บทที่ 11
เมตาบอลิซึมของนิวคลีโอไทด์

วัตถุประสงค์ เมื่อนักศึกษาเรียนจบบทนี้แล้ว ควรจะมีความสามารถในการ

1. เขียนวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์และอธิบายกลไกการควบคุมการสังเคราะห์
2. เขียนวิถีการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์และอธิบายกลไกการควบคุมการสังเคราะห์
3. เขียนวิถีการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์และอธิบายกลไกการควบคุมการสังเคราะห์
4. เขียนวิถีการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์โคเอ็นไซม์
5. เขียนวิถีการย่อยสลายเพียวรีนนิวคลีโอไทด์
6. เขียนวิถีการย่อยสลายพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

บทนำ

นิวคลีโอไทด์เป็นชีวโมเลกุลที่สำคัญมากชนิดหนึ่ง มีบทบาทในกระบวนการต่าง ๆ ทางชีวเคมี ได้แก่

1. เป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์ DNA และ RNA

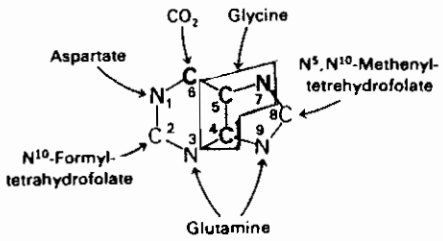
2. เป็นตัวพาในการสังเคราะห์สารต่าง ๆ เช่น เป็นตัวพากลูโคสในรูป UDP-กลูโคส ในการสังเคราะห์ไกลโคเจน หรือเป็นตัวพาไดแอซิลกลีเซอรอลในรูป CDP-ไดแอซิลกลีเซอรอล ในการสังเคราะห์ฟอสโฟกลีเซอไรด์ เป็นต้น

3. ATP ซึ่งเป็นอะดินีนนิวคลีโอไทด์ เป็นตัวแสดงสถานะพลังงานของเซลล์ในระบบต่าง ๆ ทางชีววิทยา

4. อะดินีนนิวคลีโอไทด์เป็นองค์ประกอบของโคเอ็นไซม์ที่สำคัญ คือ โคเอ็นไซม์เอ, NAD^+, และ FAD

5. นิวคลีโอไทด์มักจะเป็นตัวควบคุมกระบวนการเมตาบอลิซึมต่าง ๆ เช่น c-AMP ทำหน้าที่เป็น "ตัวสื่อสารที่สอง" ของฮอร์โมนหลายชนิด หรือการที่ ATP สามารถเปลี่ยนแปลงพันธะโควาเลนท์ของเอ็นไซม์บางชนิดแล้วมีผลถึงแอคติวิตีของเอ็นไซม์

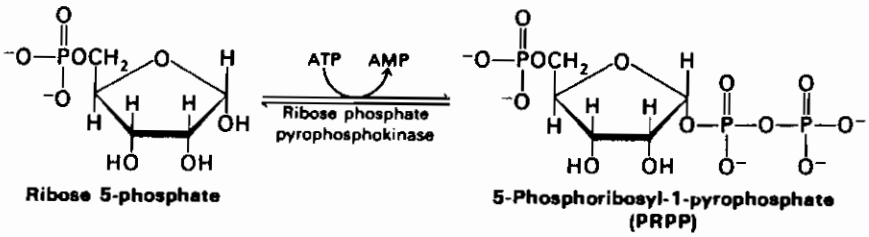
11.1 การสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์



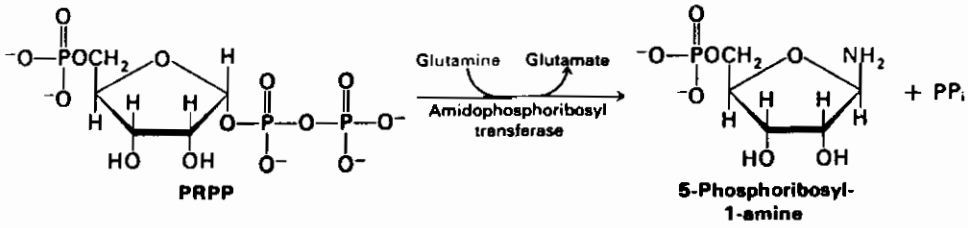
รูปที่ 11-1 โครงสร้างวงแหวนเพียวรีน แสดงถึงที่มาของอะตอมต่าง ๆ

วงแหวนเพียวรีน (รูปที่ 11-1) สังเคราะห์มาจากกรดอะมิโน อนุพันธ์ของเตทตระ-ไฮโดรโฟเลทและ CO_2 ไกลซีนเป็นตัวให้ C-4, C-5 และ N-7, N-1 มาจากแอสพาเตท ไนโตรเจน 2 อะตอมคือ N-3 และ N-9 มาจากกลูตามีน อนุพันธ์เตทตระไฮโดรโฟเลทเป็นตัวให้ C-2 และ C-8 และ CO_2 เป็นตัวให้ C-6

วิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์นี้ J.Buchanan และคณะได้อธิบายไว้ในปี ทศวรรษ 1950 ว่าเริ่มจาก 5-ฟอสโฟไรโบซิล-1-ไพโรฟอสเฟต (5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate, PRPP) PRPP เป็นตัวให้โครงสร้างส่วนที่เป็นน้ำตาลและฟอสเฟตแก่เพียวรีนนิวคลีโอไทด์และฟิริมิดีนนิวคลีโอไทด์ PRPPได้มาจากไรโบส-5-ฟอสเฟตทำปฏิกิริยากับ ATP ATP จะให้หมู่ไพโรฟอสเฟตแก่น้ำตาลไรโบส-5-ฟอสเฟต ได้ PRPP ที่มีคอนฟิกูเรชันแบบอัลฟา

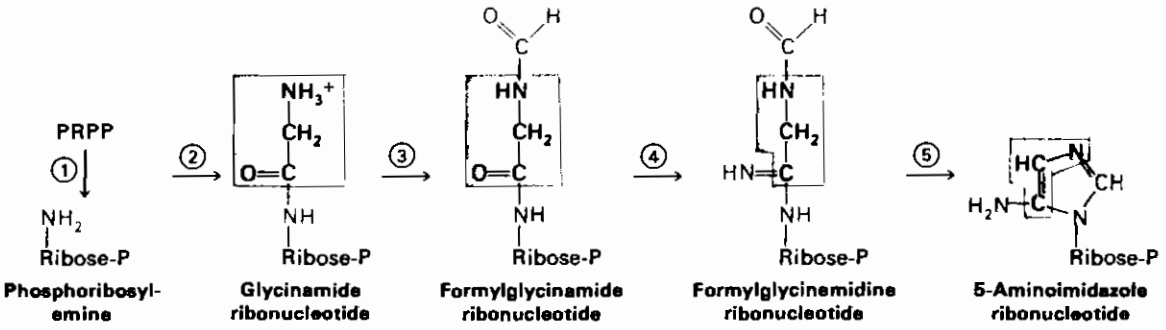


ปฏิกิริยาแรกของวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์เป็น "committed step" กลูตามีนจะให้หมู่อะมิโนจากสายโซ่ข้างไปแทนที่ไพโรฟอสเฟตที่ C-1 ของ PRPP ได้ผลิตผลเป็น 5-ฟอสโฟไรโบซิลามีน มีการเปลี่ยนแปลงคอนฟิกูเรชันที่ C-1 จากแบบอัลฟาไปเป็นแบบเบต้า คอนฟิกูเรชันแบบเบต้าของพันธะไกลโคซิดิค C-N นี้เป็นลักษณะของนิวคลีโอไทด์ที่เกิดตามธรรมชาติอยู่แล้ว ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอาศัยแรงผลักดันจากการไฮโดรไลซ์ไพโรฟอสเฟต



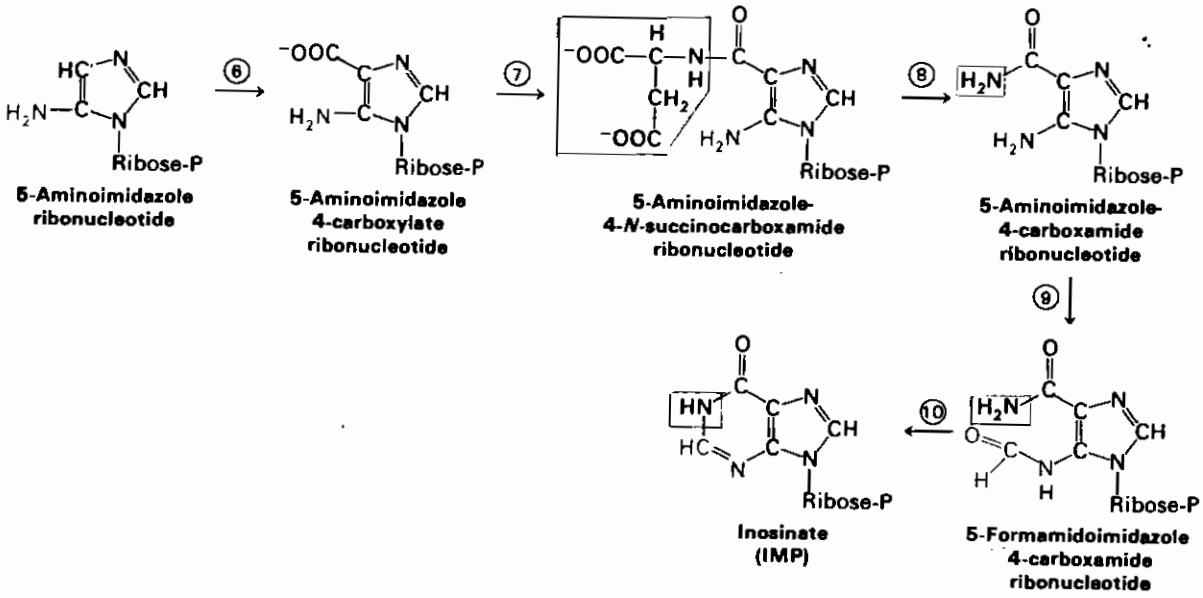
ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นต่อไป (รูปที่ 11-2) ก็คือฟอสโฟไรโบซิลามีนจะให้หมู่อะมิโนในการสร้างพันธะแอมีดกับหมู่คาร์บอกซิลิคของไกลซีนโดยอาศัย ATP ไปเป็น glycinamide ribonueleotide ปฏิกิริยาที่สามเป็นการฟอร์มิเลชันเข้าที่หมู่ α-อะมิโนของไกลซีนโดยเมธิลเตทตระไฮโดรโฟเลทเป็น α-N-formylglycinamide ribonucleotide หมู่แอมีดของสารนี้จะถูกเปลี่ยนเป็นหมู่แอมิดีนใน

ปฏิกิริยาที่สี่ โดยมีกลูตามีนเป็นตัวให้ไนโตรเจนอะตอมและมีการใช้ ATP ปฏิกิริยาที่ห้า formylglycinamidine ribonucleotide ที่ได้จากปฏิกิริยาที่สี่จะปิดวงแหวนเป็น 5-aminoimidazole ribonucleotide เป็นวงแหวนแรกของเพียวรีนประกอบด้วยสมาชิกห้าอะตอม



รูปที่ 11-2 การสังเคราะห์เพียวรีนเฟสที่หนึ่ง ได้สารประกอบ 5-aminoimidazole ribonucleotide จากสารเริ่มต้น PRPP ประกอบด้วยปฏิกิริยาต่างๆ 6 ขั้นตอน คือ 1) การแทนที่ PP_i ด้วยหมู่อะมิโนจากสายโซ่ข้างของกลูตามีน 2) การเติมไกลซีน 3) การฟอร์มิเลชันโดยเมธิลเตทตระไฮโดรโฟเลท 4) การโยกย้ายไนโตรเจนอะตอมจากกลูตามีน 5) การดึงน้ำและปิดวงแหวน

วิถีการสังเคราะห์เพียวรีนเฟสที่สองเป็นการสร้างวงแหวนที่มีสมาชิก 6 อะตอม (รูปที่ 11-3) โดยที่สามอะตอมอยู่ในวงแหวนแรก aminoimidazole ribonucleotide แล้ว อีกสามอะตอมมาจาก CO_2, แอสพาเตทและฟอร์มิลเตทตระไฮโดรโฟเลท ปฏิกิริยาที่หกเป็นคาร์บอกซิเลชันให้ผลิตผล 5-aminoimidazole-4-carboxylate ribonucleotide ปฏิกิริยาที่เจ็ดหมู่คาร์บอกซิลที่เพิ่งเติมเข้าไป จะทำปฏิกิริยากับหมู่อะมิโนของแอสพาเตทไปเป็น 5-aminoimidazole-4-N-succinocarboxamide ribonucleotide มีการใช้ ATP ในการสร้างพันธะแอมีดนี้ ปฏิกิริยาที่แปดโครงคาร์บอนของแอสพาเตทจะหลุดออกเป็นฟิวมาเรท เหลือแต่หมู่อะมิโน จากปฏิกิริยาที่เจ็ดและที่แปดจะเห็นว่าเป็นการเปลี่ยนหมู่คาร์บอกซิลเป็นแอมีด ให้ผลิตผล 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide ปฏิกิริยาที่เก้า N^{10}-ฟอร์มิลเตทตระไฮโดรโฟเลทจะให้หมู่ฟอร์มิลเป็น 5-formamidoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide มีผลทำให้วงแหวนปิดตามมาในปฏิกิริยาที่สิบ ให้สารอิโนซิเนท (inosinate, IMP) เฉพาะส่วนของเพียวรีนเบสของ IMP เรียกว่าไฮโปแซนธีน

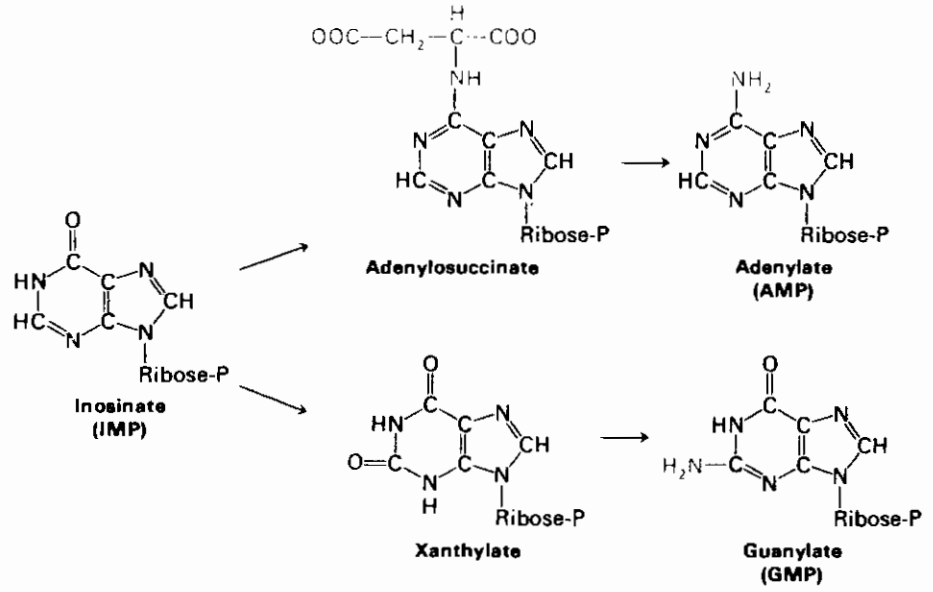


รูปที่ 11-3 การสังเคราะห์เพียวรีนเฟสที่สอง จาก 5-aminoimidazole ribonucleotide ไปเป็น inosinate ประกอบด้วย 5 ขั้นตอนคือ 6) ปฏิกิริยาคาร์บอกซิเลชัน 7) การเติมแอสพาเตท 8) การกำจัดฟิวมาเรท 9) ปฏิกิริยาฟอร์มิเลชัน 10) การดึงน้ำและปิดวงแหวน

การสังเคราะห์ AMP และ GMP จาก IMP

อิโนซิเนท (IMP) เป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์อะดิไนเลท (adenylate, AMP) และกวาไนเลท (guanylate, GMP) การสังเคราะห์ AMP (รูปที่ 11-4) เริ่มจาก IMP ทำปฏิกิริยากับแอสพาเตทตรงตำแหน่ง C-6 ของเพียวรีน เป็นการเติมหมู่อะมิโนลงไปในตำแหน่งคาร์บอนิล-ออกซิเจน อาศัย GTP เป็นตัวให้พลังงานให้สาร adenylosuccinate จากนั้นกำจัดฟิวมาเรทออก ได้ผลิตผลเป็น AMP

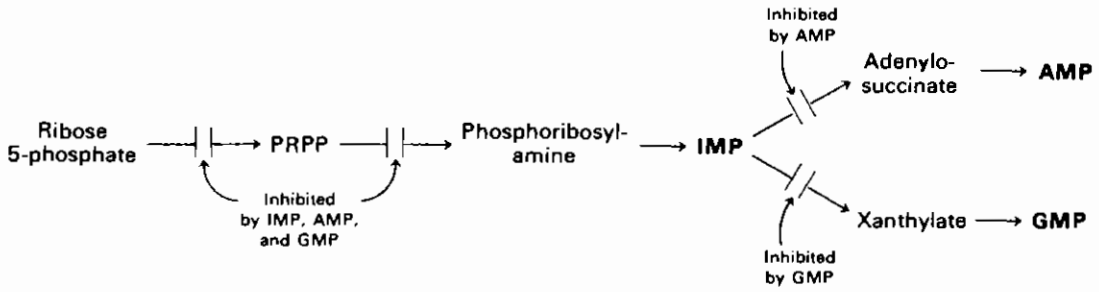
GMP สังเคราะห์ได้จากการออกซิไดซ์ C-2 ของ IMP ไปเป็น xanthylate (XMP) มี NAD^+ เป็นโคเอ็นไซม์ ต่อจากนั้นเป็นการโยกย้ายหมู่อะมิโนตรงสายโซ่ข้างของกลูตามีนไปให้ xanthylate ใช้พลังงานจากการสลายพันธะฟอสเฟตพลังสูงถึงสองพันธะด้วยกัน ให้ผลิตผลเป็น GMP



รูปที่ 11-4 การสังเคราะห์ AMP และ GMP จาก IMP

การสังเคราะห์ AMP และการสังเคราะห์ GMP จาก IMP ต่างก็เป็นปฏิกิริยาการแทนที่คาร์บอนิลออกซิเจนด้วยหมู่อะมิโน

11.2 การควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์



รูปที่ 11-5 การควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์โดยวิธีการยับยั้งแบบป้อนกลับ

วิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์ถูกควบคุมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ (รูปที่ 11-5)

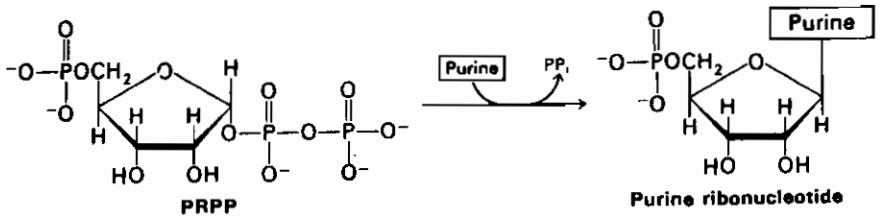
1. ขั้นตอนการสังเคราะห์ PRPP โดยเอ็นไซม์ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดย AMP, GMP และ IMP

2. ขั้นตอนการเปลี่ยน PRPP ไปเป็นฟอสโฟไรโบซิลามีนโดยเอ็นไซม์ glutamine PRPP amidotransferase ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดยเพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์หลายชนิด รวม

ไปถึง ADP และ ATP ซึ่งเป็นผลิตผลต่อจาก AMP GDP และ GTP ซึ่งเป็นผลิตผลต่อจาก GMP ด้วย

3. จาก IMP ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เป็นจุดแยกของวิถีการสังเคราะห์ ไปเป็น adenylo-succinate อินเตอร์มิเดียทที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์ AMP ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดย AMP จุดแยกจาก IMP ไปเป็น xanthylate อินเตอร์มิเดียทที่จะนำไปสู่การสังเคราะห์ GMP ก็ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดย GMP เช่นกัน

การสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์ อาจจะใช้เบสเพียวรีนอิสระที่ได้จากการย่อยสลายกรดนิวคลีอิคหรือนิวคลีโอไทด์ การสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์โดยการใช้เบสเพียวรีนอิสระนี้เรียกว่า ปฏิกิริยาซาลเวจ (salvage reaction) เป็นปฏิกิริยาที่ง่ายและไม่สิ้นเปลืองเหมือนวิถีการสังเคราะห์แบบ de novo ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว เมื่อเบสเพียวรีนอิสระรับหมู่ไรโบสฟอสเฟตจาก PRPP ก็จะได้เพียวรีนนิวคลีโอไทด์



ซาลเวจเอ็นไซม์มีอยู่สองชนิด ความจำเพาะแตกต่างกันดังนี้คือ เอ็นไซม์ adenine phosphoribosyltransferase เร่งปฏิกิริยาการสร้างอะดิไนเลท

$$\text{Adenine} + \text{PRPP} \longrightarrow \text{adenylate} + \text{PP}_i$$

เอ็นไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase เร่งปฏิกิริยาการสร้างอิโนซิเนทและกวาไนเลท

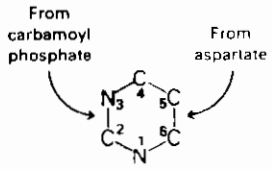
$$\text{Hypoxanthine} + \text{PRPP} \longrightarrow \text{inosinate} + \text{PP}_i$$

$$\text{Guanine} + \text{PRPP} \longrightarrow \text{guanylate} + \text{PP}_i$$

จะเห็นว่ามีการใช้ประโยชน์จากวงแหวนเพียวรีนอย่างเต็มที่ การสังเคราะห์ฮีสทิดีนก็เช่นกัน ในขั้นตอนการสร้างวงแหวนอิมิดาซอลจะมีโครงรูปของเพียวรีนที่เหลือเก็บไว้เป็น 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide สารนี้เป็นอินเตอร์มิเดียทตัวหนึ่งของวิถีการสังเคราะห์เพียวรีน จึงทำให้การสังเคราะห์เพียวรีนและการสังเคราะห์ฮีสทิดีนเชื่อมโยงถึงกันได้

11.3 การสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

เริ่มจากการสร้างวงแหวนพิริมิดีน (รูปที่ 11-6) โดยใช้ carbamoyl phosphate กับแอสพาเตทก่อน แล้วจึงรวมตัวกับไรโบสฟอสเฟตที่มาจาก PRPP เป็นพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

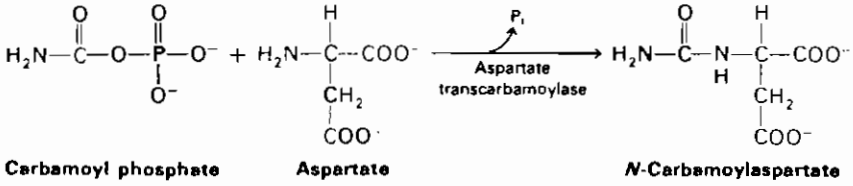


รูปที่ 11-6 โครงสร้างวงแหวนพิริมิดีน แสดงถึงที่มาของอะตอมต่างๆ C-2 และ N-3 มาจาก carbamoyl phosphate อะตอมต่างๆที่เหลือมาจากแอสพาเตท.

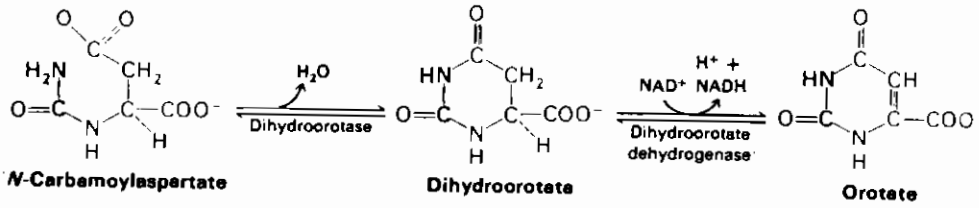
การสังเคราะห์ carbamoyl phosphate เพื่อเป็นสารเริ่มต้นสำหรับพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์เกิดในไซโตซอล ต่างไปจากการสังเคราะห์ carbamoyl phosphate ของวัฏจักรยูเรียซึ่งเกิดในไมโตคอนเดรีย (หัวข้อ 10.6.1) มีกลูตามีนเป็นตัวให้ไนโตรเจน เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ carbamoyl phosphate synthetase (กลูตามีน)

$$\text{Glutamine} + 2\ \text{ATP} + HCO_3^- \longrightarrow \text{carbamoyl phosphate} + 2\ \text{ADP} + P_i + \text{glutamate}$$

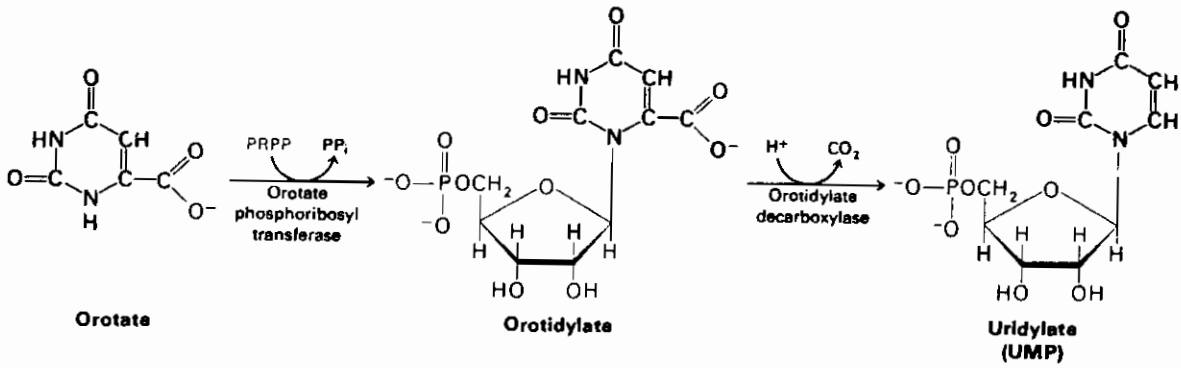
ปฏิกิริยาต่อไปเป็นการรวมตัวของ carbamoyl phosphate กับแอสพาเตทเป็น N-carbamoylaspartate เป็นปฏิกิริยาที่เป็น "committed step" ในการสังเคราะห์พิริมิดีน ขั้นตอนนี้มีเอ็นไซม์ควบคุม aspartate transcarbamoylase เป็นตัวเร่ง



จากนั้น N-carbamoylaspartate จะจัดตัวเป็นวงแหวนพิริมิดีน มีการปิดวงแหวนพร้อมกับดึงน้ำออกจากโมเลกุล ให้สารไดไฮโดรโอโรเตท (dihydroorotate) ซึ่งเมื่อเกิดการดีไฮโดรจิเนชันต่อไป จะให้ผลิตผลเป็นโอโรเตท (orotate) ที่เป็นเบสพิริมิดีนอิสระ



โอโรเตทจะต้องไปรับหมู่ไรโบสฟอสเฟตจาก PRPP เป็นโอโรทิไดเลท (orotidylate) เร่งปฏิกิริยาโดย orotate phosphoribosyl transferase มีแรงผลักดันจากการไฮโดรไลซ์ไพโรฟอสเฟต โอโรทิไดเลทเกิดปฏิกิริยาดีคาร์บอกซิเลชันให้ยูริไดเลท (uridylate, UMP) เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ orotidylate decarboxylase



ใน E.Coli เอ็นไซม์ทั้งหกที่ใช้ในการสังเคราะห์พิริมิดีนไม่ได้อยู่ร่วมกัน แต่ในสัตว์ชั้นสูงบางเอ็นไซม์จะรวมตัวกันอยู่เป็นคอมเพล็กซ์ จากผลการทดลองใช้สาร N-(phosphonacetyl) -L-aspartate (PALA) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งเอ็นไซม์ aspartate transcarbamoylase (ATCase) กับเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ปรากฏว่า PALA จะไปจับกับเอ็นไซม์ ATCase อย่างแน่นหนา เซลล์ที่อยู่รอดสามารถเอาชนะผลการยับยั้งของ PALA ได้โดยการสังเคราะห์เอ็นไซม์ ATCase ขึ้นมามากกว่าเซลล์ปรกติถึง 100 เท่า ในขณะเดียวกันปริมาณเอ็นไซม์ carbamoyl phosphate synthetase และเอ็นไซม์ dihydroorotase ก็เพิ่มขึ้น 100 เท่าตัวย เอ็นไซม์อื่น ๆ ที่เหลือมีปริมาณการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก เช่นนี้นำไปสู่การค้นพบว่าเอ็นไซม์สามชนิดแรกของกระบวนการสังเคราะห์พิริมิดีนคือ เอ็นไซม์ carbamoyl phosphate synthetase, aspartate transcarbamoylase และเอ็นไซม์ dihydroorotase อยู่บนเปปไทด์สายเดี่ยวอันเดียวกัน ส่วนเอ็นไซม์สองชนิดหลัง orotate phosphoribosyl transferase และ orotidylate decarboxylase รวมกันเป็นคอมเพล็กซ์อีกชนิดหนึ่ง

นิวคลีโอไทด์ โมโน-, ได-, ไตรฟอสเฟตเปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างกันได้ ตัวอย่างเช่น นิวคลีโอไทด์โมโนฟอสเฟตเกิดการเปลี่ยนแปลงโดยเอ็นไซม์ nucleoside monophosphate kinase มี ATP เป็นตัวให้หมู่ฟอสเฟต

$$UMP + ATP \rightleftharpoons UDP + ADP$$

AMP, ADP และ ATP เปลี่ยนแปลงไปมาโดยเอ็นไซม์ adenylate kinase (myokinase)

$$AMP + ATP \rightleftharpoons ADP + ADP$$

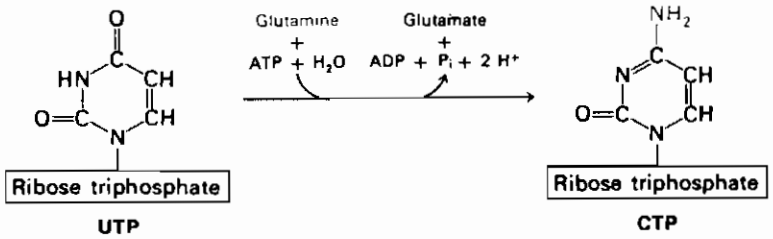
ถ้าเป็นนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต หรือนิวคลีโอไซด์ไตรฟอสเฟตเปลี่ยนแปลงโดยเอ็นไซม์ nucleoside diphosphate kinase ซึ่งมีความจำเพาะกว้างกว่าเอ็นไซม์ nucleoside monophosphate kinase ในสมการข้างล่าง X และ Y หมายถึงไรโบนิวคลีโอไซด์หรือดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์ใด ๆ

$$XDP + YTP \rightleftharpoons XTP + YDP$$

เช่น

$$UDP + ATP \rightleftharpoons UTP + ADP$$

การสังเคราะห์ CTP จาก UTP

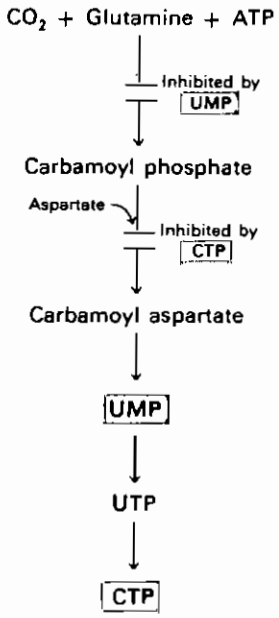


รูปที่ 11-7 การสังเคราะห์ CTP จาก UTP

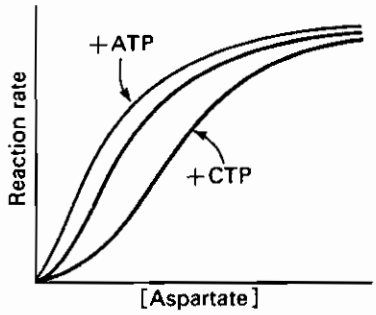
จากรูป 11-7 มีการแทนที่คาร์บอนิลออกซิเจนที่ตำแหน่ง C-4 ของ UTP ด้วยหมู่อะมิโน ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมตัวให้หมู่อะมิโนคือกลูตามีน แต่ใน E.Coli จะใช้แอมโมเนียมไอออนแทน ปฏิกิริยาอะมิเนชันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมหรือใน E.Coli ต่างก็ต้องใช้ ATP

11.4 การควบคุมการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

ปฏิกิริยาที่เป็น "committed step" ของวิถีการสังเคราะห์พิริมิดีน คือขั้นตอนการสร้าง N-carbamoyl aspartate จาก carbamoyl phosphate กับแอสพาเตท เอ็นไซม์ aspartate transcarbamoylase ที่เร่งปฏิกิริยานี้ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดยผลิตผลสุดท้ายของการสังเคราะห์ คือ CTP จุดควบคุมแห่งที่สองคือเอ็นไซม์ carbamoyl phosphate synthetase ถูกยับยั้งแบบป้อนกลับโดย UMP (รูปที่ 11-8)



รูปที่ 11-8 การควบคุมการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

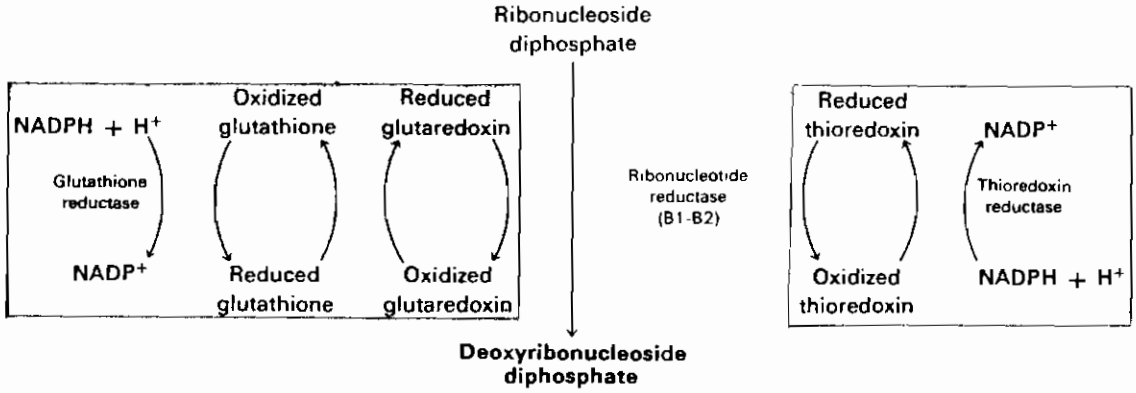


รูปที่ 11-9 กราฟซิกมอยด์ของอัลโลสเตียริคเอ็นไซม์ aspartate transcarbamoylase ATP **เป็นโพซิทีฟ-โมดูเลเตอร์** CTP **เป็นเนกาทีฟโมดูเลเตอร์**

Aspartate transcarbamoylase เป็นอัลโลสเตียริคเอ็นไซม์ การรวมตัวระหว่างเอ็นไซม์กับซับสเตรทแสดงถึงความร่วมมือ (cooperativity) มี ATP เป็นโพซิทีฟโมดูเลเตอร์ และ CTP เป็นเนกาทีฟโมดูเลเตอร์ ถ้าเขียนกราฟระหว่างอัตราเร็วปฏิกิริยาของเอ็นไซม์กับความเข้มข้นของซับสเตรท (รูปที่ 11-9) จะได้กราฟซิกมอยด์ (sigmoid) ATP ไปเพิ่มสัมพรรคภาพ (affinity) ของเอ็นไซม์ที่มีต่อซับสเตรทโดยไม่มีผลต่อ V_{max} CTP ไปลดสัมพรรคภาพของเอ็นไซม์ที่มีต่อซับสเตรทโดยไม่มีผลต่อ V_{max} เช่นกัน ผลของ ATP และ CTP สามารถหักล้างกันได้ ถ้าปริมาณของ ATP มีมากอาจจะไม่เห็นผลการยับยั้งของ CTP

11.5 การสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ต่างจากไรโบนิวคลีโอไทด์ตรงคาร์บอนตำแหน่งที่สองของน้ำตาล แทนที่จะเป็นไรโบสก็กลายเป็น 2-ดีออกซีไรโบส การสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ไม่ได้เริ่มต้นจากสารเริ่มต้นที่เป็นน้ำตาลดีออกซีไรโบสโดยตรง แต่จะเป็นการรีดิวซ์ไรโบนิวคลีโอไทด์ไปเป็นดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์โดยเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase เอ็นไซม์นี้ประกอบด้วยสองหน่วยย่อยคือหน่วยย่อย B_1 และหน่วยย่อย B_2 NADPH เป็นตัวรีดิวซ์ การโยกย้ายไฮโดรเจนอะตอมหรืออิเลคตรอนจาก NADPH ไปยังหมู่ซัลฟไฮดริลของเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase (รูปที่ 11-10) อาศัยระบบไธโอรีดอกซิน (thioredoxin) หรือระบบกลูตารีดอกซิน (glutaredoxin) ระบบไธโอรีดอกซินอาศัยไธโอรีดอกซินและเอ็นไซม์ thioredoxin reductase ระบบกลูตารีดอกซินอาศัยกลูตาไธโอน กลูตารีดอกซินและเอ็นไซม์ glutathione reductase

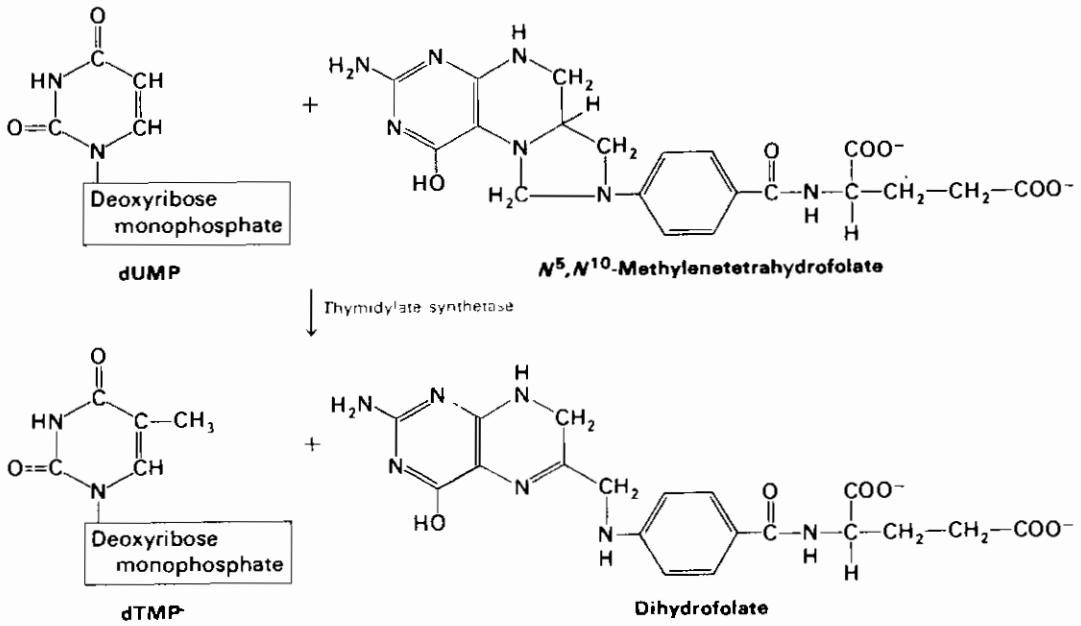


รูปที่ 11-10 การรีดิวซ์ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตไปเป็นดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต โดยเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase การโยกย้ายไฮโดรเจนอะตอมหรืออิเลคตรอนอาศัยระบบกลูตารีดอกซิน (ทางซ้าย) หรือระบบไธโอรีดอกซิน (ทางขวา)

การรีดิวซ์ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตถูกควบคุมโดยอัลโลสเตียริซึม (allosterism) หน่วยย่อย B_1 ของเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase มีบริเวณควบคุมสองแห่ง แห่งแรกสำหรับควบคุมแอคติวิตีทั้งหมด แห่งที่สองสำหรับควบคุมความจำเพาะต่อซับสเตรท ถ้ามีโมเลกุล dATP ไปจับจะทำให้แอคติวิตีทั้งหมดของเอ็นไซม์ลดน้อยลง เพราะในขณะนั้นมีดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์มากอยู่แล้ว การยับยั้งโดย dATP นี้สามารถผันกลับได้ถ้ามีโมเลกุล ATP ไปจับเอ็นไซม์ เอ็นไซม์ ribonucleotide reductase มีคอนฟอร์เมชันหลายรูปแบบ แต่ละรูปแบบเร่งปฏิกิริยาแตกต่างกันออกไป เช่นนี้เป็นการควบคุมที่ซับซ้อนและเป็นการเตรียมดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ทั้งสี่ชนิดสำหรับการสังเคราะห์ DNA

ปฏิกิริยาเมธิเลชันเปลี่ยนดีออกซียูริไดเลทไปเป็นดีออกซีไธมิไดเลท

เบสยูราซิลมิได้เป็นองค์ประกอบของ DNA ใน DNA จะมีแต่เบสไธมีนซึ่งก็คือเบสยูราซิลที่เดิมหมู่เมธิลแล้ว ปฏิกิริยาเมธิเลชันที่เกิดขึ้นนั้นจะเกิดขึ้นที่ระดับดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์โมโนฟอสเฟต กล่าวคือดีออกซียูริไดเลท (deoxyuridylate, dUMP) จะเกิดปฏิกิริยาเมธิเลชันไปเป็นดีออกซีไธมิไดเลท (deoxythymidylate, dTMP) โดยมีเอ็นไซม์ thymidylate synthetase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาและ N^5, N^{10}-เมธิลีนเตทตระไฮโดรโฟเลทเป็นตัวให้หมู่เมธิลและอิเลคตรอน (รูปที่ 11-11)



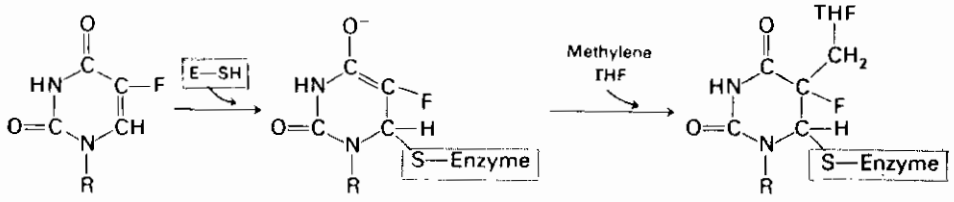
รูปที่ 11-11 การสังเคราะห์ dTMP จาก dUMP

ปฏิกิริยาเมธิเลชันที่เกิดขึ้น N^5, N^{10}-เมธิลีนเตทตระไฮโดรโฟเลทถูกออกซิไดซ์ไปเป็นไดไฮโดรโฟเลท ไดไฮโดรโฟเลทถูกรีดิวซ์กลับไปเป็นเตทตระไฮโดรโฟเลทได้ใหม่โดยเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase และ NADPH

$$\text{Dihydrofolate} + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{tetrahydrofolate} + NADP^+$$

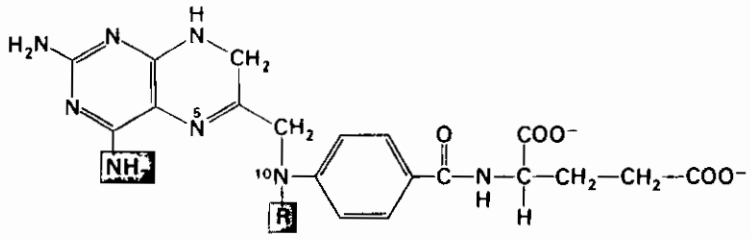
เซลล์ที่กำลังแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว เช่น เซลล์มะเร็ง ต้องการ dTMP จำนวนมากเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ DNA ถ้ายับยั้งการสังเคราะห์ dTMP ก็จะมีผลถึงการแบ่งตัวของเซลล์เหล่านั้นด้วย หลักการนี้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยมีเป้าหมายอยู่ที่เอ็นไซม์ thymidylate synthetase และ dihydrofolate reductase ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์ dTMP

ฟลูออโรยูราซิล (fluorouracil) หรือฟลูออโรดีออกซียูริดีน (fluorodeoxyuridine) เป็นยารักษาโรคมะเร็ง จะถูกเปลี่ยนไปเป็นฟลูออโรดีออกซียูริไดเลท (fluorodeoxyuridylate, F-dUMP) สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ thymidylate synthetase โดยแข่งขันกับซับสเตรทจริงคือ dUMP หมู่-SH ของเอ็นไซม์ไปจับที่ C_6 ของ F-dUMP จากนั้นเมธิลีนเตทตระไฮโดรโฟเลทไปจับที่ C_5 ของ F-dUMP (รูปที่ 11-12) เกิดเป็นโควาเลนท์คอมเพล็กซ์ระหว่าง F-dUMP กับเอ็นไซม์และกับเมธิลีนเตทตระไฮโดรโฟเลท ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์แบบผันกลับไม่ได้



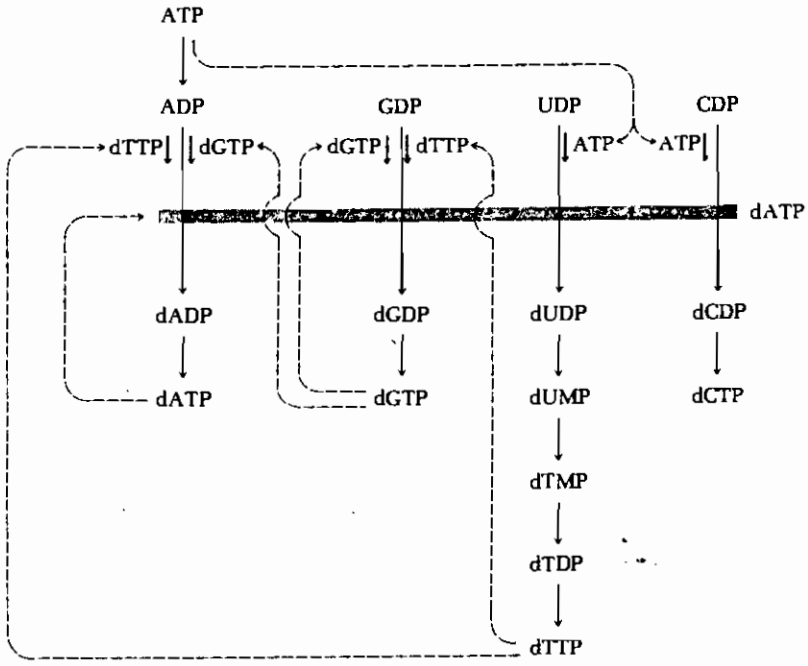
รูปที่ 11-12 การยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ thymidylate synthetase โดย F-dUMP เนื่องจากมีการสร้างโควาเลนท์คอมเพล็กซ์ระหว่าง F-dUMP กับหมู่ซัลฟไฮดริลของเอ็นไซม์และกับเมธิลีนเตทตระไฮโดรโฟเลท

ส่วนเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase ถูกยับยั้งแบบแข่งขันโดยสารที่มีโครงสร้างคล้ายกับซับสเตรทไดไฮโดรโฟเลท สารนั้นคือ aminopterin และ amethopterin (methotrexate) เมื่อยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase ก็สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ dTMP



aminopterin (R = H)
amethopterin (R = CH_3)

11.6 การควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

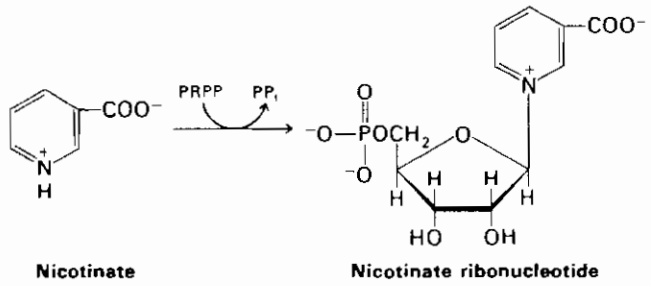


รูปที่ 11-13 การควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ โดยกลไกการควบคุมแบบอัลโลสเตียริซึม ATP, dGTP และ dTTP เป็นโพซิทีฟโมดูเลเตอร์ที่สำคัญ ส่วน dATP เป็นเนกาทีฟโมดูเลเตอร์ทั่วไป

การรีดิวซ์ UDP ไปเป็น dUDP และ CDP ไปเป็น dCDP (รูปที่ 11-13) ถูกกระตุ้นโดย ATP ในขณะที่การรีดิวซ์ ADP ไปเป็น dADP และ GDP ไปเป็น dGDP ถูกกระตุ้นโดย dGTP และ dTTP ส่วน dATP ยับยั้งการรีดิวซ์ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตทุกตัว

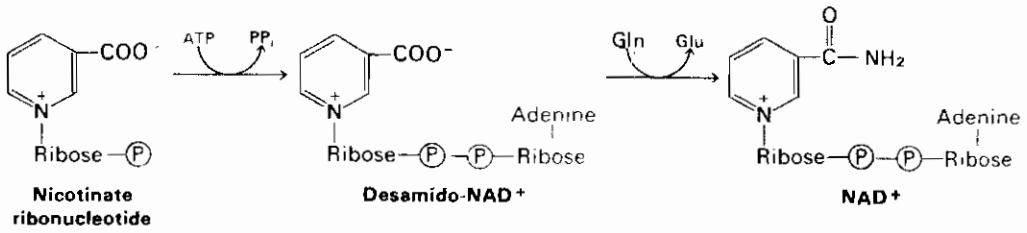
11.7 การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์โคเอ็นไซม์ NAD^+, FAD และโคเอ็นไซม์เอ

การสังเคราะห์นิโคตินาไมด์อะดินีนไดนิวคลีโอไทด์หรือ NAD^+ เริ่มจากนิโคติเนท หรือไนอะซิน (nicotinate หรือ niacin) ทำปฏิกิริยากับ PRPP เป็นนิโคติเนทไรโบนิวคลีโอไทด์ นิโคติเนทเป็นอนุพันธ์ของกรดอะมิโนทริปโตแฟน มนุษย์สังเคราะห์นิโคติเนทได้ในปริมาณที่ต้องการถ้าได้รับทริปโตแฟนจากอาหารอย่างพอเพียง



Nicotinate **Nicotinate ribonucleotide**

จากนั้นนิโคติเนทไรโบนิวคลีโอไทด์จะไปรับ AMP จากโมเลกุลของ ATP กลายเป็น desamido-NAD^+ ขั้นตอนสุดท้ายเป็นการโยกย้ายหมู่แอมีดจากกลูตามีนไปให้หมู่คาร์บอกซิลของนิโคติเนท ได้ผลิตผลเป็น NAD^+ ถ้าเกิดปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันเข้าที่ตำแหน่งที่ 2-OH ของน้ำตาลไรโบสของอะดินีนโดยเอ็นไซม์ NAD^+ kinase จะให้โมเลกุล $NADP^+$

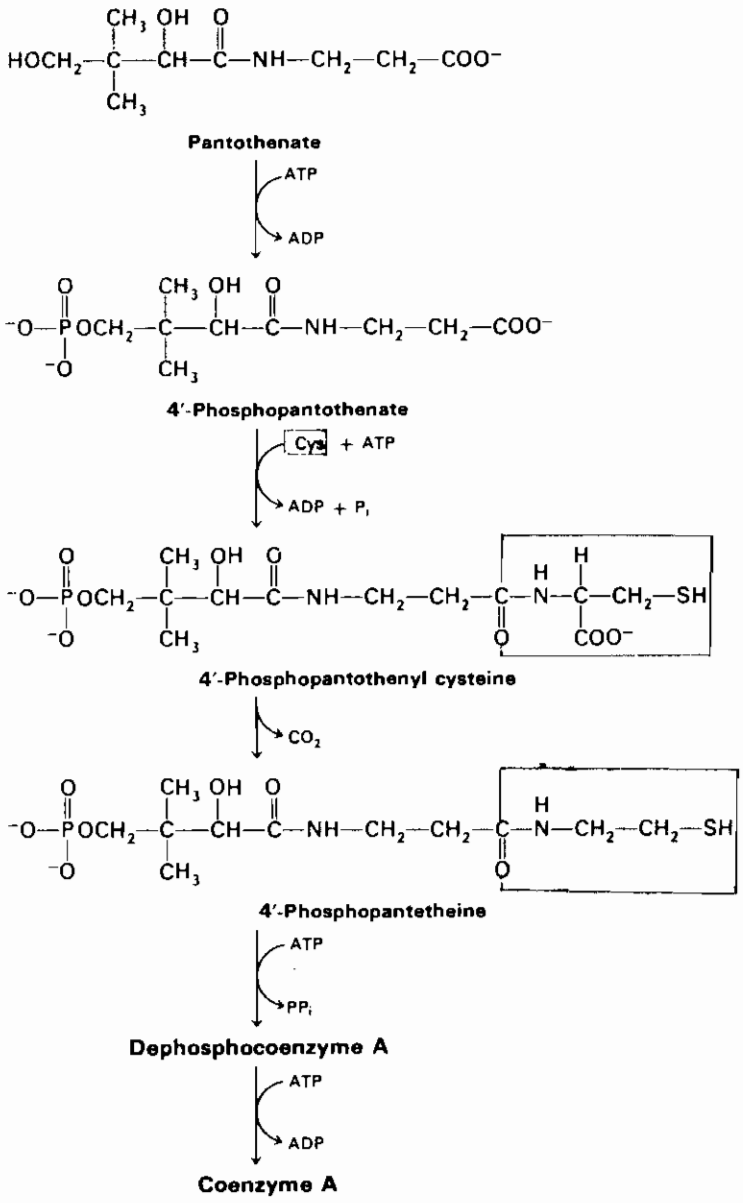


ฟลาวีนอะดินีนไดนิวคลีโอไทด์หรือ FAD สังเคราะห์มาจากไรโบฟลาวีน และ ATP สองโมเลกุล ไรโบฟลาวีนจะเกิดปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันโดย ATP โมเลกุลแรกได้ไรโบฟลาวีน-5′-ฟอสเฟต อาจเรียกอีกชื่อว่าฟลาวีนโมโนนิวคลีโอไทด์ ATP โมเลกุลที่สองจะเป็นตัวให้ AMP แก่ฟลาวีนโมโนนิวคลีโอไทด์ กลายเป็นฟลาวีนอะดินีนไดนิวคลีโอไทด์

$$\text{Riboflavin} + \text{ATP} \longrightarrow \text{riboflavin 5}'\text{-phosphate} + \text{ADP}$$

$$\text{Riboflavin 5}'\text{-phosphate} + \text{ATP} \rightleftharpoons \text{flavin adenine dinucleotide} + PP_i$$

การสังเคราะห์โคเอ็นไซม์เอในสัตว์ (รูปที่ 11-14) เริ่มจากปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันของแพนโตธิเนท (pantothenate) พืชและจุลินทรีย์สร้างแพนโตธิเนทได้ซึ่งจะกลายมาเป็นอาหารสัตว์อีกต่อหนึ่ง เมื่อได้ 4′-ฟอสโฟแพนโตธิเนทแล้วหมู่คาร์บอกซิลจะสร้างพันธะแอมีดกับหมู่อะมิโนของซีสเตอีน ได้ 4′-ฟอสโฟแพนโตธินิลซีสเตอีน ซึ่งจะเกิดการดีคาร์บอกซิเลชันของหมู่คาร์บอกซิลิคของซีสเตอีนต่อไป ให้ 4′-ฟอสโฟแพนเตเธอีน (4′-phosphopantetheine) อินเตอร์มิเดียทนี้จะรับ AMP จากโมเลกุล ATP กลายเป็นดีฟอสโฟโคเอ็นไซม์เอ (dephospho-coenzyme A) เป็นโคเอ็นไซม์เอที่ส่วนของ AMP ที่รับมายังไม่มีหมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่งที่สามของน้ำตาลไรโบส ดีฟอสโฟโคเอ็นไซม์เอเกิดปฏิกิริยาฟอสฟอริเลชันที่หมู่ 3′-OH ของน้ำตาลไรโบสให้โคเอ็นไซม์เอ



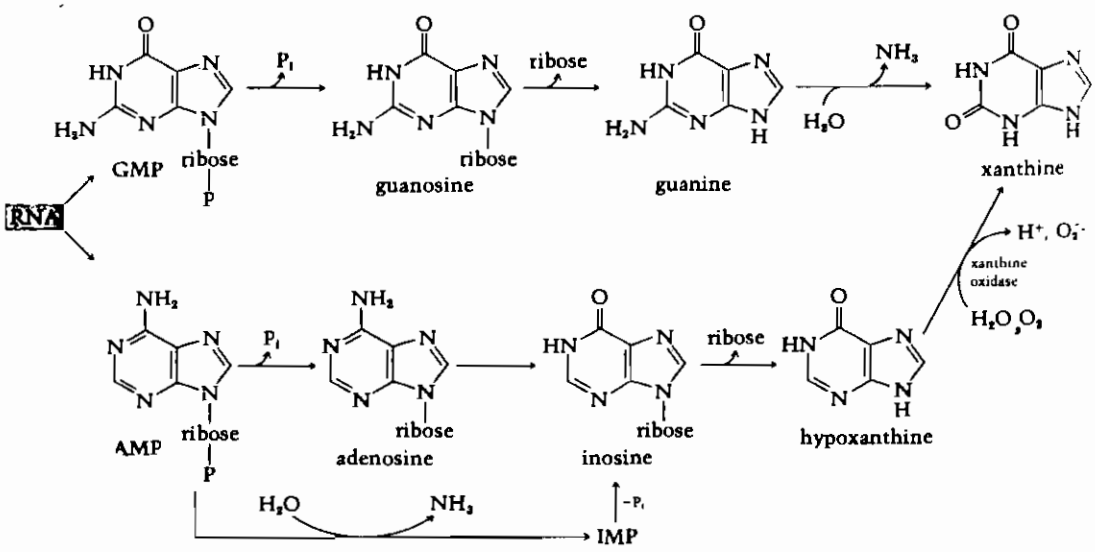
รูปที่ 11-14 : การสังเคราะห์โคเอ็นไซม์เอจากแพนโตธีเนท

การสังเคราะห์ NAD^+, FAD และโคเอ็นไซม์เอต่างก็มีสิ่งที่เหมือนกันคือ มีการโยกย้ายส่วนของ AMP จากโมเลกุล ATP ไปให้กับอินเตอร์มิเดียท และส่วนของไพโรฟอสเฟตก็จะถูกไฮโดรไลซ์เป็นออร์โธฟอสเฟต ช่วยผลักดันปฏิกิริยาให้ดำเนินไปข้างหน้า การไฮโดรไลซ์ไพโรฟอสเฟตนี้พบมากในปฏิกิริยาทางชีวสังเคราะห์ (biosynthesis)

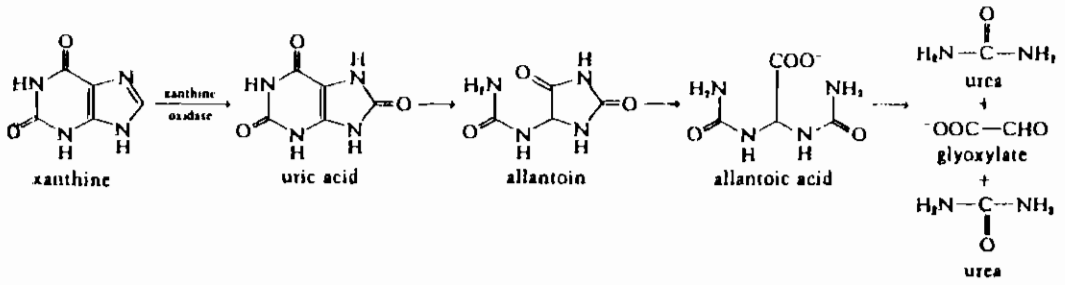
11.8 การย่อยสลายเพียวรีนนิวคลีโอไทด์

นิวคลีโอไทด์จะถูกย่อยสลายโดยเอ็นไซม์ nucleotidases ไปเป็นนิวคลีโอไซด์ก่อน นิวคลีโอไซด์ถูกย่อยสลายต่อไปเป็นน้ำตาลและเบสอิสระ การย่อยสลายนิวคลีโอไซด์นี้ถ้าเป็นปฏิกิริยาฟอสโฟโรไลซิส โดยเอ็นไซม์ nucleoside phosphorylases จะให้เบสอิสระกับไรโบส-1-ฟอสเฟต (หรือดีออกซีไรโบส-1-ฟอสเฟต) ไรโบส-1-ฟอสเฟตไอซอมเมอไรซ์ไปเป็นไรโบส-5-ฟอสเฟต ซึ่งใช้เป็นซับสเตรทในการสังเคราะห์ PRPP ได้ เบสอิสระบางส่วนถูกนำกลับไปใช้ในการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ได้ใหม่โดยปฏิกิริยาซาลเวจ (หัวข้อ 11.2) เบสอิสระบางส่วนถูกเปลี่ยนไปเป็นผลิตผลที่สามารถขับถ่ายออกจากร่างกายได้

วิถีการย่อยสลายเพียวรีนนิวคลีโอไทด์นั้น AMP ให้เบสอิสระไฮโปแซนธีนซึ่งจะถูกออกซิไดซ์ต่อไปเป็นแซนธีนโดยเอ็นไซม์ xanthine oxidase GMP ให้เบสอิสระกวานีนซึ่งเมื่อถูกดึงหมู่อะมิโนออกก็จะให้แซนธีนเช่นกัน



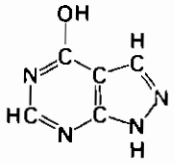
การย่อยสลายขั้นตอนต่อจากแซนธีนไปนี้จะให้ผลิตผลสุดท้ายเป็นอะไรขึ้นอยู่กับชนิดของสิ่งมีชีวิต ถ้าเป็นพวกไพรเมท (primate) ซึ่งรวมถึงคนด้วย, นก, สัตว์เลื้อยคลานบางชนิดและแมลงส่วนใหญ่ แซนธีนจะถูกออกซิไดซ์ต่อไปเป็นกรดยูริค (uric acid) โดยเอ็นไซม์ xanthine oxidase ตัวเดิม กรดยูริคถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เต่า หอยจะออกซิไดซ์กรดยูริคต่อไปเป็นอัลลันโทอิน (allantoin) ปลาบางชนิดสามารถออกซิไดซ์อัลลันโทอินไปเป็นกรดอัลลันโทอิค (allantoic acid) สัตว์สะเทินน้ำสะเทินบก ปลาส่วนใหญ่และจุลินทรีย์อีกหลายชนิดมีเอ็นไซม์ที่จะเปลี่ยนกรดอัลลันโทอิคไปเป็นยูเรียและไกลออกซิเลท (glyoxylate) สัตว์น้ำที่ไม่มีกระดูกสันหลัง (aquatic invertebrate) จะไฮโดรไลซ์ยูเรียไปเป็นแอมโมเนียและ CO_2 ที่แปลกก็คือแมงมุมและหมูมีกวานีนเป็นผลิตผลสุดท้ายที่ถูกขับออกจากร่างกาย



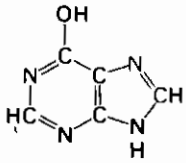
กระบวนการเมตาบอลิซึมมีความสลับซับซ้อน ถ้ากลไกการควบคุมบกพร่องอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของร่างกายและพัฒนาการต่าง ๆ อย่างเช่นในกรณีคนที่เป็นโรค Lesch-Nyhan Syndrome โรคนี้เป็นแต่กำเนิดและถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ได้ คนที่เป็นโรคนี้มีปริมาณกรดยูริคมากเกินไป มีอาการทางประสาท เช่น กระวนกระวาย ก้าวร้าว ปัญญาอ่อน มีพฤติกรรมที่เป็นการทำร้ายตัวเอง เช่น กัดลิ้น กัดริมฝีปาก กัดนิ้ว เป็นต้น สาเหตุของโรคนี้เกิดจากการขาดเอ็นไซม์ hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) แต่เอ็นไซม์ adenine phosphoribosyltransferase (APT) ยังคงมีตามปรกติ ทำให้ปฏิกิริยาซาลเวจที่จะนำเพียวรีนคือกวานีนและไฮโปแซนธีนกลับไปใช้ใหม่เกิดขึ้นไม่ได้ (หัวข้อ 11.2) กวานีนและไฮโปแซนธีนจึงถูกเปลี่ยนเป็นแซนธีนและกรดยูริคตามลำดับ (หัวข้อ 11.8) ทำให้คนที่เป็นโรคนี้มีปริมาณกรดยูริคสูง ความบกพร่องของปฏิกิริยาซาลเวจทำให้มี GMP และ IMP น้อยแต่มี PRPP มาก เช่นนี้จะเป็นการเร่งการสังเคราะห์เพียวรีนแบบ de novo เนื่องจาก PRPP จะไปทำปฏิกิริยากับกลูตามีนโดยมีเอ็นไซม์ glutamine PRPP amidotransferase เป็นตัวเร่ง ไม่มีการยับยั้งแบบป้อนกลับจาก

GMP, IMP และ AMP ทำให้การสังเคราะห์เพียวรีนเกิดขึ้นมากและกรดยูริคก็มากตามไปด้วย ความผิดปรกติของเพียวรีนเมตาบอลิซึมเกี่ยวข้องกับความฟั่นเฟือนทางจิตประสาทอย่างไรนั้น ยังไม่มีผู้ใดทราบแน่ชัด

การใช้อัลโลเพียวรินอล (allopurinol) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายไฮโปแซนธีนเพื่อเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของเอ็นไซม์ xanthine oxidase สามารถลดการสร้างกรดยูริคได้แต่จะไม่ลดปริมาณ PRPP ไม่มีผลต่อการสังเคราะห์เพียวรีนแบบ de novo และไม่สามารถบำบัดรักษาอาการทางประสาทเหล่านั้นได้



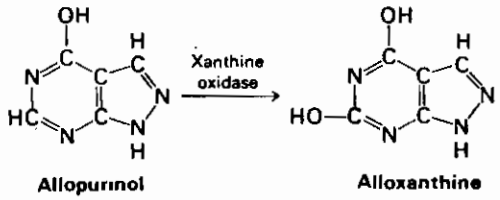
Allopurinol



Hypoxanthine

โรคเกาท์ (gout) เป็นโรคที่เป็นกรรมพันธุ์เช่นกันแต่ไม่รุนแรงเหมือนโรค Lesch-Nyhan syndrome มีปริมาณกรดยูริคในซีรัมค่อนข้างสูง และตกผลึกเป็นโซเดียมยูเรท (sodium urate) ถ้าผลึกสะสมตามข้อต่อของกระดูกมาก ๆ จะทำให้อักเสบและมีอาการปวดตามข้อ ถ้าผลึกไปสะสมที่ไตก็อาจจะเป็นสาเหตุของโรคนิ่วในไตได้ โรคเกาท์นี้มักเป็นในผู้ชาย

สาเหตุของโรคเกาท์ยังไม่เป็นที่กระจ่าง คนไข้บางคนขาดเอ็นไซม์ HPRT ทำให้ปฏิกิริยาซาลเวจที่จะสังเคราะห์ GMP และ IMP เกิดน้อย เป็นผลให้ PRPP เพิ่มสูงขึ้น ไปเร่งการสังเคราะห์เพียวรีนตามวิถี de novo เหมือนกับ Lesch-Nyhan Syndrome คนไข้โรคเกาท์ส่วนหนึ่งมีปริมาณเอ็นไซม์สูงแต่กลไกการควบคุมบกพร่อง ทำให้ PRPP สูงและไปเร่งการสังเคราะห์เพียวรีนตามวิถี de novo เช่นกัน

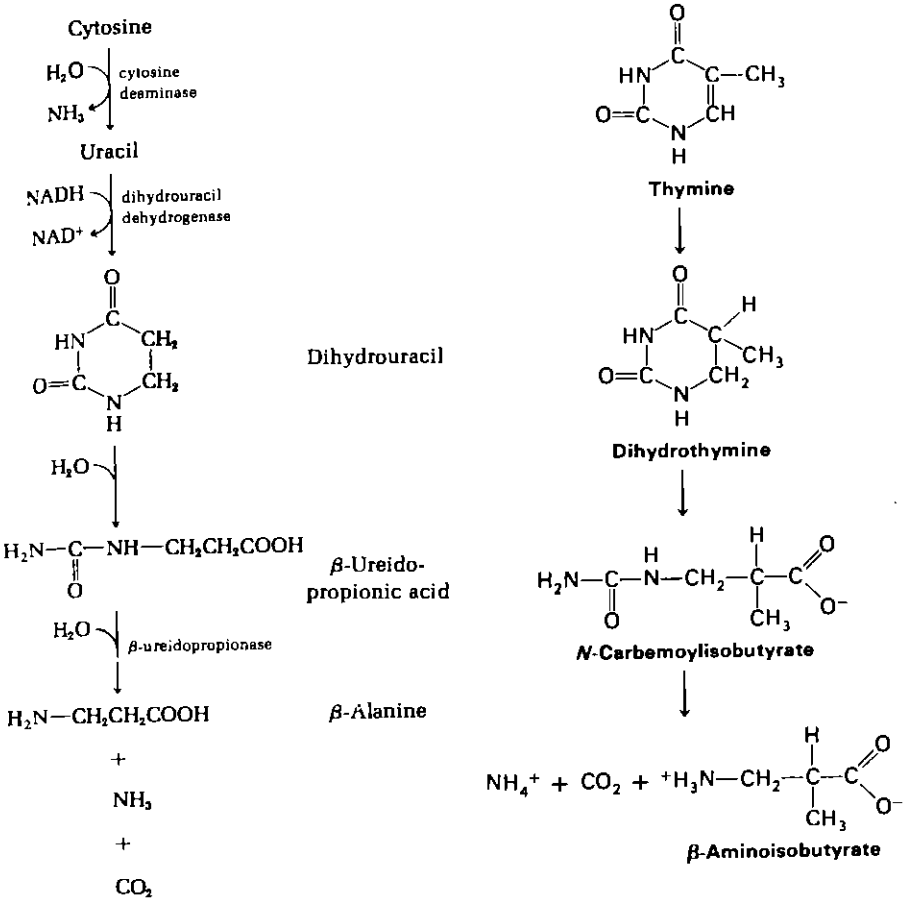


Allopurinol Alloxanthine

การใช้อัลโลเพียวรินอลกับคนไข้โรคเกาท์ เพื่อเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของเอ็นไซม์ xanthine oxidase นั้น ตอนแรกอัลโลเพียวรินอลเป็นซับสเตรท เมื่อถูกเอ็นไซม์เปลี่ยนเป็นอัลโลแซนธีน (alloxanthine) จะมีฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งเอ็นไซม์ การใช้ยาอัลโลเพียวรินอลทำให้ผลึกยูเรทน้อยลงและบรรเทาอาการปวดตามข้อได้บ้าง ปริมาณ PRPP ลดลงและการสังเคราะห์เพียวรีนลดลงด้วย เนื่องจากอัลโลเพียวรินอลจะทำปฏิกิริยากับ PRPP ไปเป็นอัลโลเพียวรินอล-ไรโบนิวคลีโอไทด์ ทำให้ PRPP ซับสเตรทเริ่มต้นการสังเคราะห์เพียวรีนลดลง การสังเคราะห์เพียวรีนจึงลดลงด้วย นอกจากนั้นอัลโลเพียวรินอลไรโบนิวคลีโอไทด์ยังสามารถยับยั้งการเปลี่ยน PRPP ไปเป็นฟอสโฟไรโบซิลามีน โดยเอ็นไซม์ amidophosphoribosyl transferase คนไข้โรคเกาท์ต้องหลีกเลี่ยงอาหารประเภทเนื้อสัตว์เนื่องจากมีกรดนิวคลีอิคสูง ทั้งนี้เพื่อลดปริมาณเพียวรีนที่จะเข้าสู่ร่างกาย

11.9 การย่อยสลายพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์

เมื่อพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์ถูกย่อยสลายน้ำตาลและฟอสเฟตออก (หัวข้อ 11.8) จะเหลือพิริมิดีนเบสอิสระคือไซโตซีนและไธมีน พิริมิดีนเบสอิสระไซโตซีนเมื่อถูกดึงหมู่อะมิโนออกจะกลายเป็นเบสยูราซิล ย่อยสลายจนเสร็จสิ้นจะได้ β-อะลานีน NH_3 และ CO_2 (รูปที่ 11-15) ส่วนไธมีนนั้นจะถูกย่อยสลายไปเป็น β-อะมิโนไอโซบิวไทเรท NH_3 และ CO_2 (รูปที่ 11-16) ทั้ง β-อะลานีนและ β-อะมิโนไอโซบิวไทเรทอาจถูกขับออกจากร่างกายหรือนำกลับไปใช้ได้ใหม่



รูปที่ 11-15 การย่อยสลายไซโตซีนและยูราซิล

รูปที่ 11-16 การย่อยสลายไธมีน

บทสรุป

วงแหวนเพียวรีนสังเคราะห์มาจากสารเริ่มต้นหลายอย่างคือ กลูตามีน ไกลซีน แอสพาเตท อนุพันธ์ของเตทตระไฮโดรโฟเลทและ CO_2 ปฏิกิริยา "committed step"ของวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนคือ ปฏิกิริยาการสร้าง 5′-ฟอสโฟไรโบซิลามีนจาก PRPP และกลูตามีน 5′-ฟอสโฟ-ไรโบซิลามีนทำปฏิกิริยากับไกลซีนแล้วเกิดการฟอร์มิเลชัน อะมิเนชันต่อไปจนกระทั่งปิดวงแหวนแรกเป็น 5′-aminoimidazole ribonucleotide มีจำนวนสมาชิกในวงแหวนห้าอะตอม อินเตอร์มิเดียทนี้เมื่อเติม CO_2, ไนโตรเจนอะตอมจากแอสพาเตทและหมู่ฟอร์มิลแล้วจึงปิดวงแหวนที่สองเป็นเพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ตัวแรกคือ IMP AMP และ GMP สังเคราะห์มาจาก IMP การสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์อาจจะใช้ปฏิกิริยาซาลเวจก็ได้ เป็นการนำเอาเบสอิสระมาทำปฏิกิริยากับ PRPP โดยตรง การยับยั้งแบบป้อนกลับของเพียวรีนนิวคลีโอไทด์หลาย ๆ ตัวไปที่เอ็นไซม์ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate synthetase และเอ็นไซม์ glutamine-PRPP amidotransferase เป็นการควบคุมที่สำคัญต่อวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์

พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์มีวิถีการสังเคราะห์ที่ต่างออกไป จะมีการสร้างวงแหวนพิริมิดีนก่อน แล้วจึงรวมตัวกับไรโบสฟอสเฟตจาก PRPP เป็นพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์ ปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่าง carbamoyl phosphate กับแอสพาเตท ไปเป็น N-carbamoyl-aspartate เป็น "committed step" เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ควบคุม aspartate transcarbamoylase เมื่อเกิดการดึงน้ำจะปิดวงแหวนแล้วออกซิไดซ์เป็นโอโรเตท รับหมู่ไรโบสฟอสเฟตจาก PRPP ก็จะได้พิริมิดีน-นิวคลีโอไทด์ตัวแรกคือโอโรทิไดเลท ถ้าเกิดการดีคาร์บอกซิเลชันต่อไปจะให้ UMP UTP เกิดปฏิกิริยาอะมิเนชันจะได้ CTP การควบคุมวิถีการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์อยู่ที่ปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ควบคุม aspartate transcarbamoylase มี ATP และ CTP เป็นโพซิทีฟและเนกาทีฟโมดูเลเตอร์ตามลำดับ ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเอ็นไซม์ของวิถีการสังเคราะห์พิริมิดีนสามตัวแรกจะอยู่บนโพลีเปปไทด์สายเดี่ยวอันเดียวกัน

ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์สังเคราะห์ได้จากการรีดิวซ์ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตโดยเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase การเคลื่อนย้ายอิเลคตรอนจาก NADPH ซึ่งเป็นตัวรีดิวซ์ไปยังโมเลกุลเอ็นไซม์ ribonucleotide reductase อาศัยระบบไธโอรีดอกซินหรือระบบกลูตารีดอกซิน dUMP เกิดปฏิกิริยาเมธิเลชันได้ dTMP เอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องคือ thymidylate synthetase และ dihydrofolate reductase มี N^5, N^{10}-เมธิลีนเตทตระไฮโตรโฟเลทเป็นตัวให้หมู่เมธิลและอิเลคตรอน F-dUMP เป็นตัวยับยั้งเอ็นไซม์ thymidylate synthetase aminopterin และ amethopterin เป็น

ตัวยับยั้งเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase นิวคลีโอไทด์ ATP, dGTP, dTTP และ dATP สามารถควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์โคเอ็นไซม์นั้นมักจะรับส่วนที่เป็น AMP มาจากโมเลกุล ATP

ผลิตผลสุดท้ายของการย่อยสลายเพียวรีนอาจเป็นกรดยูริค อัลลันโทอิน กรดอัลลันโทอิคยูเรียหรือแอมโมเนีย ก็แล้วแต่ว่าเป็นสิ่งมีชีวิตชนิดใด คนที่เป็นโรค Lesch-Nyhan syndrome เนื่องจากขาดเอ็นไซม์ HPRT ทำให้ปฏิกิริยาซาลเวจของเพียวรีนเมตาบอลิซึมผิดปรกติ ยังผลให้ปริมาณกรดยูริคสูง โรคเกาท์เป็นโรคที่เป็นกรรมพันธุ์และทำให้ปริมาณกรดยูริคสูงเช่นกัน แต่สาเหตุของโรคยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ความรุนแรงน้อยกว่าโรค Lesch-Nyhan Syndrome มีการใช้ยาอัลโลเพียวรินอลเพื่อลดปริมาณกรดยูริคในคนป่วยที่เป็นโรคดังกล่าว การย่อยสลายพิริมิดีนให้ผลิตผลสุดท้ายเป็นกรดอะมิโน แอมโมเนียและ CO_2

คำถามท้ายบท

1. นิวคลีโอไทด์มีบทบาทสำคัญอย่างไรในทางชีวเคมี
2. โมเลกุลใดที่เป็นตัวให้โครงสร้างส่วนน้ำตาลและฟอสเฟตแก่เพียวรีนและพิริมิดีนนิวคลีโอไทด์
3. เขียนปฏิกิริยาแรกของวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์
4. จากผลิตผลในข้อ 3 ให้เขียนปฏิกิริยาการสังเคราะห์ต่อไปจนกระทั่งได้วงแหวนอันแรกของเพียวรีน ที่ชื่อว่า 5-aminoimidazole ribonucleotide
5. เขียนวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์เฟสที่สอง ต่อไปจากข้อ 4 จนกระทั่งได้ IMP
6. การสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์ ขั้นตอนใดเป็น "committed step"
7. เขียนปฏิกิริยาการสังเคราะห์ AMP และ GMP จาก IMP
8. อธิบายควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนนิวคลีโอไทด์
9. ปฏิกิริยาซาลเวจเป็นอย่างไร เร่งปฏิกิริยาโดยเอ็นไซม์ใด
10. การสังเคราะห์ carbamoyl phosphate เพื่อเป็นสารเริ่มต้นของการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์ต่างไปจากการสังเคราะห์ carbamoyl phosphate ของวัฏจักรยูเรียได้อย่างไร
11. เขียนวิถีการสังเคราะห์ UMP จากสารเริ่มต้น carbamoyl phosphate
12. การสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์ ขั้นตอนใดเป็น "committed step"
13. วิถีการสังเคราะห์พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์มีการควบคุมที่จุดใดบ้าง
14. ระบบกลูตารีดอกซินหรือระบบไธโอรีดอกซินมีความสำคัญอย่างไรต่อการสังเคราะห์ดีออกซี-ไรโบนิวคลีโอไทด์
15. เขียนปฏิกิริยาการเปลี่ยน dUMP ไปเป็น dTMP โดยเอ็นไซม์ thymidylate synthetase เอ็นไซม์นี้ถูกยับยั้งโดยสารชนิดใด
16. เอ็นไซม์ dihydrofolate reductase เกี่ยวข้องอย่างไรกับปฏิกิริยาในข้อ 15 เอ็นไซม์นี้ถูกยับยั้งโดยสารใดบ้าง
17. เขียนแผนผังแสดงการควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์
18. การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์โคเอ็นไซม์ เช่น FAD, NAD^+ และโคเอ็นไซม์เอมีสิ่งใดที่เหมือนกัน
19. เพียวรีนนิวคลีโอไทด์เมื่อถูกย่อยสลายจะให้เบสอิสระตัวใด และเบสอิสระเหล่านั้นถูกเปลี่ยนแปลงเป็นผลิตผลสุดท้ายอะไร

20. ทำไมคนที่เป็นโรค Lesch-Nyhan Syndrome จึงมีปริมาณกรดยูริคสูง
21. พิริมิดีนนิวคลีโอไทด์เมื่อถูกย่อยสลายให้เบสอิสระตัวใด และเบสอิสระเหล่านั้นจะกลายเป็นผลิตผลสุดท้ายอะไร