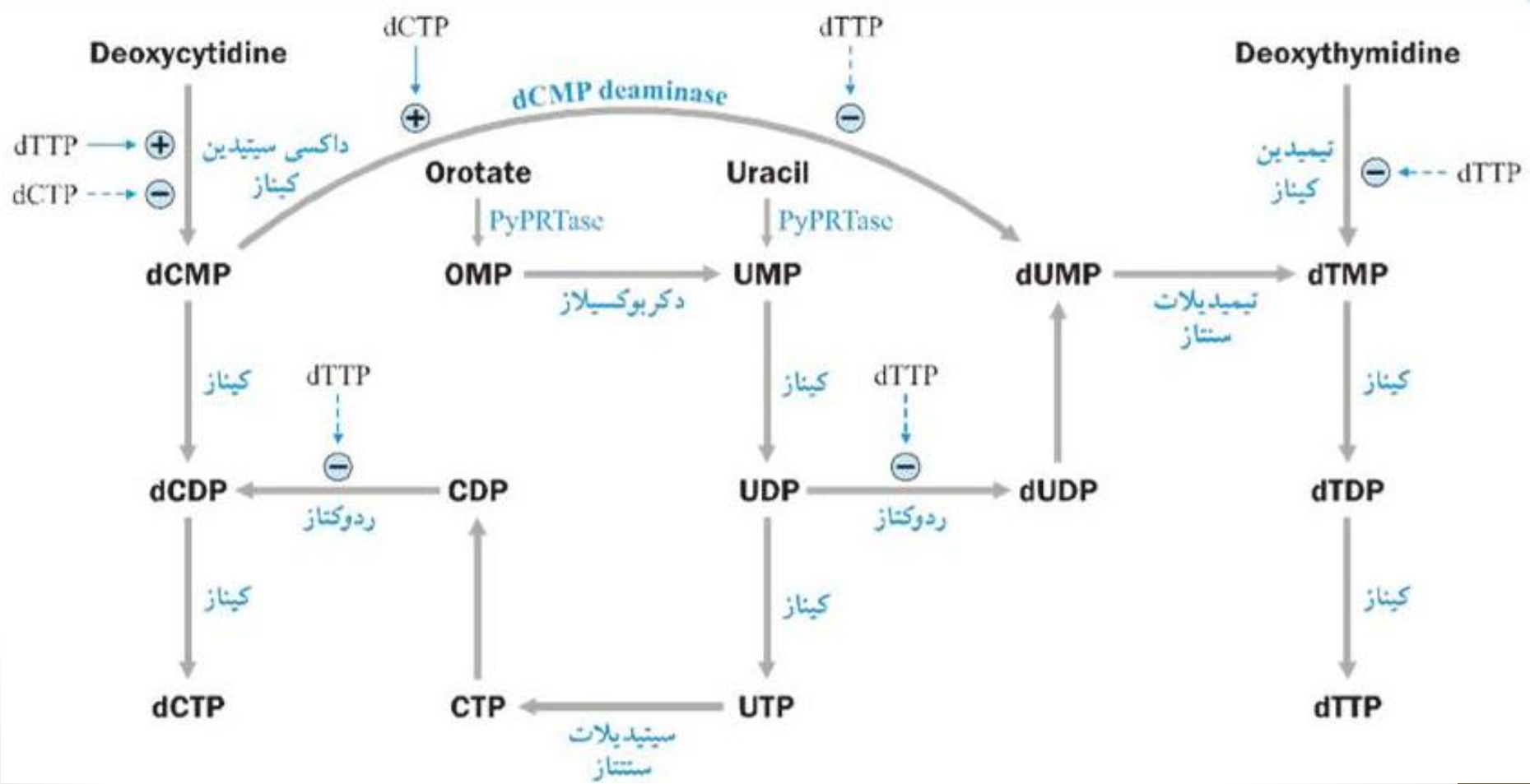


سوبسترای واکنش نوکلئوزید دی فسفات (ADP، GDP، CDP و یا UDP) می باشد

تبدیل متقابل نوکلئوتیدهای پورینی



تبدیل متقابل نوکلئوتیدهای پیریمیدینی

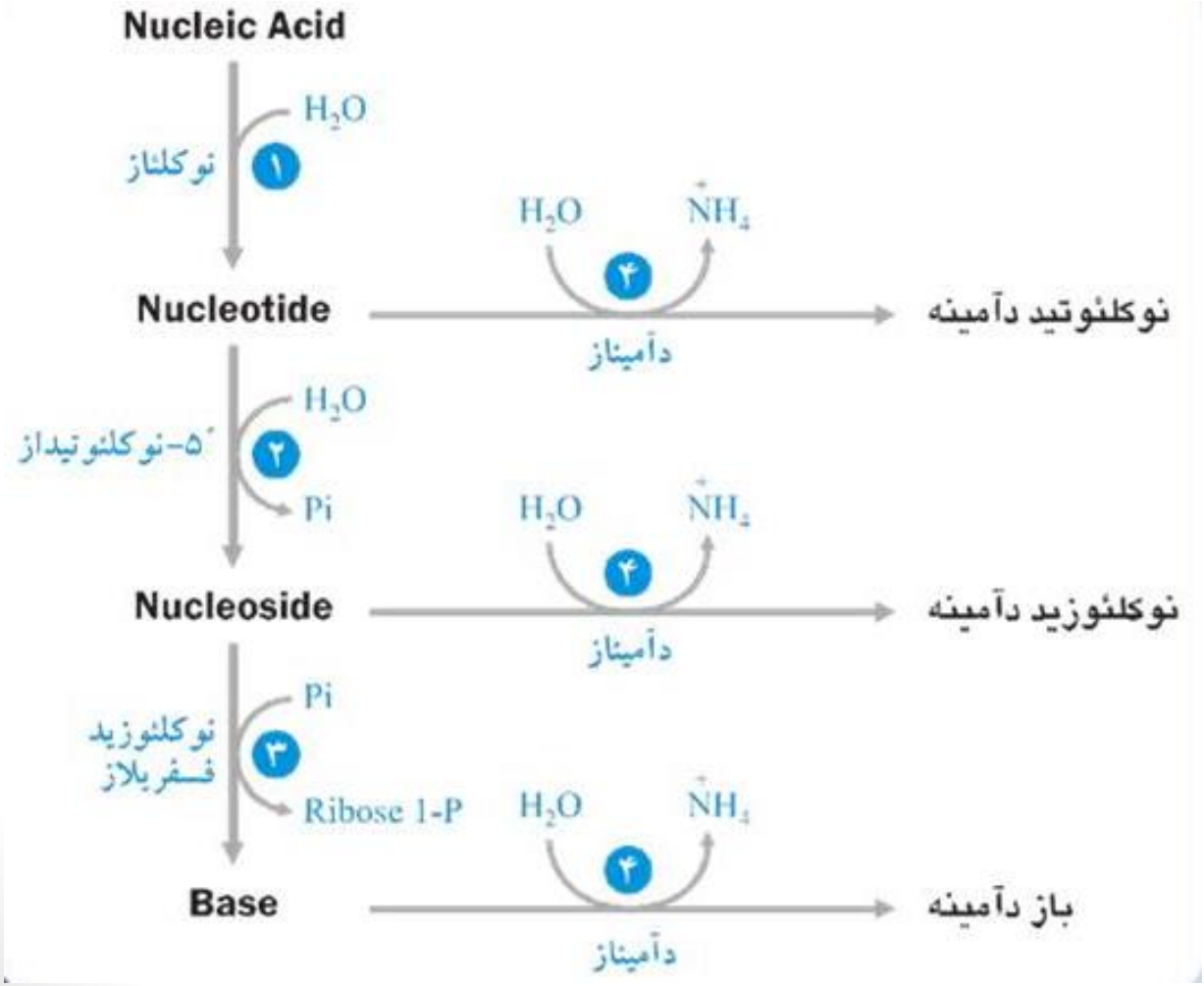


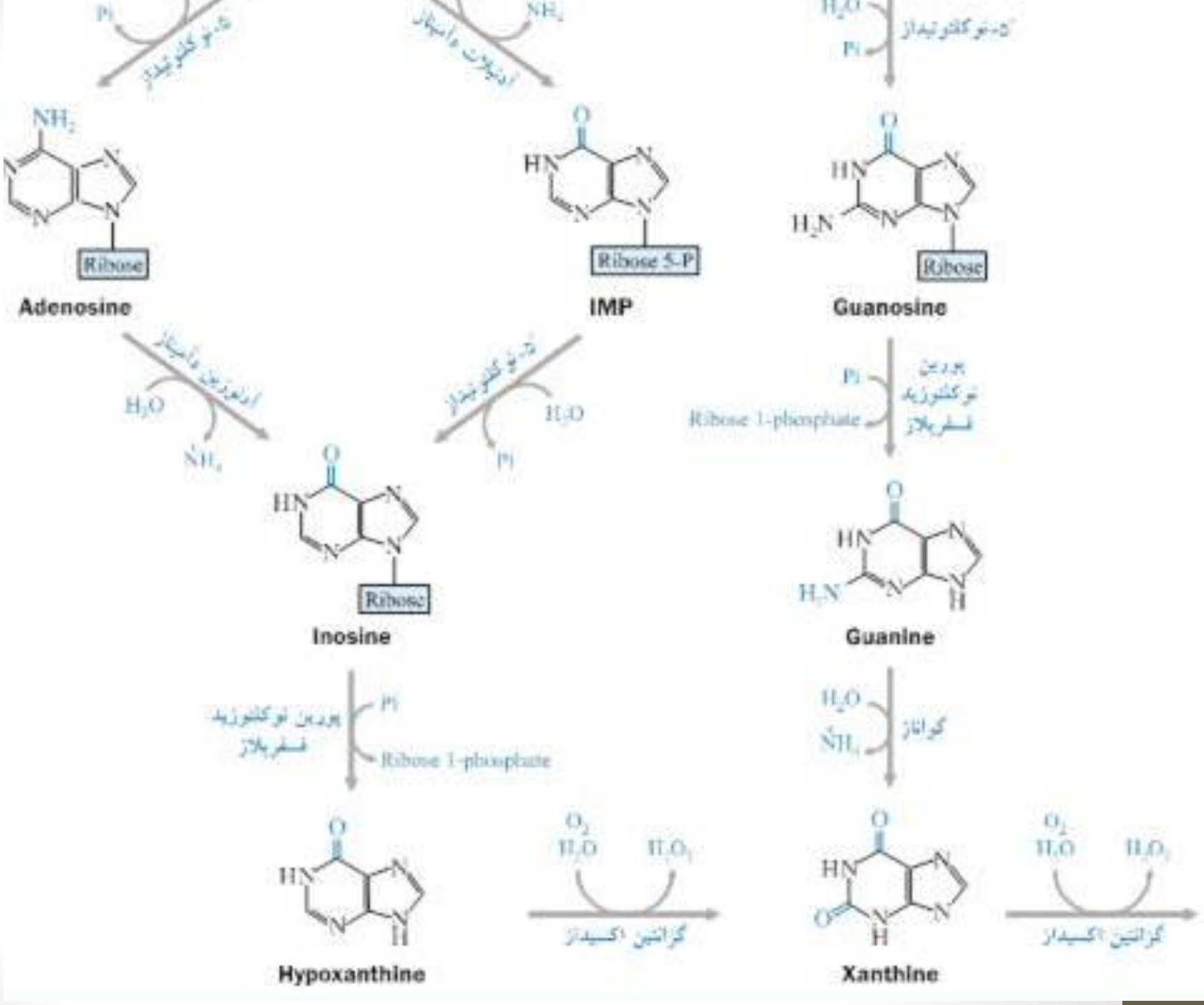
کاتابولیسم اسیدهای نوکلئیک و نوکلئوتیدها

تجزیه نوکلئوتیدهای پورینی و پیریمیدینی

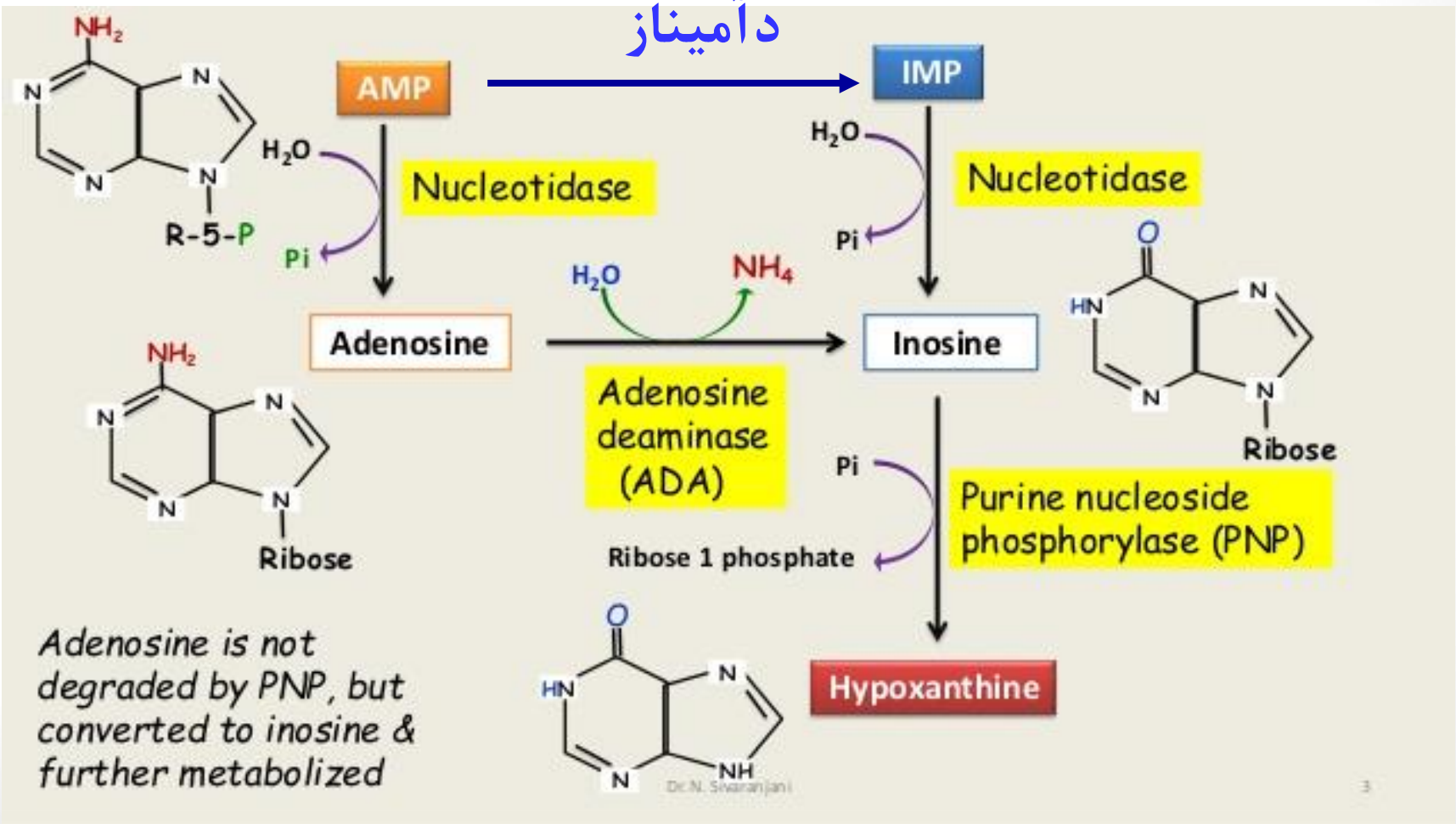
- نوکلئیک اسیدهای غذا توسط نوکلئازهای پانکراس و فسفودی استرازهای روده به نوکلئوتیدها تخریب می شوند
- آنزیم نوکلئوتیدازفسفات ′5 را از پورین ها و پیریمیدین های ریبو یا داکسی ریبو نوکلئوتیدها جدا می کند.

چهار دسته آنزیم های مسئول تجزیه اسیدای نوکلئیک و کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی

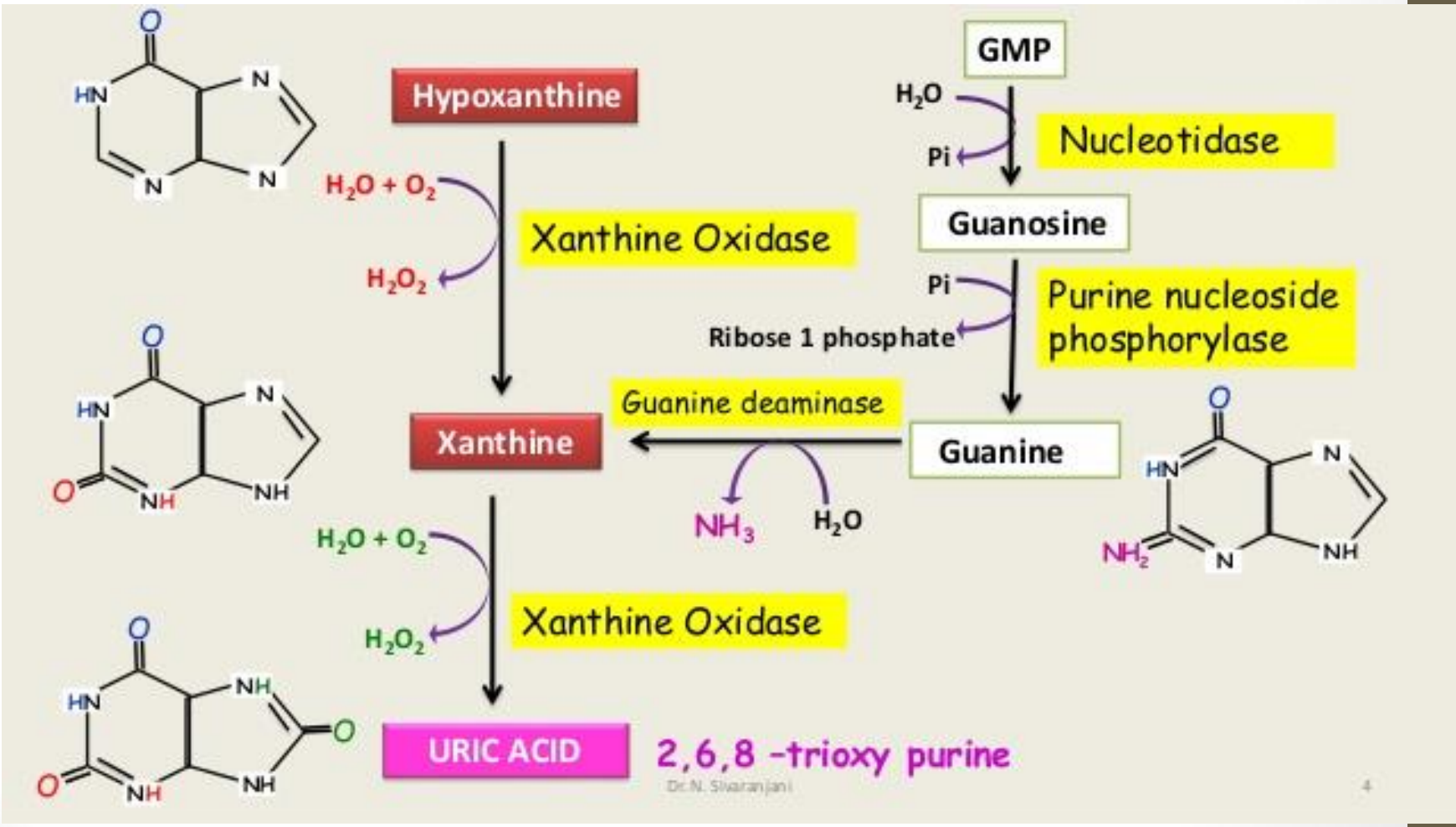



Adenosine
IMP
Guanosine
Inosine
Guanine
Hypoxanthine
Xanthine
Ribose
Ribose 5-P
Ribose 1-phosphate

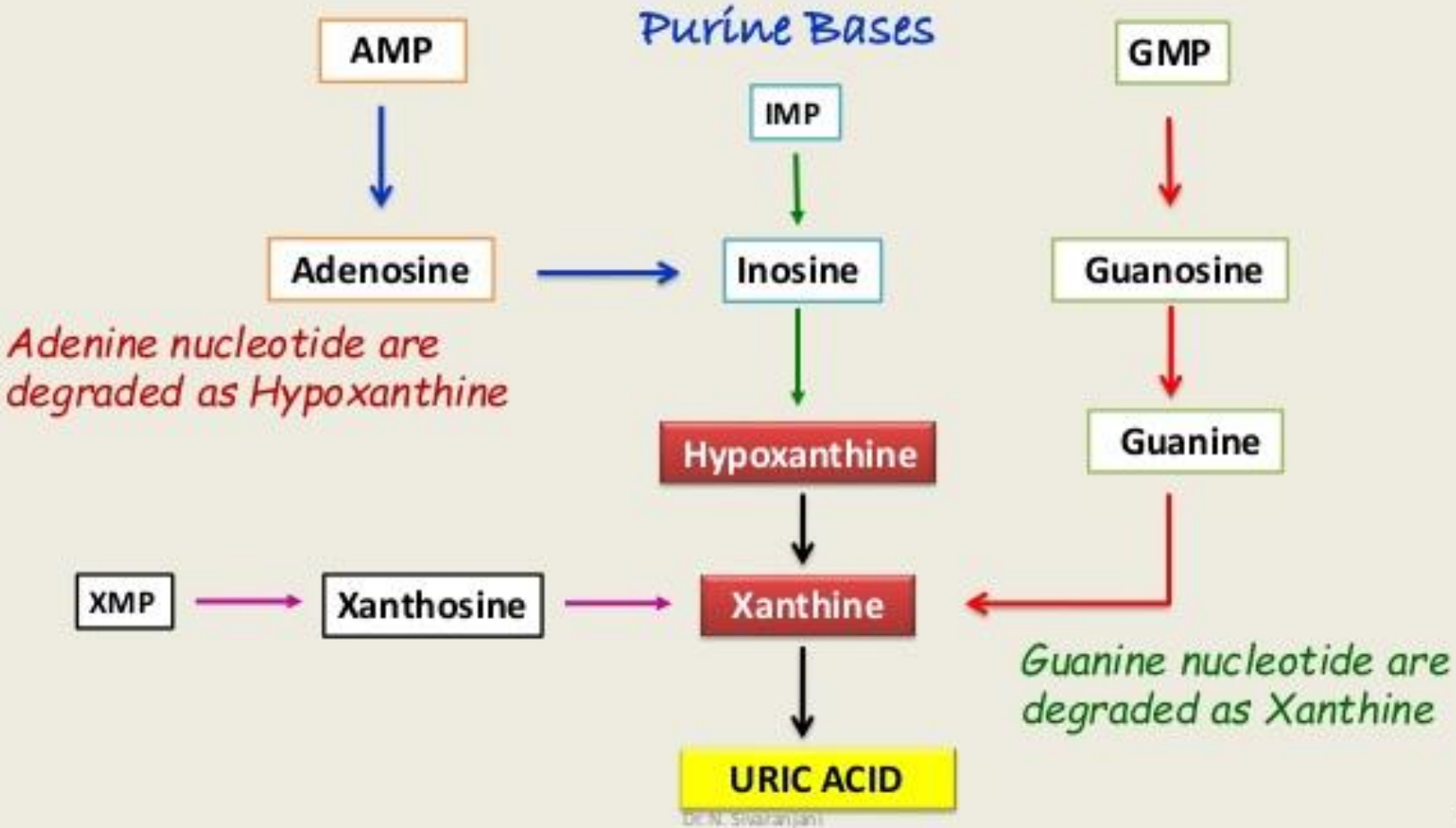
کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی (AMP و IMP)



کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی (GMP)



کاتابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی



اختلالات متابولیسم پورین ها

هیپراوریسمی

سندرم لش نیهان: نقص HGPRTase

بیماری فون ژیرکه: کمبود گلوکز ۶-فسفاتاز

شیمی درمانی

نارسایی کلیوی

هیپواوریسمی

کمبود گزانتین اکسیداز (همراه با افزایش دفع هیپوگزنتین و گزانتین)

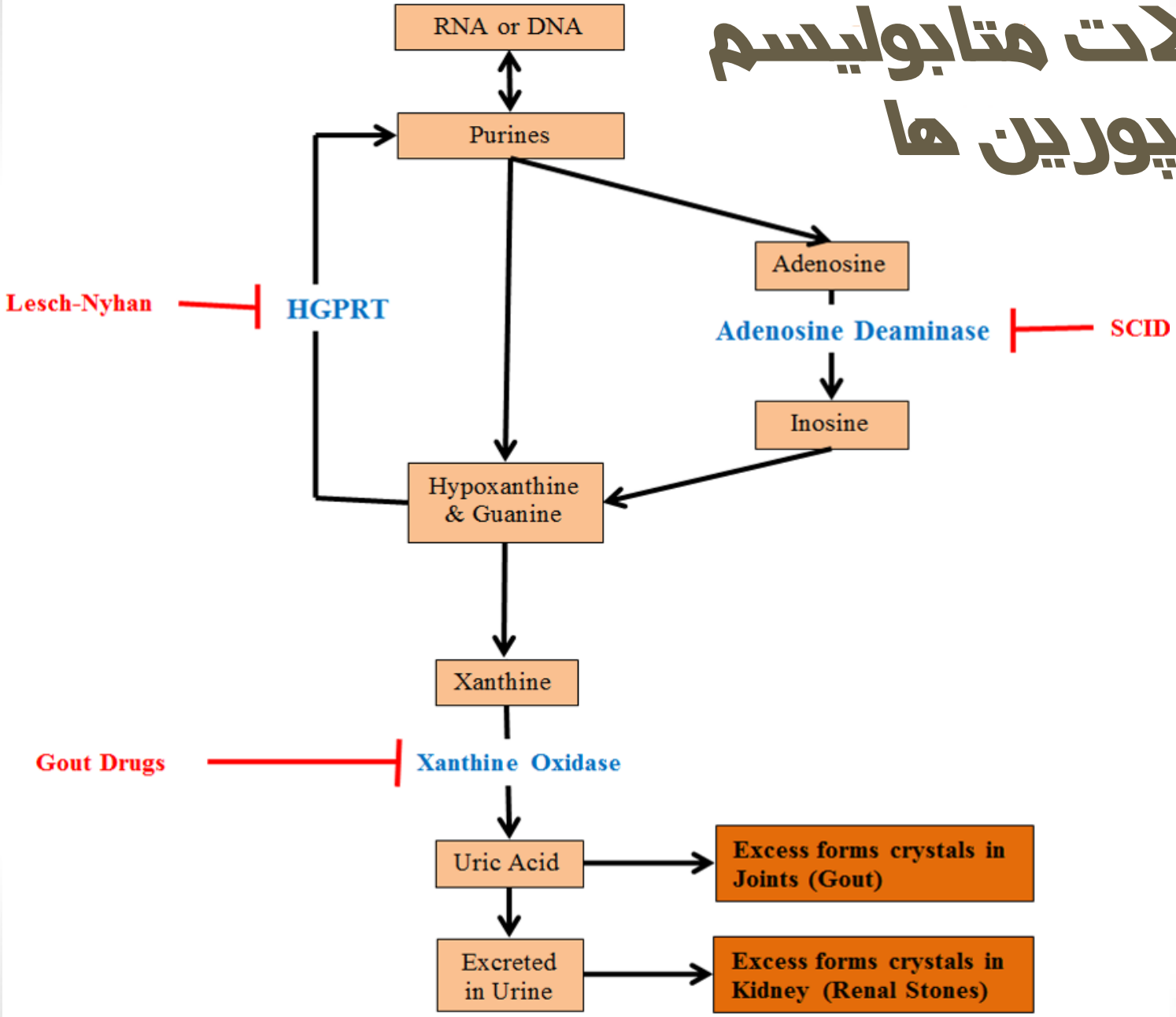
سندرم فانکونی (افزایش دفع ادراری اسیداوریک به علت کاهش بازجذب کلیوی)

نقص سیستم ایمنی

کمبود آدنوزین دآمیناز

کمبود نوکلئوزید فسفریلاز

اختلالات متابولیسم پورین ها



بیماری نقرس

- حلالیت ضعیف اسید اوریک در خون ←رسوب در بافتها در صورت افزایش
- رسوب در مفاصل همراه با تحریک نوتروفیل ها و شروع واکنش های التهابی (**نقرس**)
- رسوب در کلیه ← سنگ کلیه





بیماریهای مرتبط با نقص متابولیسم نوکلئوتیدها

نقرس:

علت: افزایش اوریک اسید به علت افزایش تولید آن یا کاهش دفع آن

- عدم حساسیت PRPP سنتتاز به تنظیم منفی توسط PRPP
- نقص جزئی HGRPT

رسوب کریستالهای اسید اوریک در داخل مفاصل و کلیه ها

- **درمان**: آلوپورینول: آنالوگ هیپوگزانتین، توسط گزانتین اکسیداز به اکسی پورینول تبدیل می شود.
- اکسی پورینول باعث مهار آنزیم می شود. مهار خودکشی (Suicide inhibition) می باشد.



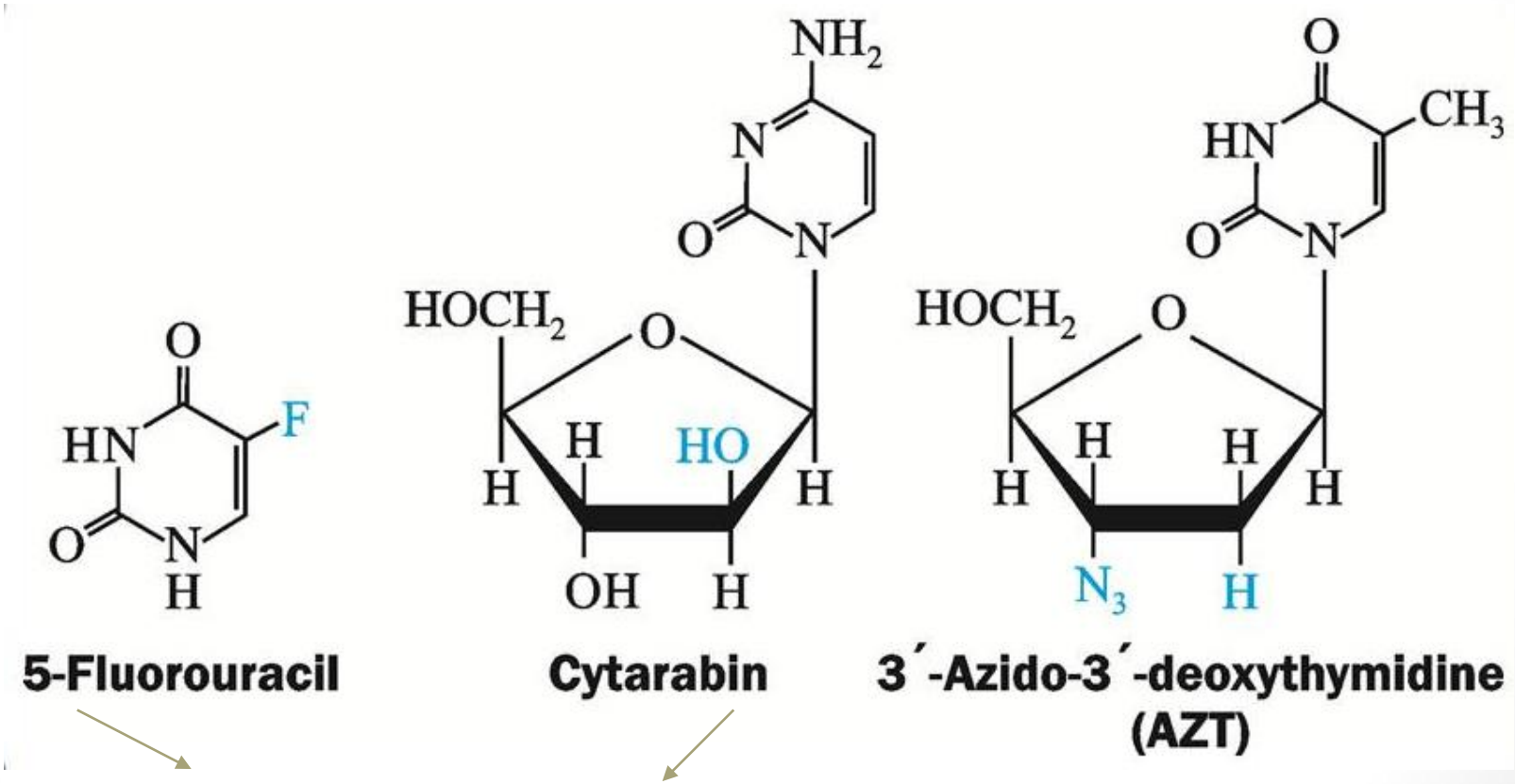


استفاده درمانی از عوامل مهارکننده متابولیسم نوکلئوتیدها

استفاده درمانی از عوامل مهارکننده متابولیسم نوکلئوتیدها (آنتی متابولیت ها)

- آنالوگ های پیریمیدینی
- آنالوگ های پورینی
- آنالوگ های گلوتامینی
- آنتاگونیست های فولات
- سایر عوامل

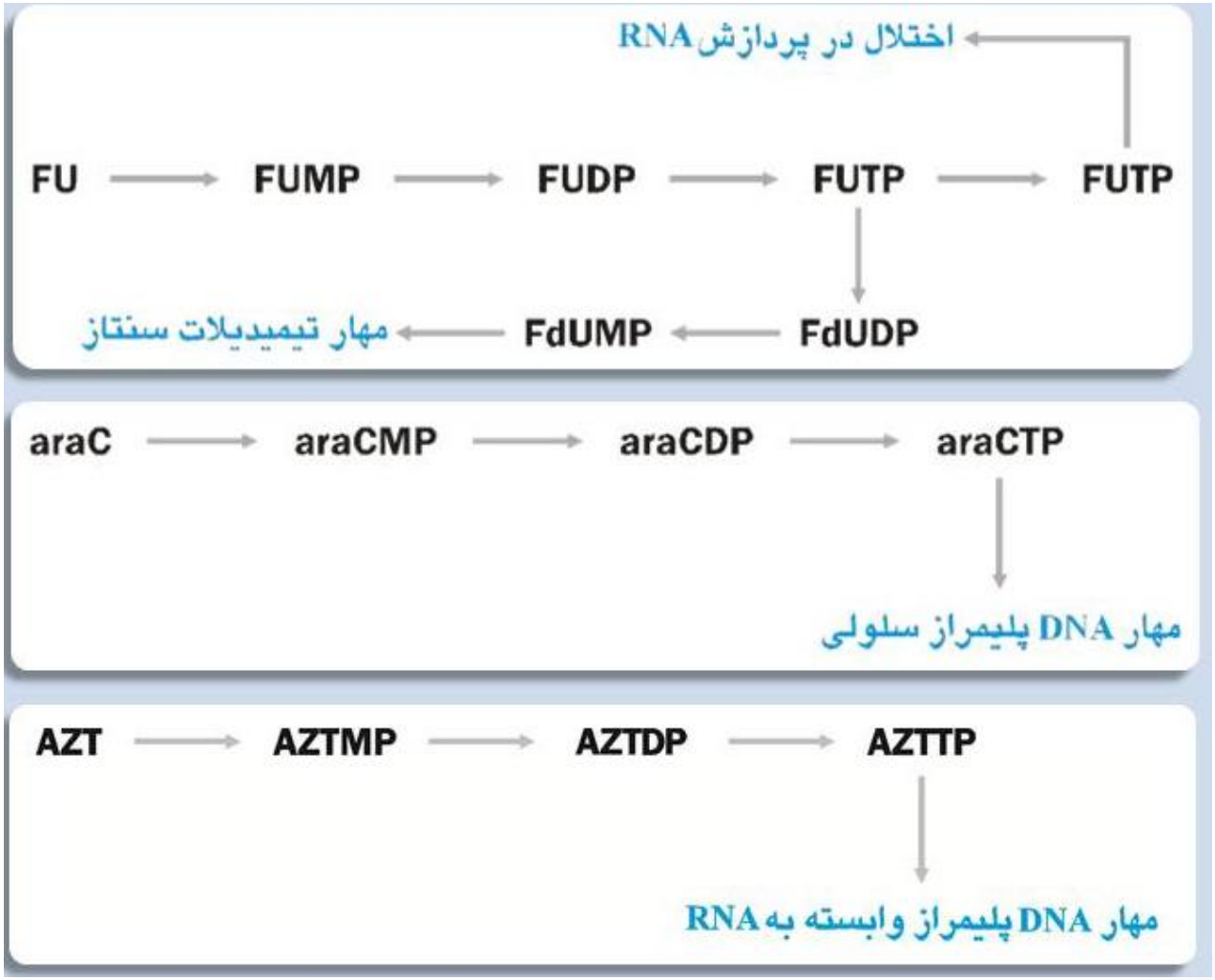
آنالوگ های پیریمیدینی: ساختمان



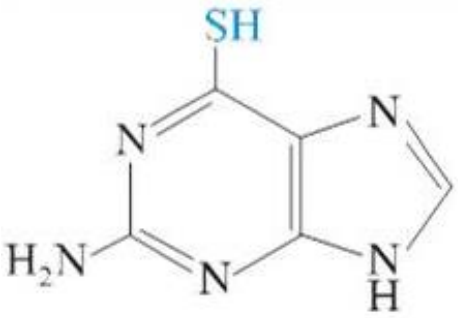
استفاده در شیمی درمانی

درمان HIV

انالوگ های پیریمیدینی: مکانیسم عمل



آنالوگ های پورینی



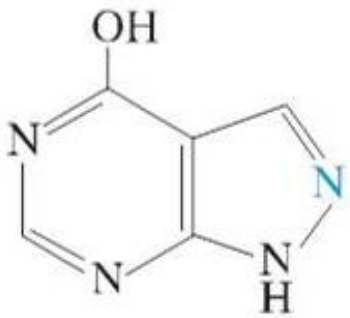
6-Thioguanine

درمان لوسمی ها



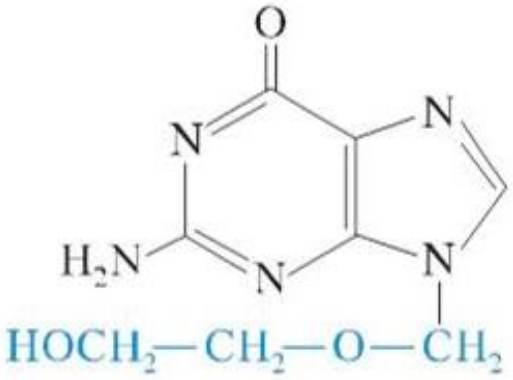
6-Mercaptopurine

داروی ضد تومور



Allopurinol

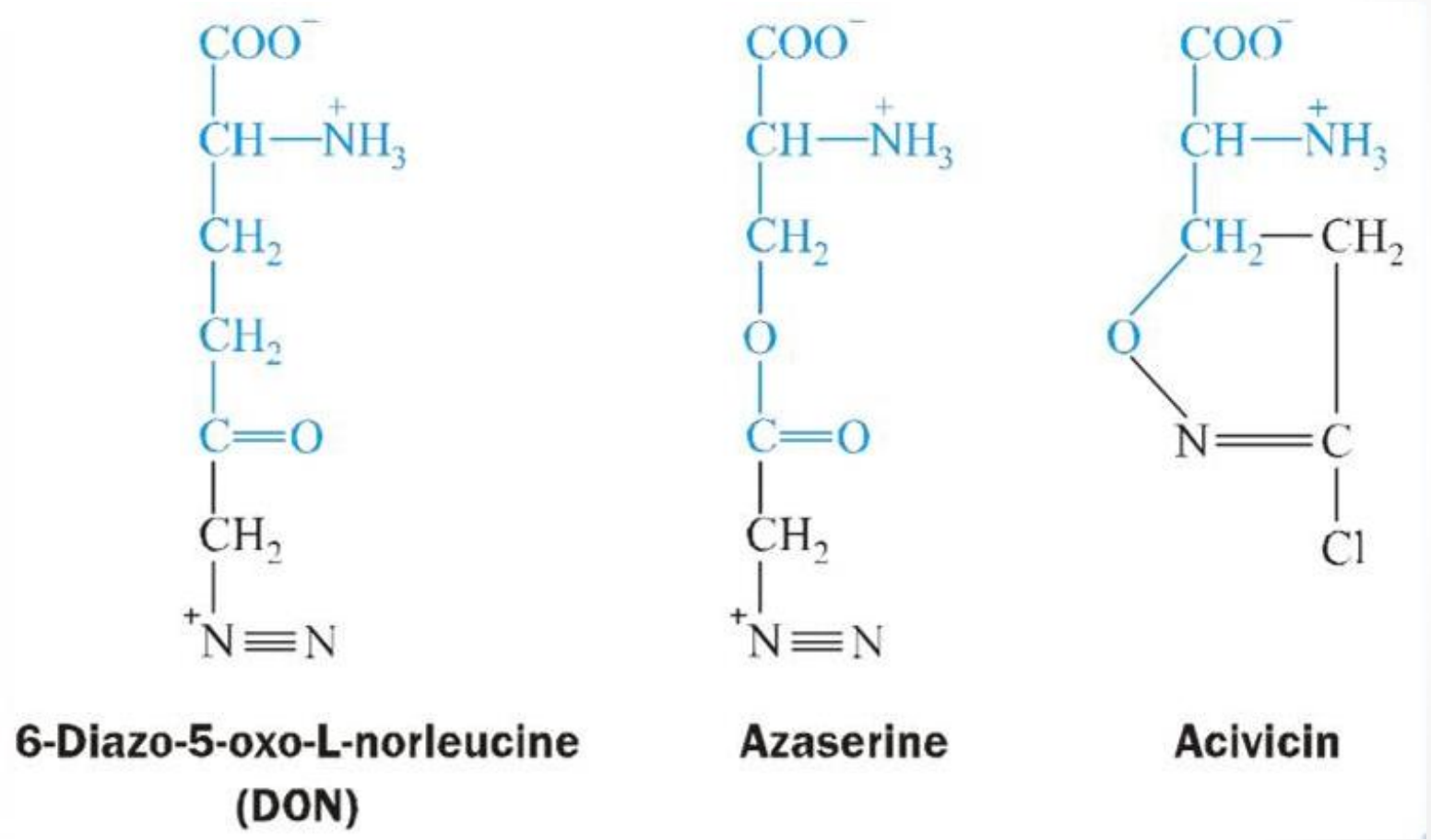
مهار گزانتین اکسیداز،
درمان نقرس



Acycloguanosine

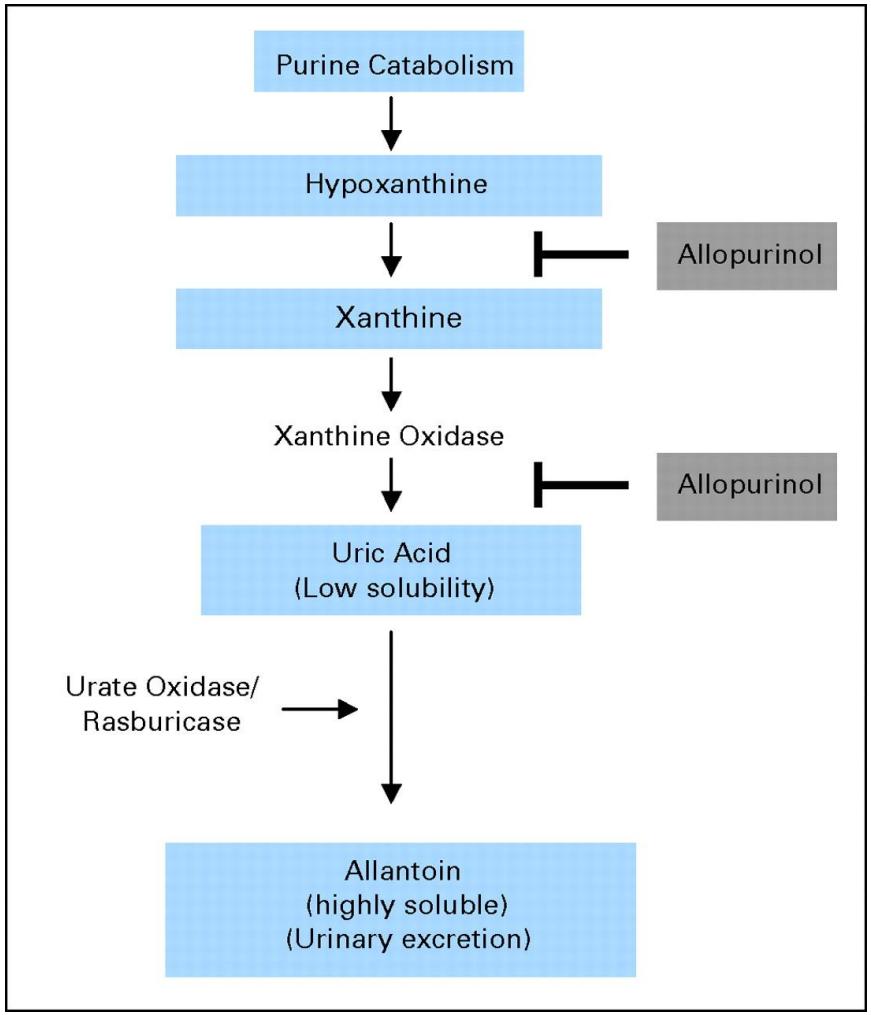
یا آسیکلوویر برای درمان تبخال (آسیکلوگوانوزین تری
فسفات مهار کننده DNAپلیمراز هرپس می باشد)

آنالوگ های گلوتامینی



مهار ترانسفرازهایی که مسئول انتقال گروه آمین برای سنتز پورین ها و پیریمیدین ها می باشند

درمان نقرس


Purine Catabolism
Hypoxanthine
Allopurinol
Xanthine
Xanthine Oxidase
Allopurinol
Uric Acid
(Low solubility)
Urate Oxidase/
Rasburicase
Allantoin
(highly soluble)
(Urinary excretion)