

บทที่ 2

เมตาบอลิซึมของนิวคลีโอไทด์

(Metabolism of Nucleotides)

- วัตถุประสงค์ เมื่ออ่านบทนี้ตลอดจนทำแบบฝึกหัดแล้ว นักศึกษาจะต้อง
1. จำแนกนิวคลีโอไทด์ออกเป็นเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์, ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ และดีออกซีโรโบนิวคลีโอไทด์ได้
 2. อธิบายวิธีการสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ได้
 3. รู้จักสารประกอบที่สำคัญตัวหนึ่งคือ 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)
 4. แยกแยะได้ว่าขั้นตอนใดบ้างในวิธีการสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ ที่จะถูกยับยั้งโดยยาปฏิชีวนะบางกลุ่ม
 5. เปรียบเทียบได้ว่าการสังเคราะห์ AMP และ GMP ใช้พลังงานไปมากน้อยกว่ากันอย่างไร
 6. อธิบายรูปแบบของการควบคุมวิธีการสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ได้
 7. อธิบายวิธีการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ได้
 8. เปรียบเทียบข้อแตกต่างระหว่างวิธีการสังเคราะห์เพียวรีนและไพริมิดีนได้
 9. เขียนปฏิกิริยาการเกิดดีออกซีโรโบนิวคลีโอไทด์ได้
 10. อธิบายการควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีโรโบนิวคลีโอไทด์ได้ ทั้งแบบเร่งและแบบยับยั้ง

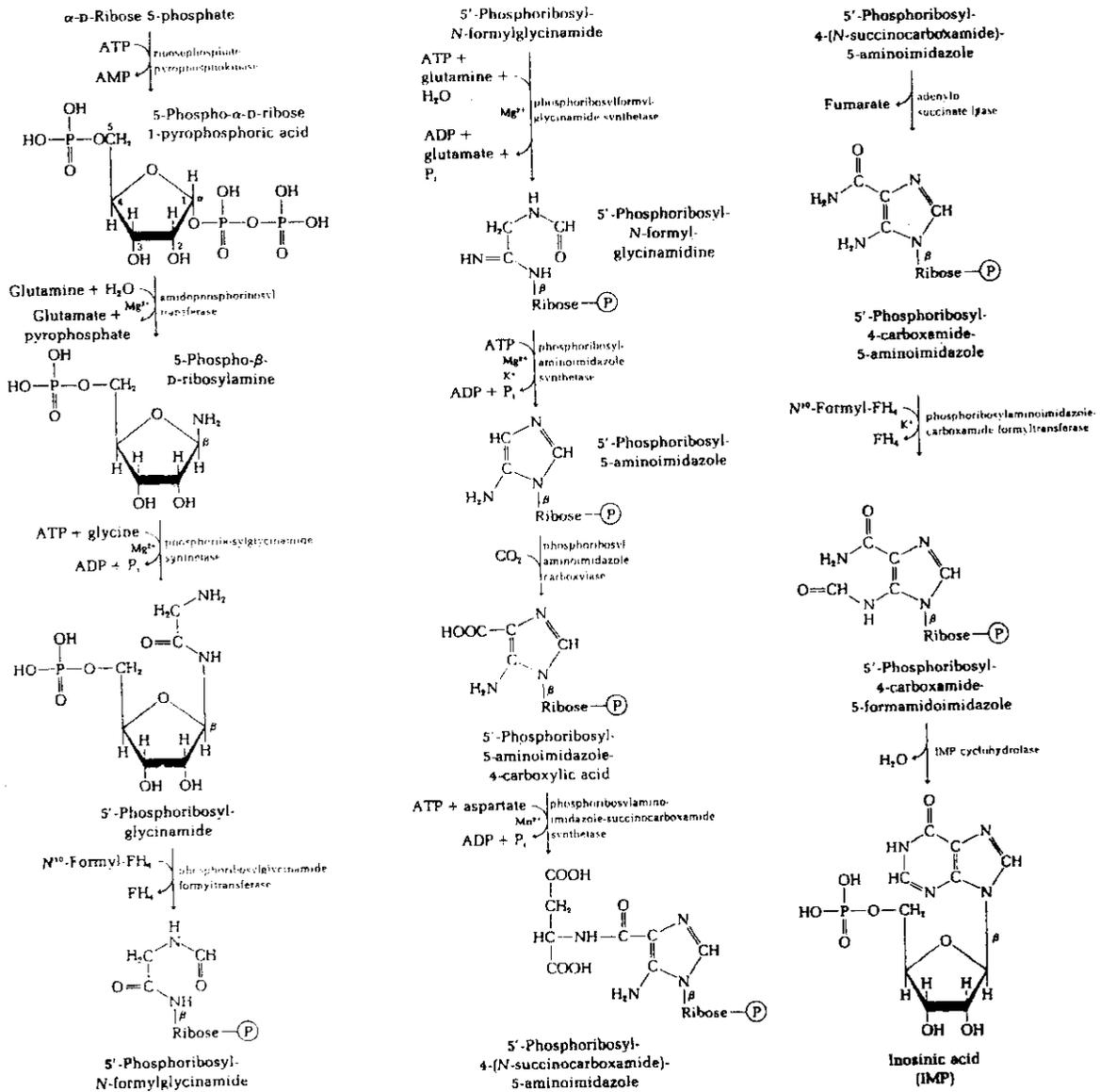
11. ยกตัวอย่างโรคที่เกิดจากความบกพร่องในวิถีเมตาบอลิซึมของนิวคลีโอไทด์ได้เช่น โรคเก๊าท์, โรค Lesch-Nyhan Syndrome, โรค Orotic aciduria



การสังเคราะห์เพียวรีนและไพริมิดีนในสิ่งมีชีวิตเกือบทุกชนิด จะใช้สารตั้งต้นง่ายๆ และวิธีการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์นี้จะต้องมีการควบคุมอย่างรัดกุม เนื่องจากนิวคลีโอไทด์เป็นส่วนประกอบของกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ซึ่งมีบทบาทในทางพันธุกรรม

การสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์

วิธีการสังเคราะห์สามารถแบ่งกล่าวได้เป็น 2 ช่วง ช่วงแรกตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงได้ผลิตภัณฑ์ตัวแรกของวิธีที่มีวงแหวนเพียวรีนอย่างสมบูรณ์ (รูปที่ 2-1) จากนั้นจะเป็นช่วงที่สองคือมีการสังเคราะห์ต่อจนได้เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ทั้งสองตัว (รูปที่ 2-2)



รูปที่ 2-1 วิธีการสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ (ช่วงแรก)

ขั้นตอนแรกเริ่มจากการเติมไพโรฟอสเฟตให้กับ α -D-ribose-5-phosphate แล้วได้เป็น PRPP สิ่งที่น่าสังเกตคือหมู่ฟอสเฟตของ ATP จะถูกเคลื่อนย้ายไปในรูปแบบของไพโรฟอสเฟต (PP_i) ขั้นตอนนี้สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยผลิตภัณฑ์สุดท้ายของวิถีคือการดอตินิลิก (adenylic acid หรือ AMP) และกรดกัวนิลิก (guanylic acid หรือ GMP)

ต่อไป PRPP จะทำปฏิกิริยากับกลูตามีน แล้วหมู่เอมิโนจากส่วนที่เป็น amide ของกลูตามีนจะไปแทนที่หมู่ฟอสเฟตที่ตำแหน่ง 1 ของน้ำตาลไรโบส (ribose) ได้เป็น 5-phospho- β -D-ribosyl-1-amine ในไตรเจนอะตอมจากกลูตามีนนี้เป็นอะตอมแรกที่จะทำให้เกิดวงแหวนเพียวรีน โดยเมื่อเกิดเป็นวงแหวนเพียวรีนเรียบร้อยแล้ว ในไตรเจนตัวนี้จะเป็นในไตรเจนอะตอมที่ตำแหน่ง 9 ความสำคัญอีกประการของปฏิกิริยานี้ก็คือคาร์บอนอะตอมที่ตำแหน่ง 1 ของน้ำตาลไรโบสจะเปลี่ยนการจัดตัว (configuration) จาก α มาเป็น β ซึ่งการจัดตัวแบบ β ก็จะคงอยู่ตลอดไปจนได้ผลิตภัณฑ์สุดท้าย นอกจากนี้ขั้นตอนนี้ยังเป็นจุดควบคุมจุดที่สองในการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ด้วย โดยจะถูกยับยั้งได้ด้วย AMP, GMP และยาปฏิชีวนะตัวหนึ่งคือ Azaserine

ขั้นตอนที่สาม หมู่คาร์บอกซิลของกลัยซีนจะทำปฏิกิริยากับหมู่เอมิโนของ 5-phosphoribosylamine แล้วเกิดการเชื่อมต่องานระหว่างกลัยซีนกับหมู่เอมิโนที่มีอยู่เดิมได้เป็น 5'-phospho- β -D-ribosyl-1-glycinamide ซึ่งขณะนี้วงแหวนเพียวรีนก็จะมีอะตอมที่ 4, 5, 7 และ 9 แล้วส่วนอะตอมที่เหลือจะถูกเติมเข้ามาทีละตัว

ขั้นตอนต่อไป เป็นการเติมหมู่ฟอร์มิล (-CHO-) ซึ่งมีคาร์บอน 1 ตัวเข้าที่หมู่อัลฟาเอมิโนซึ่งเป็นอิสระของ 5'-phosphoribosylglycinamide คาร์บอนนี้จะเป็นคาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 8 ของวงแหวนเพียวรีน สำหรับฟอร์มิลที่ได้มานั้นได้จาก N^{10} -formyltetrahydrofolate

จากนี้กลูตามีนจะให้หมู่เอมิโนได้เป็นในไตรเจนอะตอมตำแหน่งที่ 3 ของวงแหวนเพียวรีน ปฏิกิริยานี้ถูกยับยั้งได้ด้วย Azaserine เช่นกัน สำหรับผลิตภัณฑ์ของขั้นตอนนี้คือส่วนที่เป็นวงแหวนอิมิดาโซล (imidazole ring) ของเพียวรีน ซึ่งในขั้นตอนต่อไปวงแหวนอิมิดาโซลนี้จะถูกปิดโดยเอาโมเลกุลของ H_2O ออก 1 โมเลกุล ได้เป็น 5'-phosphoribosyl-5-aminimidazole ขั้นตอนนี้ต้องการพลังงานจาก ATP ด้วย

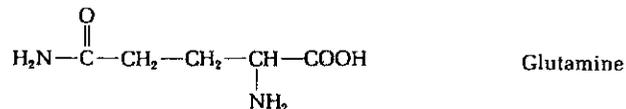
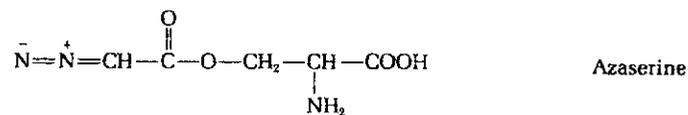
เมื่อได้วงแหวนอิมิดาโซลแล้ว ต่อไปจะเกิดปฏิกิริยาการคาร์บอกซิเลชัน ได้คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 6 จากคาร์บอนไดออกไซด์ จากนั้นเพียวรีนจะได้ในไตรเจนอะตอมตำแหน่งที่ 1 โดยการเติมกรดแอสพาทิกเข้าไปแล้วตัดส่วนพูมาเรทออกเพื่อให้เหลือแต่หมู่เอมิโน

คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 2 ซึ่งเป็นตัวสุดท้ายของเพียวรีน จะได้มาจากการเคลื่อนย้าย

หมู่ฟอร์มิลของ N¹⁰-formyltetrahydrofolate เข้าไปในวงแหวน แล้ววงแหวนจะถูกปิดโดยการกำจัด H₂O ออกมา ได้ผลิตภัณฑ์ไรโบนิวคลีโอไทด์ชื่อ Inosinic acid (IMP) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ตัวแรกของวิธีนี้ที่มีวงแหวนเพียวรีนอย่างสมบูรณ์ การปิดของวงแหวนนี้ต่างจากการปิดของวงแหวนอิมิดาโซลคือไม่ต้องการพลังงานจาก ATP

ในวิธีช่วงที่กล่าวมานี้ จะมีบางขั้นตอนที่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยยาปฏิชีวนะบางประเภท ซึ่งได้แก่

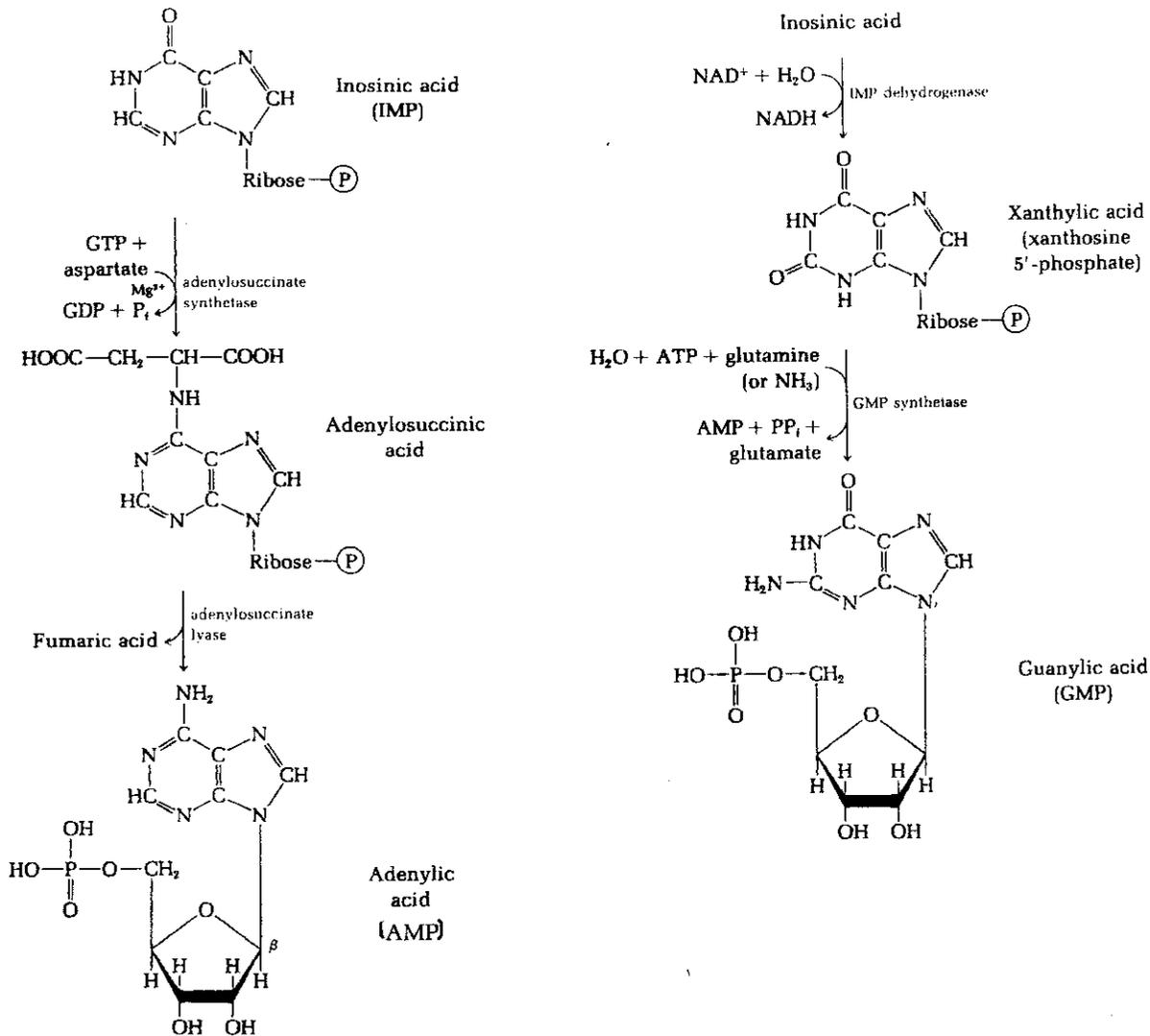
1. Azaserine ได้มาจาก Streptomyces สามารถยับยั้งขั้นตอนที่มีการเคลื่อนย้ายหมู่ amide ของกลูตามีน ทั้งนี้เพราะ Azaserine มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับกลูตามีน



2. Sulfonamides เป็นยาปฏิชีวนะที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับส่วน p-amino benzoic acid ของกรดโฟลิก (folic acid) ดังนั้นจะยับยั้งการสังเคราะห์ tetrahydrofolate ด้วย



เมื่อได้ IMP แล้ว วิธีการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ก็จะแยกเป็น 2 ทางเพื่อให้ได้ AMP และ GMP ต่อไป (รูปที่ 2-2)

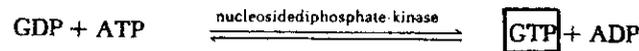
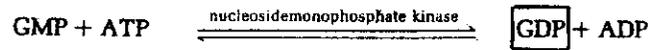


รูปที่ 2-2 วิธีการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ (ช่วงหลัง)

การสังเคราะห์ AMP จาก IMP จะมีการเปลี่ยนที่จุดเดียวคือ คาร์บอนิลออกซิเจน (carbonyl oxygen) ที่ตำแหน่ง 6 ของ IMP จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของหมู่เอมีโน โดยหมู่เอมีโนนี้จะได้มาจากการเติมกรดแอสพาทิกเข้าไปที่คาร์บอนตำแหน่ง 6 ของ IMP แล้วตัดส่วนฟูมาเรทออกก็จะเหลือแต่หมู่เอมีโนทำให้ได้ AMP เกิดขึ้น ส่วนในการสังเคราะห์ GMP นั้น IMP จะถูกดึงเอาไฮโดรเจนออกได้สารตัวกลางตัวหนึ่ง ซึ่งต่อไปจะได้หมู่เอมีโนจากกลูตามีนเข้ามาที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 ทำให้เกิด GMP ขึ้น

ถ้าจะดูในแง่ของการใช้พลังงานในการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์จาก ribose-5-phosphate จะพบว่าการเกิด AMP ต้องใช้พลังงานจากการสลายพันธะฟอสเฟต (high-energy phosphate bond) ทั้งสิ้น 7 พันธะ ส่วนการเกิด GMP ใช้ทั้งสิ้น 8 พันธะ ทั้งนี้เพราะในปฏิกิริยาที่ให้ไพโรฟอสเฟตออกมานั้น ไพโรฟอสเฟตจะถูกไฮโดรไลซ์ต่อทันทีเพื่อเกิดเป็นหมู่ฟอสเฟต ซึ่งในการนี้จะต้องสลายพันธะฟอสเฟตอีก 1 พันธะ

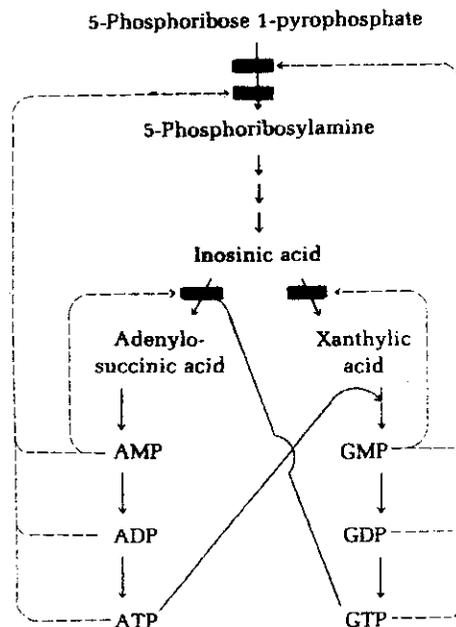
เมื่อได้ GMP แล้ว ก็จะสามารถสังเคราะห์ GDP และ GTP ต่อไปได้ โดยการรับหมู่ฟอสเฟตจาก ATP ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นคือ



การควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์

ในแบคทีเรีย *E. coli* จะมีการควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ (รูปที่ 2-3) แบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ

1. การควบคุมวิธีช่วงที่ทำให้เกิด IMP ซึ่งก็คือการควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ทั้งหมด
2. การควบคุมที่วิธีแยกจาก $\text{IMP} \rightarrow \text{AMP}$ หรือ $\text{IMP} \rightarrow \text{GMP}$ ซึ่งจะเป็นการควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์แต่ละตัวเท่านั้น



รูปที่ 2-3 การควบคุมการสังเคราะห์เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์

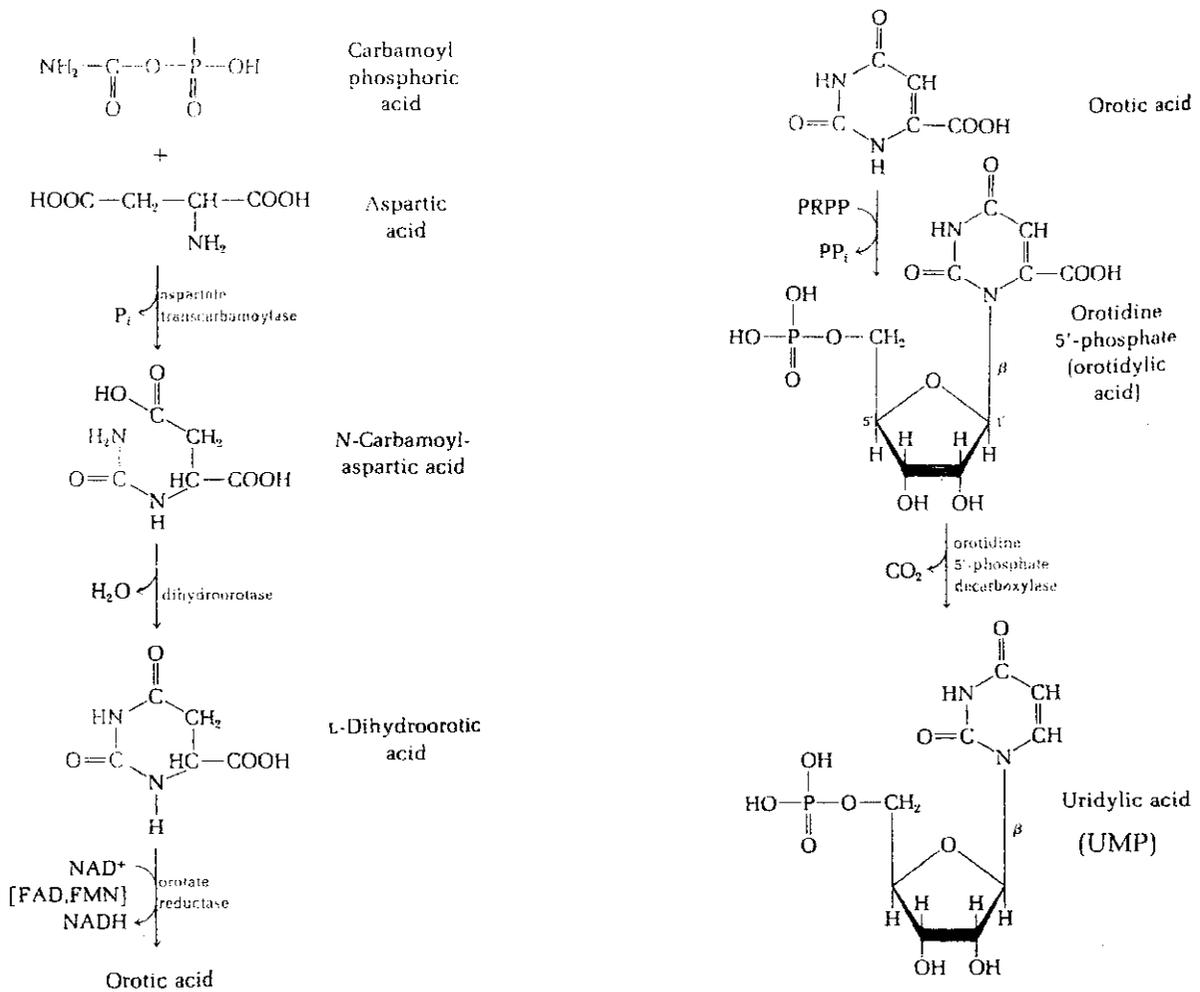
การควบคุมที่วิธีช่วงแรกเกิดขึ้นตอน PRPP ถูกเปลี่ยนเป็น 5-phosphoribosylamine ซึ่งจะถูกยับยั้งได้ด้วย AMP, ADP, ATP หรือ GMP, GDP, GTP โดยที่นิวคลีโอไทด์ทั้งสองชนิดนี้จะเข้าทำปฏิกิริยาที่ allosteric site ต่างกันของเอนไซม์ amidophosphoribosyl transferase การควบคุมนี้เป็นแบบ cumulative คือถ้ามีเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ทั้งสองชนิดอยู่เป็นจำนวนมาก เอนไซม์ก็จะถูกยับยั้งได้มากกว่าเมื่อมีเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์อยู่ชนิดเดียว สำหรับการควบคุมที่วิธีแยกไปสู่ AMP และ GMP เกิดได้เป็น 2 แบบย่อยคือ

ก. การควบคุมแบบยับยั้ง คือ AMP จะไปยับยั้งขั้นตอน IMP → adenylosuccinic acid และ GMP จะยับยั้งขั้นตอน IMP → xanthylic acid ซึ่งการควบคุมแบบนี้ก็คือ feed-back control นั่นเอง

ข. การควบคุมแบบเร่งปฏิกิริยา คือถ้ามี ATP มากเกินพอ ATP จะไปช่วยเร่งการสังเคราะห์กรดกัวนิลิก โดยไปเร่งที่ขั้นตอน xanthylic acid → GMP หรือถ้ามี GTP มากเกินพอ GTP จะไปช่วยเร่งการสังเคราะห์กรดดีนิลิก โดยเร่งที่ขั้นตอน IMP → adenylosuccinic acid ซึ่งการควบคุมแบบนี้จะช่วยทำให้อัตราเร็วของการผลิต AMP และ GMP อยู่ในสมดุลย์

การสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์

วิธีการสังเคราะห์กรดยูริดีลิก (uridylic acid, UMP) ซึ่งเป็นไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ตัวหนึ่งจะเป็นไปตามรูปที่ 2-4



รูปที่ 2-4 วิธีการสังเคราะห์ UMP

ขั้นตอนแรกของการสังเคราะห์ไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์ คือการรวมตัวกันของคาร์บาโมอิลฟอสเฟตกับกรดแอสพาทิก โดยที่คาร์บาโมอิลฟอสเฟตจะให้คาร์บอนและไนโตรเจนอย่างละ 1 อะตอมแก่วงแหวนไพริมิดีน ส่วนกรดแอสพาทิกจะให้คาร์บอน 3 อะตอม และไนโตรเจน 1 อะตอม

คาร์บาโมอิลฟอสเฟตที่ใช้ในขั้นตอนนี้ได้มาจากปฏิกิริยา

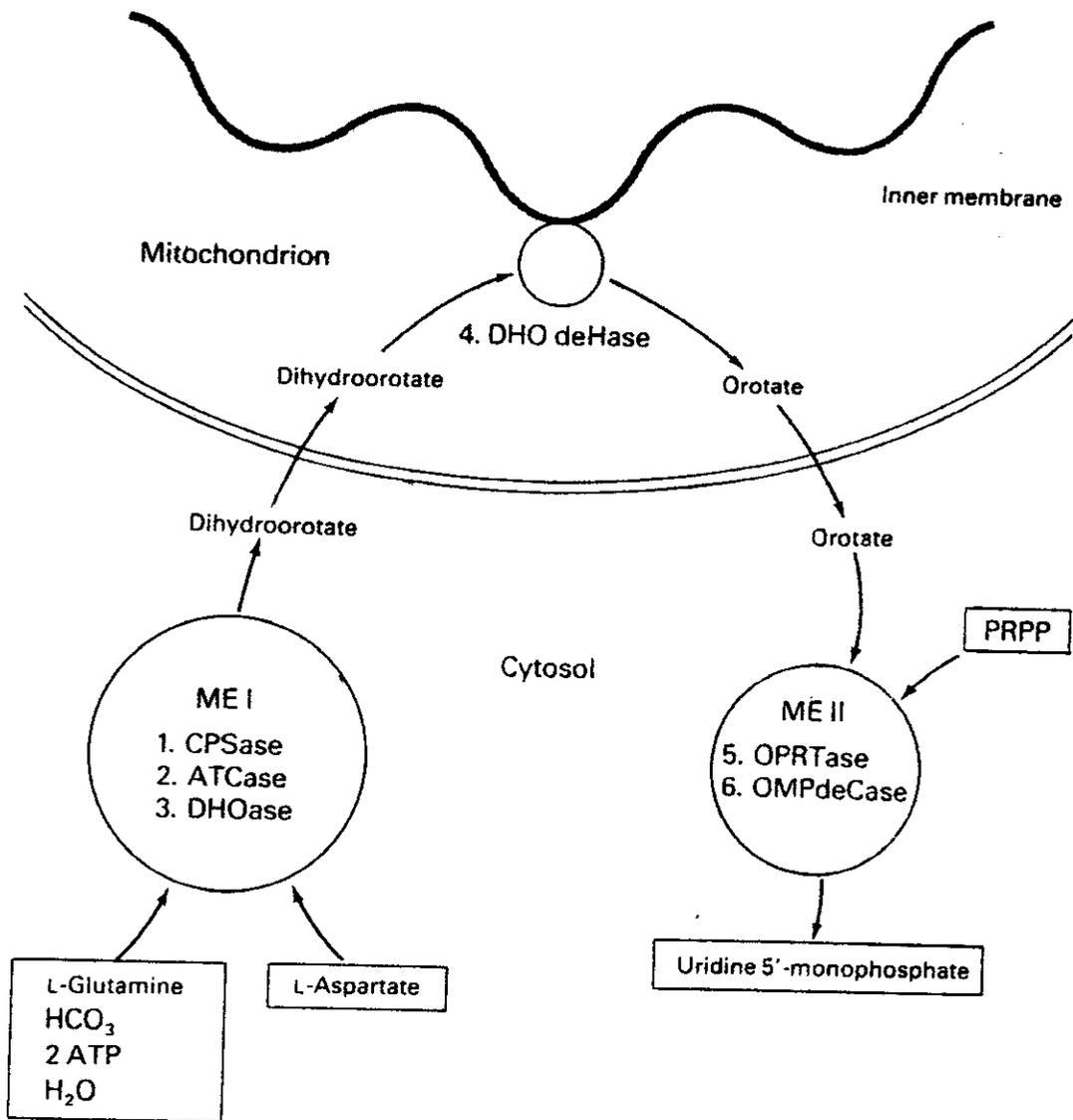


ซึ่งคะตะไลซ์โดยเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthase (glutamine) เอนไซม์นี้จะต่าง

จากเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthase (ammonia) ที่ใช้ในขั้นตอนการสังเคราะห์คาร์บาโมอิลฟอสเฟตของวัฏจักรยูเรีย โดยที่ carbamoyl phosphate synthase (glutamine) จะพบในไซโตซอล และทำหน้าที่สังเคราะห์คาร์บาโมอิลฟอสเฟตสำหรับใช้ในวิถีไพริมิดีน ส่วนเอนไซม์ carbamoyl phosphate synthase (ammonia) พบในไมโทคอนเดรีย และจะเกี่ยวข้องกับการผลิตยูเรีย

ขั้นตอนต่อไป เป็นการเกิดวงแหวนโดยดึงน้ำออกจากคาร์บาโมอิลแอสพาเตท ได้กรดไดไฮโดรโอโรติก (L-dihydroorotic acid) ซึ่งจะถูกรีดออกซิไดส์ต่อไปได้กรดโอโรติก โดยใช้เอนไซม์ orotate reductase ซึ่งเป็นฟลาโวโปรตีนที่ประกอบด้วย FAD, FMN และมีเหล็กกับซัลเฟอร์เป็นศูนย์กลาง (iron-sulfur center) ออกซิเดชันเกิดได้โดยมี NAD^+ เป็นตัวรับอิเล็กตรอน จากนั้น PRPP จะเข้ามาทำปฏิกิริยาให้ส่วนน้ำตาลไรโบสและฟอสเฟต แล้วเกิดการสังเคราะห์ไดออกไซด์ออกในขั้นตอนสุดท้าย ได้กรดยูริคิลิกเกิดขึ้น

เมตาบอลิซึมของการสังเคราะห์ UMP ในไซโตซอลนี้ เป็นปรากฏการณ์ที่น่าสนใจ เพราะปฏิกิริยาขั้นตอนที่ 4 ของขบวนการ เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย (รูปที่ 2-5) โดยที่เอนไซม์ที่ใช้ใน 3 ขั้นตอนแรกนั้น จะรวมกันอยู่ในรูปของ multienzyme polypeptide (น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 200,000 ดาลตัน) ซึ่งลักษณะนี้จะพบในกรณีของเอนไซม์ palmitate synthetase ด้วย ไดไฮโดรโอโรเตทซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากโพลีเปปไทด์ จะเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย แล้วถูกเปลี่ยนต่อไปเป็นโอโรเตท โดยเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase อันเป็นเอนไซม์ที่ติดอยู่กับผิวหน้าของผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย เนื่องจากสถานที่ตั้งของเอนไซม์นี้ ทำให้ $NADH$ ที่ได้จากปฏิกิริยา สามารถเข้าสู่ขบวนการหายใจ (aerobic respiration) ได้ด้วย จากนั้นโอโรเตทจะกลับออกสู่ไซโตซอล แล้วถูกเปลี่ยนไปจนเกิด UMP ขึ้นโดยใช้เอนไซม์ที่เหลืออีกสองตัวของวิถี ซึ่งอยู่รวมกันเป็น multienzyme polypeptide (น้ำหนักโมเลกุลประมาณ 55,000 ดาลตัน) อีกเช่นกัน จากการค้นพบโพลีเปปไทด์ที่มีเอนไซม์อยู่รวมกันได้ตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ดังเช่นที่พบในการสังเคราะห์ไพริมิดีนนี้ หรือในการสังเคราะห์กรดไขมันกิติ ทำให้คาดคิดว่า โปรตีนที่ทำได้หลายหน้าที่ (multifunctional proteins) นี้ อาจจะเป็นสิ่งธรรมดาที่พบได้เสมอ ๆ ในขบวนการสังเคราะห์สารของยูคาริโอท



รูปที่ 2-5 แผนผังแสดงที่อยู่ของเอนไซม์ทั้งหมดชนิด ที่ใช้ในขบวนการสังเคราะห์ UMP ในสัตว์ โดย MEI คือ multienzyme I อันประกอบด้วย carbamoyl phosphate synthase (CPSase), aspartate transcarbamoylase (ATCase) และ dihydroorotase (DHOase); DHO deHase คือ dihydroorotate dehydrogenase, และ ME II คือ multienzyme II ซึ่งประกอบขึ้นจาก orotate phosphoribosyltransferase (OPRTase) และ orotidine 5'-monophosphate decarboxylase (OMPdeCase)

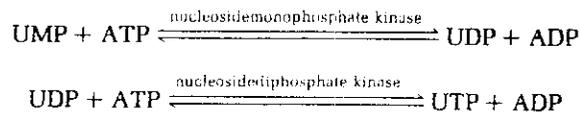
การสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์นี้ ถ้าจะเปรียบเทียบกับ การสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ จะมีสิ่งแตกต่างกันพอจะสรุปได้คือ

1. วิธีการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ จะง่ายและสั้นกว่าวิธีของเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์

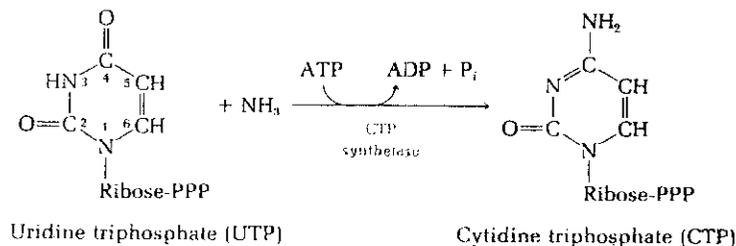
2. ในการสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ PRPP จะเข้าสู่วิถีเพื่อให้ส่วนน้ำตาลโรโบส และฟอสเฟตตั้งแต่ขั้นตอนต้นๆ คือตั้งแต่ก่อนที่จะเริ่มมีการสร้างวงแหวนเพียวรีนขึ้น แต่ในการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ PRPP จะเข้าสู่วิถีหลังจากที่วงแหวนไพริมิดีนถูกสร้างขึ้นแล้ว

3. ในการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ NADH ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนของการเปลี่ยนกรดไดไฮโดรโอโรติกเป็นกรดโอโรติกนั้นสามารถเข้าสู่ขบวนการ oxidative phosphorylation แล้วได้ 3 ATP ฉะนั้นถ้าจะดูในแง่ความสมดุลย์ของพลังงาน จะพบว่า การสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์เป็นวิธีที่ได้เปรียบทางด้านพลังงาน เนื่องจากทั้งวิธีนี้ใช้ ATP ไปในปฏิกิริยาการสังเคราะห์คาร์บาโมอิลฟอสเฟตเพียง 2 โมเลกุลเท่านั้น

UMP จะเป็นสารเริ่มต้นในการสังเคราะห์ไซทิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ (CTP) ต่อไป โดยที่ CTP นี้ก็เป็นไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์อีกตัวหนึ่ง ก่อนจะเริ่มต้นสังเคราะห์ CTP UMP ต้องถูกเติมหมู่ฟอสเฟตก่อนให้ได้เป็น UTP โดยปฏิกิริยา



จากนี้ UTP จะถูกเติมหมู่อมิโนที่ตำแหน่ง 4 ของวงแหวนไพริมิดีนได้เป็น CTP ซึ่งในปฏิกิริยานี้ต้องใช้พลังงานจาก ATP ด้วย



วิธีการสังเคราะห์ไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์นี้ อาจจะทำให้เกิดความบกพร่องทางพันธุกรรม ขึ้นได้ ซึ่งจะทำให้เกิดโรคบางชนิด ตัวอย่างเช่น โรคที่เรียกว่า Orotic aciduria อันเป็นโรคที่เป็นแต่กำเนิด สาเหตุของโรคก็คือ การที่เอนไซม์ phosphoribosyl transferase และ decarboxylase ของ multienzyme polypeptide อันที่ 2 (Me II) ทำงานได้น้อยลง ทำให้มีการดิวโรติกสะสมอยู่เป็นจำนวนมากในกระแสเลือด แล้วขับออกทางปัสสาวะ เด็กที่ป่วยเป็นโรคนี้อาจจะไม่เจริญเติบโตตามปกติ และการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงก็จะผิดปกติด้วย ทำให้เกิดโรคโลหิตจางชนิด megaloblastic anemia อาการเหล่านี้จะบรรเทาได้โดยให้อาหารที่มียูริดีนหรือไซทิดีนสูงแก่ผู้ป่วย

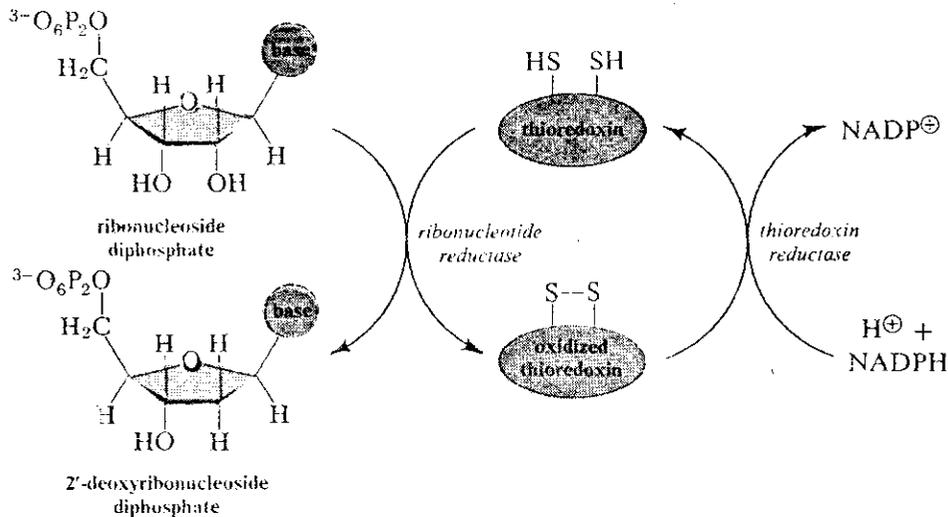
การควบคุมการสังเคราะห์ไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์

การควบคุมจะเป็นแบบ feedback control คือผลิตภัณฑ์สุดท้ายของวิถีจะมายับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aspartate transcarbamoylase สิ่งที่น่าสังเกตก็คือ ตัวที่จะมายับยั้งเอนไซม์นี้จะแตกต่างกันไปในสิ่งมีชีวิตแต่ละชนิด ตัวอย่างเช่น ถ้าเป็น *E. coli* ตัวยับยั้งคือ CTP แต่ถ้าเป็น *Pseudomonas fluorescens* ตัวยับยั้งที่ใช้จะเป็น UTP ในพืชชั้นสูงบางชนิดตัวยับยั้งคือ UMP ส่วนในกรณีของ *Bacillus subtilis* ปรากฏว่าเอนไซม์นี้จะไม่ถูกยับยั้งเลย ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเอนไซม์ aspartate transcarbamoylase ในแบคทีเรียนี้ไม่มีหน่วยย่อยควบคุม (regulatory subunit) ก็ได้

การควบคุมอีกระดับหนึ่งคือการยับยั้งเอนไซม์ ribose phosphate pyrophosphokinase ซึ่งตัวยับยั้งได้แก่ทั้งไพริมิดีนและเพียวรีนนิวคลีโอไทด์ ดังนั้นเมื่อสังเคราะห์ PRPP ไม่ได้ การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ทั้งสองประเภทนี้ก็จะหยุดชะงักไปด้วย

การสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ (deoxyribonucleotide) เกิดจากการรีดิวส์คาร์บอนอะตอมตำแหน่งที่ 2 ของน้ำตาลไรโบสของไรโบนิวคลีโอไทด์, ใน *E. coli* ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต (ribonucleoside diphosphate) ทั้ง 4 ตัวคือ ADP, GDP, UDP และ CDP จะถูกรีดิวส์ให้อยู่ในรูปของดีออกซีอนุภาค คือ d ADP, d GDP, d UDP และ d CDP ตามลำดับ โดยอาศัยการทำงานของไทโอรีดอกซิน (thioredoxin) ดังปฏิกิริยา

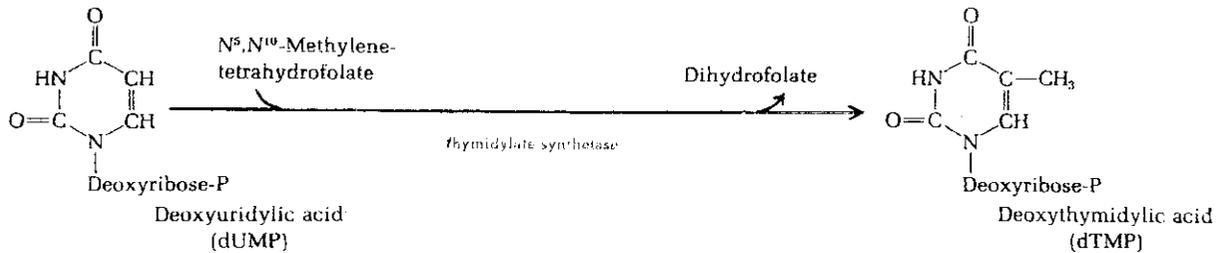


ไทโอรีดอกซินเป็นโปรตีนที่คงทนต่อความร้อน (heat-stable protein) มีขนาดเล็กคือประกอบด้วยกรดอะมิโน 108 ตัวมาต่อกัน ในสภาพออกซิไดส์จะมีพันธะไดซัลไฟด์ (disulfide bond) ซึ่งเกิดจากซิสเตอีน 2 โมเลกุล ไทโอรีดอกซินจะถูกรีดิวส์โดย NADPH + H⁺ ให้ไปอยู่ในสภาพรีดิวส์คือมีหมู่ -SH สองหมู่ จากนั้นไทโอรีดอกซินในรูปรีดิวส์ก็จะส่งผ่านสมมูลย์รีดิวซิง (reducing equivalents) ไปให้ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตกลายเป็นดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต

ในแบคทีเรียสปีชีส์อื่นๆ เช่น *Lactobacillus*, *Clostridium* จะมีวิถีที่ต่างไปจากนี้ และส่วนมากจะใช้ไรโบนิวคลีโอไซด์ไตรฟอสเฟต (ribonucleoside triphosphate) มากกว่าที่จะใช้ไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต นอกจากนี้ยังต้องอาศัยโคเอนไซม์ B₁₂ มาช่วยในการเกิดปฏิกิริยาด้วย

การสังเคราะห์กรดดีออกซีไธมิดีลิก

กรดดีออกซีไธมิดีลิก (deoxythymidylic acid, dTMP) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ DNA นั้น จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก dUMP โดยเอนไซม์ thymidylate synthetase เอนไซม์นี้จะคะตะไลซ์ให้เกิดการเติมหมู่เมทิลให้กับเบสยูราซิล (uracil)



การควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

การควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์ (รูปที่ 2-6) จะแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. การควบคุมแบบยับยั้ง d ATP จะเป็นตัวยับยั้งการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟตทั้ง 4 ตัวคือ d ADP, d GDP, d UDP และ d CDP

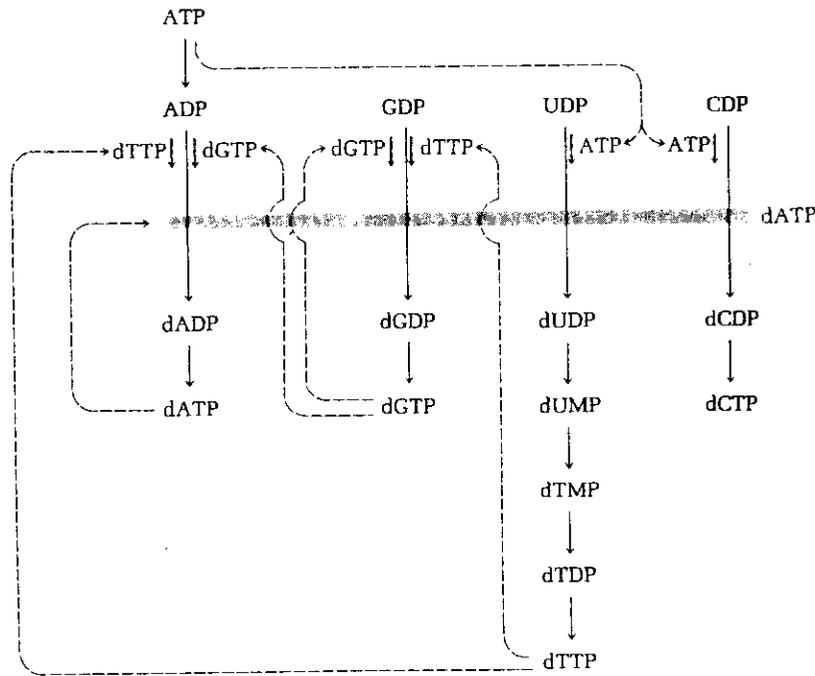
2. การควบคุมแบบเร่ง ตัวเร่งจะมีทั้งหมดด้วยกัน 3 ตัวคือ

ก. ATP จะเร่งการรีดิวส์ UDP เป็น d UDP และ CDP เป็น d CDP

ข. d GTP จะเร่งการรีดิวส์ ADP เป็น d ADP และ GDP เป็น d GDP

ค. d TTP จะเร่งการรีดิวส์ ADP เป็น d ADP และ GDP เป็น d GDP

โดยที่การควบคุมทั้งแบบยับยั้งและแบบเร่งนี้ จะเกิดที่ปฏิกิริยาระหว่างรีดิวส์ไทโอไรโดกซินกับนิวคลีโอไซด์ไดฟอสเฟต ซึ่งคะตะไลซ์ด้วยเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase

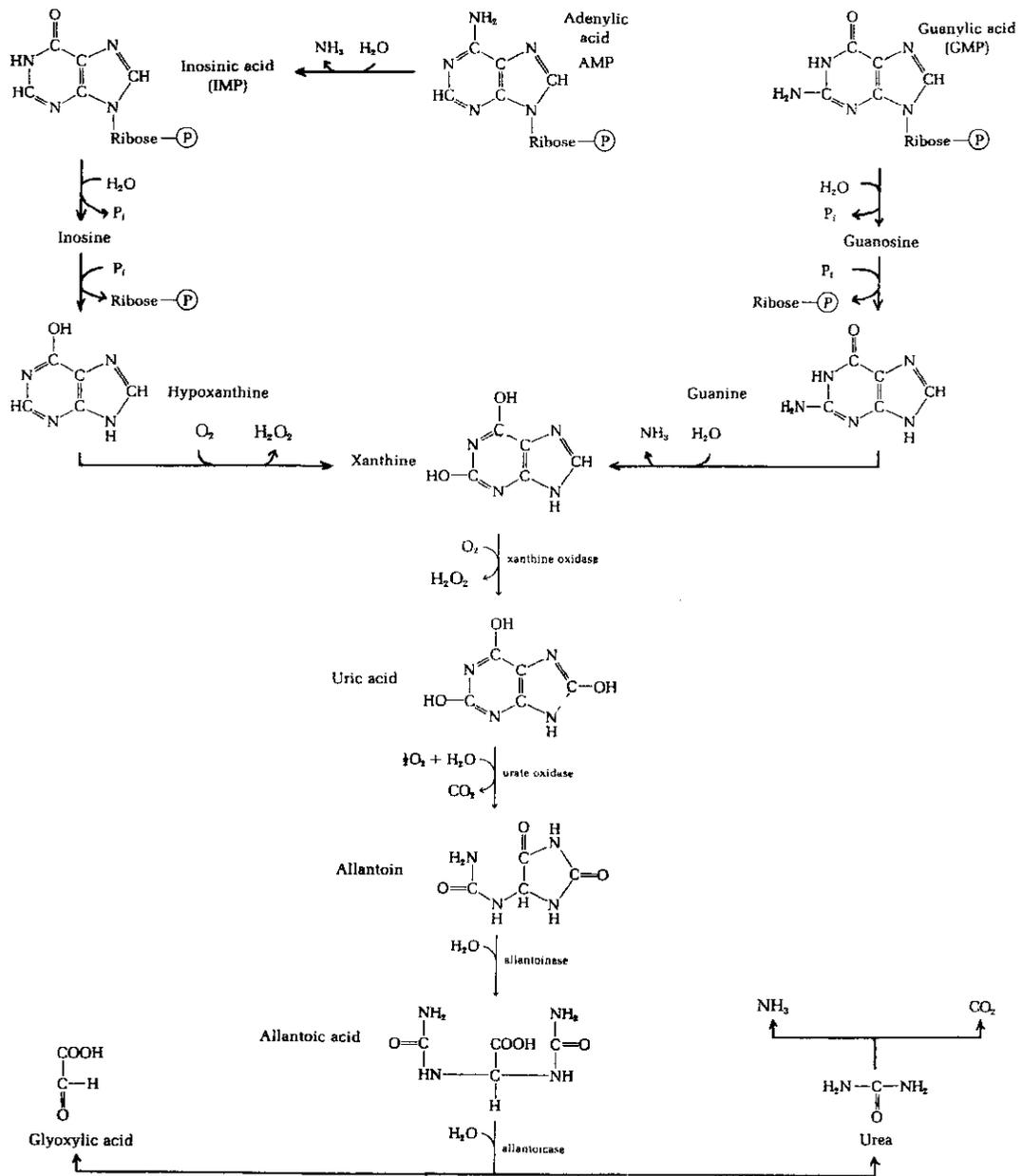


รูปที่ 2-6 การควบคุมการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

การควบคุมอีกอันหนึ่งคือควบคุมเอนไซม์ ribose phosphate pyrophosphokinase ซึ่งใช้ในการสังเคราะห์ PRPP ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ทั้งนี้เพราะ PRPP เป็นตัวให้น้ำตาลไรโบส และฟอสเฟตของทั้งไรโบนิวคลีโอไทด์และดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์

การสลายเพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์

ในสัตว์ชั้นสูง กรดนิวคลีอิกจะถูกย่อยโดยเอนไซม์นิวคลีเอสได้เป็นนิวคลีโอไทด์ แล้วจะถูกไฮโดรไลซ์ต่อไปได้เบสเพียวรีนหรือไพริมิดีนอิสระ เบสพวกนี้ถ้าไม่ถูกนำกลับไปใช้ใหม่ ก็จะถูกสลายต่อจนได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายขับออกนอกร่างกาย สำหรับการสลายเพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์นั้น ผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้จะต่างกันแล้วแต่ชนิดของสัตว์ เช่น สัตว์มีกระดูกสันหลัง พวกคน, ลิง, นก และสัตว์เลื้อยคลานบางชนิดจะมีผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นกรดยูริก (รูปที่ 2-7) ในขณะที่สัตว์เลื้อยคลานตัวอื่นๆ, เต่า, หอย จะได้ allantoin ในปลาบางชนิดจะได้กรด allantoin แต่ปลาส่วนใหญ่และสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำจะได้เป็นยูเรีย สำหรับในสัตว์น้ำอื่นๆ จะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นแอมโมเนีย



รูปที่ 2-7 การสลายเพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์

เพียวรีนไรโบนิวคลีโอไทด์ทั้ง AMP และ GMP จะถูกสลายจนได้ตัวกลางร่วมกันตัว

หนึ่งก่อนคือแซนทีน (xanthine) จากนั้นจึงจะมีการเปลี่ยนแปลงให้ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายต่อไปตามชนิดของสิ่งมีชีวิต โดยในกรณีของ AMP เริ่มต้นจะถูกดึงเอาหมู่แอมโมเนียออก ได้เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์อีกตัวหนึ่งคือ IMP ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซ์เอาส่วนฟอสเฟตออก แล้วต่อไปส่วนน้ำตาลไรโบสก็จะถูกตัดออกไปในรูปของไรโบสฟอสเฟตด้วย ทำให้เกิดไฮโปแซนทีน (hypoxanthine) ขึ้น จากนั้นไฮโปแซนทีนจะถูกออกซิไดส์ต่อไปได้แซนทีน สำหรับ GMP จะมีการสลายโดยตรงจนได้แซนทีน โดยไม่มีการเกิดเป็นเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ตัวอื่นก่อน กล่าวคือ GMP จะถูกไฮโดรไลซ์เอาส่วนฟอสเฟตออก แล้วต่อมาส่นน้ำตาลไรโบสก็จะถูกตัดออกในรูปของไรโบสฟอสเฟตเช่นกัน ได้เบสกวีนีน (guanine) เกิดขึ้น ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซ์เอาหมู่เอมิโนออกโดยใช้เอนไซม์ xanthine oxidase ได้เป็นแซนทีน

แซนทีนจะถูกออกซิไดส์โดย xanthine oxidase อีกครั้ง ได้กรดยูริกเกิดขึ้น สำหรับสัตว์ที่มีผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นกรดยูริก ก็จะมีการไฮโดรไลซ์ต่อไปเรื่อยๆ จนกว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ตัวที่ต้องการ จึงหยุดวิธีการสลายเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ลงที่ขั้นตอนนั้น

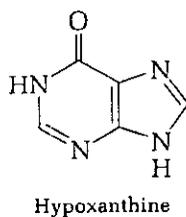
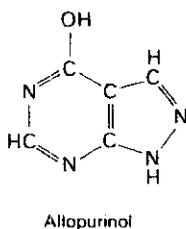
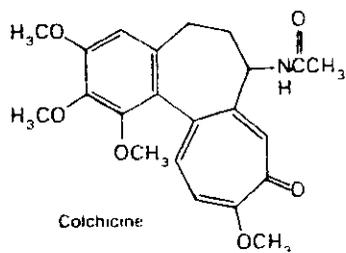
ในมนุษย์ เพียวรีนที่ถูกเปลี่ยนเป็นกรดยูริกและขับออกนอกร่างกายนี้จะเป็นเพียงส่วนน้อยเท่านั้น โดยที่ส่วนใหญ่ของเพียวรีนจะถูกร่างกายนำกลับไปใช้ใหม่ แต่ถ้าเมื่อไรก็ตามที่กรดยูริกถูกสร้างขึ้นมาก และไตไม่สามารถขับออกได้ในปริมาณที่ควร ทั้งสองสาเหตุนี้จะทำให้กรดยูริกในกระแสเลือดเพิ่มขึ้นมาก โดยที่ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปของเกลือโซเดียมยูเรท (monosodium urate) ซึ่งไม่ค่อยละลายน้ำ ดังนั้นก็จะตกตะกอนเป็นผลึกในข้อเท้าทำให้เกิดนิ้วในไต นอกจากนี้กรดยูริกยังไปตกตะกอนตามข้อต่อของกระดูกด้วย ทำให้เกิดปวดข้ออย่างเฉียบพลัน อันเป็นอาการของโรคเก๊าท์ (gout) และในบางครั้ง มือและเท้าจะเปลี่ยนรูปไปบ้าง เนื่องจากการที่มีโซเดียมยูเรทและสารอื่น ๆ ไปสะสมอยู่ ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า “tophi” แม้ในปัจจุบันนี้จะทราบ



ว่า เก๊าท์เป็นโรคที่เป็นแต่กำเนิด (inborn error) แต่สมมุติฐานของโรค คือสาเหตุที่ทำให้กรดยูริก ถูกผลิตเป็นจำนวนมากนั้นยังไม่ทราบแน่นอนนัก เพียงแต่มีหลักฐานบางประการที่ทำให้ทราบว่าในบุคคลบางคนอาจมีความผิดปกติของเพียวรีนนิวคลีโอไทด์เมตาบอลิซึมเกิดขึ้นคือ การสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์จะไม่สามารถถูกกดคืนได้โดย feedback control โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขั้นตอนการเปลี่ยน PRPP เป็น phosphoribosylamine ซึ่งเป็นจุดควบคุมจุดที่สองในวิถีการสังเคราะห์ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะเอนไซม์ที่ใช้ในขั้นตอนนี้คือ amidophosphoribosyl transferase เกิดความบกพร่อง หรืออาจเป็นเพราะระดับของ AMP และ IMP ในเซลล์ไม่สูงพอที่จะไปยับยั้งเอนไซม์ ทั้ง ๆ ที่การสังเคราะห์เพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ก็เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลาด้วยอัตราเร็วที่เพิ่มขึ้นด้วย

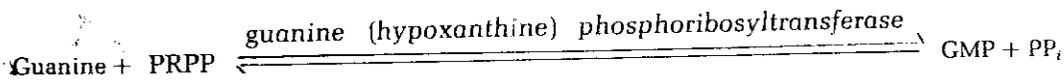
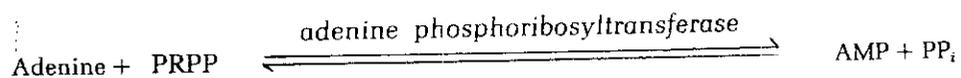
นอกจากความบกพร่องในวิถีเมตาบอลิซึมของเพียวรีนแล้ว ความผิดปกติแต่กำเนิดประการหนึ่งของคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึม คือการขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase ก็สามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคเก๊าท์ปรากฏด้วย ทั้งนี้เพราะเมื่อไม่สามารถตัดหมู่ฟอสเฟตออกจาก glucose-6-phosphate ได้ ก็จะมีคาร์โบไฮเดรตตัวนี้สะสมอยู่มาก บางส่วนจึงลัด (shunt) ไปเข้าวิถี pentose phosphate แล้วทำให้เกิดการผลิต D-ribose-5-phosphate มากขึ้น ซึ่งสารนี้เป็นตัวตั้งต้นของวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนโดยทำให้เกิด PRPP ขึ้น แล้ว PRPP ก็จะเป็นตัวให้ส่วนน้ำตาลโรโบสและฟอสเฟต เพื่อเกิดเป็นเพียวรีนนิวคลีโอไทด์ต่อไป เมื่ออัตราการสังเคราะห์เพียวรีนเพิ่มขึ้นเช่นนี้ ย่อมส่งผลให้เกิดกรดยูริกมากขึ้นด้วย จึงทำให้บุคคลที่ขาด glucose-6-phosphatase มีอาการของเก๊าท์เข้าแทรกด้วย

ผู้เป็นโรคเก๊าท์ จะต้องหลีกเลี่ยงอาหารที่มีกรดนิวคลีอิกสูง เพื่อลดปริมาณเพียวรีนที่เข้าสู่ร่างกาย อาหารพวกนี้ได้แก่เนื้อสัตว์ ในสมัยโบราณจึงเรียกโรคเก๊าท์ว่า “โรคคนรวย” เพราะโรคนี้มักจะมีสาเหตุกับผู้มีฐานะพอที่จะบริโภคเนื้อสัตว์เป็นอาหารหลักนั่นเอง นอกจากนี้แล้วยังพบว่าเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ก็มีผลต่อเก๊าท์ด้วย โดยจะทำให้มีอาการของโรคหนักขึ้นอีก สำหรับยาที่ใช้ควบคุมโรคเก๊าท์ ปัจจุบันมี 2 ชนิดคือ colchicine และ allopurinol ซึ่งตัวหลังนี้มีโครงสร้างคล้ายไฮโปแซนธิน จึงเป็น competitive inhibitor ของ xanthine oxidase จึงช่วยลดการผลิตกรดยูริก

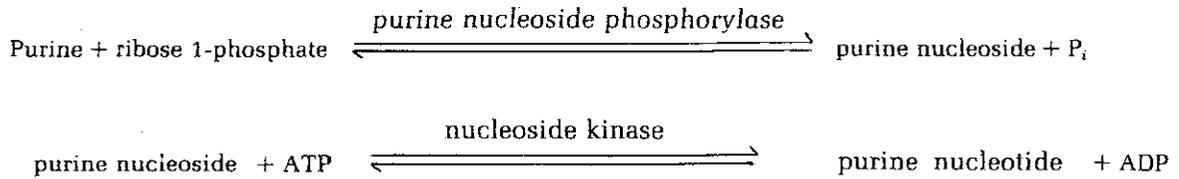


การนำเพียวรีนกลับไปใช้ (Salvage of Purines)

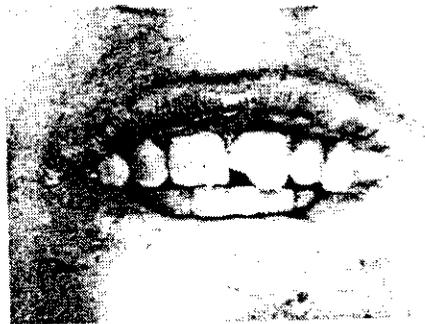
ในสัตว์มีกระดูกสันหลัง เบสเพียวรีนอิสระจะถูกนำกลับไปใช้ในการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ โดยปฏิกิริยา



หรืออาจเกิดโดยอีกวิธีหนึ่ง (แต่ไม่ใช่วิธีที่สำคัญ) คือ



เนื่องจาก 90% ของเพียวรีนอิสระในมนุษย์จะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ ดังนั้นขบวนการนำเพียวรีนกลับไปใช้นี้ จะมีความสำคัญมากในสัตว์มีกระดูกสันหลัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งปฏิกิริยาอันแรกที่กล่าวถึง ถ้าปฏิกิริยานั้นเกิดผิดปกติขึ้นมา จะทำให้เกิดโรค Lesch-Nyhan Syndrome สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคนี้ก็คือ ความบกพร่องของเพียวรีนเมตาบอลิสม ที่ทำให้เกิดกรดยูริกมาก โดยผู้ป่วยจะขับกรดยูริกออกกับปัสสาวะ ในอัตราประมาณ 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/24 ชั่วโมง ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยโรคเก๊าท์ (9 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/24 ชั่วโมง) สำหรับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับโรคนี้ก็คือ guanine (hypoxanthine) phosphoribosyl transferase อันเป็นตัวที่จะเคลื่อนย้ายหมู่ไรโบสและฟอสเฟต จาก PRPP ไปให้กัวนีนหรือไฮโปแซนธิน เมื่อขาดเอนไซม์กัวนีนและไฮโปแซนธินถูกนำกลับไปใช้ไม่ได้จึงถูกสลายไปเป็นกรดยูริกสะสมอยู่ในร่างกาย โรค Lesch-Nyhan Syndrome นี้เป็นแต่กำเนิด อาการคือ กล้ามเนื้อกระตุก มีการกัดริมฝีปาก, ลิ้นและปลายนิ้วมือ นอกจากนี้จะมีการชัก และทำให้สมองเสื่อมด้วย ถ้าไม่ต้องการให้ทำร้ายตัวเอง จะต้องให้เด็กพวกนี้ใส่ปลอกแขน (arm restraints) เพื่อป้องกันไม่ให้กัดนิ้วมือได้ ในรายที่เป็นมาก ต้องถอนฟันออก มิฉะนั้น จะกัดลิ้นและริมฝีปากจนผิดรูปร่างไป สำหรับอาการสมองเสื่อมนั้น ไม่ค่อยปรากฏบ่อยนัก โดยที่เด็กป่วยส่วนมากก็จะมีอาการแสดงออกที่แจ่มใสรวดเร็วเป็น

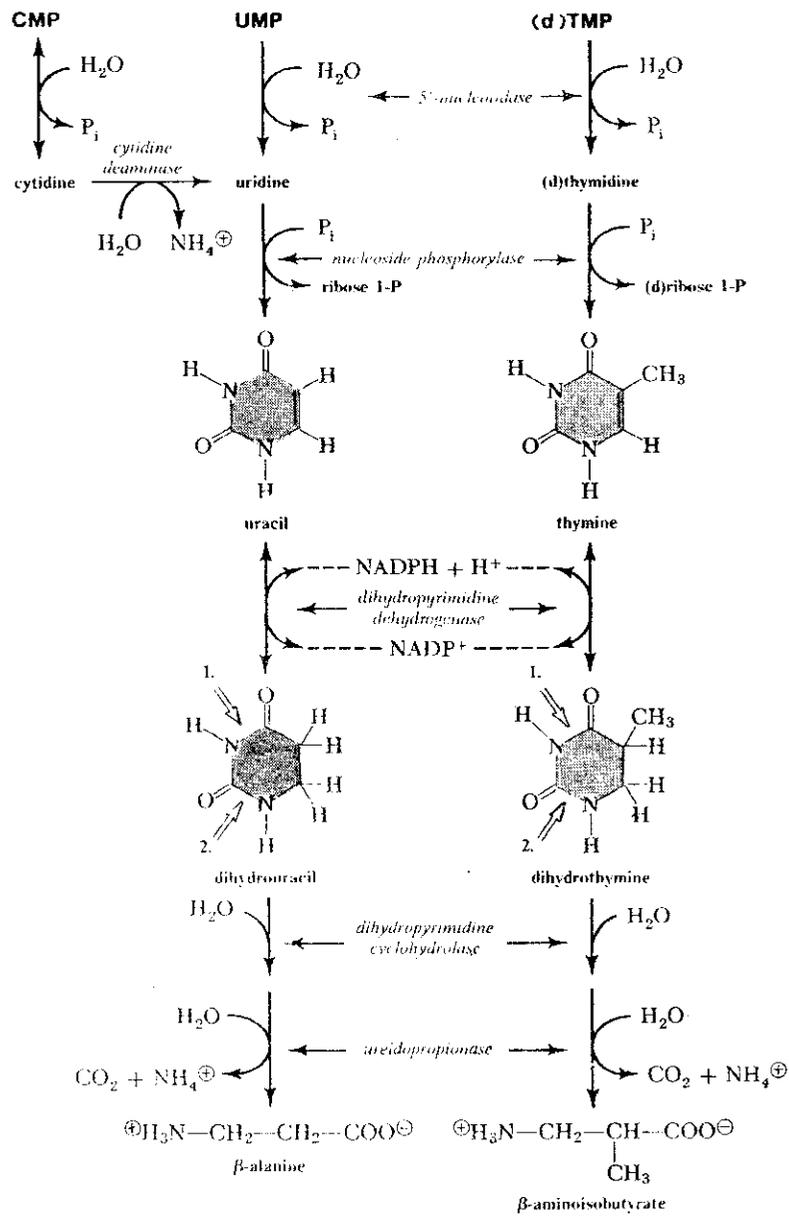


ริมฝีปากของเด็กที่เป็นโรค Lesch-Nyhan Syndrome

ปกติดี หนึ่ง เนื่องจาก Lesch-Nyhan Syndrome เกิดจากความผิดปกติบนโครโมโซม X (recessive X-linked trait) ดังนั้นจะพบอาการของโรคได้บ่อยในทารกเพศชาย ที่เกิดจากมารดาที่มีโครโมโซมผิดปกติแฝงอยู่

การสลายไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์

การสลายไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์ (รูปที่ 2-8) เริ่มจากไฮโดรไลซ์เอาส่วนฟอสเฟตออก จากนั้นไซทิดีนจะถูกไฮโดรไลซ์เอาหมู่แอมโมเนียออกกลายเป็นยูริดีน (uridine) ซึ่งจะถูกตัดส่วนน้ำตาลไรโบสออกได้เป็นเบสยูราซิล (uracil) ขึ้น สำหรับไซทามีนไรโบนิวคลีโอไทด์ (thymine ribonucleotide) ก็จะถูกไฮโดรไลซ์ในทำนองเดียวกันจนได้เบสไซทามีนเกิดขึ้น ซึ่งต่อไปทั้งยูราซิลและไซทามีนก็จะถูกสลายต่อโดยปฏิกิริยาเหมือนกัน กล่าวคือวงแหวนของเบสจะถูกรีดิคัล จากนั้นหมู่ amide จะถูกตัดออกโดยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส 2 ขั้นตอนด้วยกันได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายคือ แอมโมเนีย, คาร์บอนไดออกไซด์ และกรดอมิโน โดยที่ CMP และ UMP จะได้ β -alanine ส่วน TMP จะได้ β -aminoisobutyrate ผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะถูกขับออกนอกร่างกาย หรืออาจจะถูกนำกลับไปใช้ใหม่ในเมตาบอลิซึมของสารอื่นๆ ตัวอย่างเช่น β -alanine สามารถที่จะถูกนำกลับไปใช้ในการสังเคราะห์โคเอนไซม์ A และ β -aminoisobutyrate ส่วนใหญ่จะถูกขับออกกับปัสสาวะ เป็นต้น



รูปที่ 2-8 วิธีการสลายไพริมิดีนไรโบนิวคลีโอไทด์

สรุปเนื้อหาสาระสำคัญ

เมตาบอลิซึมของนิวคลีโอไทด์แยกออกได้เป็น 2 ส่วนใหญ่ ส่วนหนึ่งคือการสังเคราะห์และอีกส่วนหนึ่งคือการสลาย สำหรับเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ จะมีวิถีการสังเคราะห์ที่ยาวมากแบ่งได้เป็น 2 ช่วง ช่วงแรกมี 11 ขั้นตอนย่อย โดยเริ่มจากน้ำตาล ribose-5-phosphate ทำปฏิกิริยากับ ATP ได้เป็น PRPP จากนั้นจึงค่อยสร้างส่วนเบสเพียวรีน โดยวงแหวนอิมิดาโซลจะถูกสร้างขึ้นก่อน แล้วตามด้วยวงแหวนไพริมิดีน ซึ่งสารที่จะเข้ามาให้คาร์บอนและไนโตรเจนอะตอมแก่ส่วนเบสนี้ได้แก่ ไกลซีน, N^{10} -formyltetrahydrofolate, กลูตามีน, แอสพาเทท และ คาร์บอนไดออกไซด์ เมื่อถึงขั้นตอนที่ 11 จะได้ inosinic acid (IMP) เกิดขึ้นซึ่งจะเป็นผลิตภัณฑ์ตัวแรกของวิถีที่เป็นนิวคลีโอไทด์อย่างสมบูรณ์ แล้วจึงเข้าสู่ช่วงที่สอง โดยวิถีจะแยกออกไป 2 ทาง ทางหนึ่งได้เป็น AMP และอีกทางหนึ่งได้เป็น GMP แม้สารทั้งสองตัวนี้จะได้มาจากวิถีเดียวกัน แต่ใช้พลังงานในการสังเคราะห์ไม่เท่ากัน โดยพลังงานคิดมาจากการสลาย high energy phosphate bond ของ ATP หรือ GTP และพบว่า GMP ใช้พลังงานในการสังเคราะห์มากกว่า AMP ทั้ง GMP และ AMP จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกต่อไป ในส่วนของการสลายเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ จะได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของสัตว์ สำหรับในมนุษย์จะได้กรดยูริก ซึ่งทำให้เกิดนิ่วในไตและเกิดโรคเก๊าท์ได้ด้วย ซึ่งโรคนี้อาจจะเกิดจากอีกทางหนึ่งคือความบกพร่องของคาร์โบไฮเดรตเมตาบอลิซึม โดยขาดเอนไซม์ glucose-6-phosphatase

เบสเพียวรีนที่ถูกสลายนั้น จริงๆแล้วจะเป็นเพียงส่วนน้อย โดยที่ส่วนใหญ่ของเบสเพียวรีนจะถูกนำกลับมาใช้ใหม่ เนื่องจากในการสังเคราะห์ใช้ทั้งพลังงานและวัตถุดิบไปเป็นจำนวนมาก การนำเพียวรีนกลับไปใช้ทำได้โดย PRPP จะทำปฏิกิริยาโดยตรงกับเบสอดีนีน, กัวนีน และไฮโปแซนธิน ทำให้ได้ AMP, GMP และ IMP ตามลำดับ เอนไซม์ที่ใช้ในขบวนการนี้ตัวหนึ่งคือ guanine (hypoxanthine) phosphoribosyl transferase ซึ่งถ้าขาดเอนไซม์ตัวนี้จะทำให้เกิดโรค Lesch- Nyhan

Syndrome อาการคือชักและสมองเสื่อม

วิถีการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์ จะง่ายและสั้นกว่าของเพียวรีนโรโบนิวคลีโอไทด์ โดยจะใช้ กลูตามีน, แอสพาเตท, คาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำ ในการสร้างส่วนวงแหวนไพริมิดีนขึ้นมาก่อน แล้ว PRPP จึงค่อยเข้าสู่วิถีเพื่อให้ส่วนน้ำตาลและฟอสเฟตในภายหลัง เอนไซม์ตัวหนึ่งของวิถีนี้คือ เอนไซม์ orotate reductase จะอยู่ที่ผิวหน้าของผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย ทำให้ NADH ซึ่งได้ออกมาจากปฏิกิริยาเข้าสู่ลูกโซ่การหายใจได้ ทำให้วิถีการสังเคราะห์ไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์นี้เป็นวิถีที่ได้เปรียบทางพลังงาน ความพิเศษอีกประการหนึ่งของวิถีนี้ก็คือ เอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ จะรวมกันอยู่ในรูปของ multienzyme polypeptide ผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้จากวิถีมีตัวเดียวคือ UMP แล้ว UTP จึงจะเปลี่ยนไปเป็น CTP อีกต่อหนึ่งสำหรับการสลายไพริมิดีนโรโบนิวคลีโอไทด์จะไม่ค่อยสำคัญนัก เนื่องจากไม่เกี่ยวข้องกับโรคภัยไข้เจ็บ

คำถามท้ายบท

1. จงบอกชื่อกรดอมิโน 3 ชนิดที่ใช้ในการสังเคราะห์ IMP
 2. คาร์บาโมอิลฟอสเฟตที่ใช้ในการสังเคราะห์ไพริมิดีนนั้น จะถูกใช้ในวัฏจักรยูเรียด้วยหรือไม่
 3. ในการสังเคราะห์ GMP จะได้ NADH ออกมาในขั้นตอนย่อยขั้นหนึ่งด้วย แสดงว่าวิธีนี้ผลิตพลังงานได้ 3 ATP ใช่หรือไม่
 4. multienzyme polypeptide คืออะไร? ในบทนี้พบที่ไหน?
 5. ทำไมในสเม็บบราวนจึงเรียกโรคเก๊าท์ว่า “โรคคนรวย”
- คำถามตั้งแต่ข้อ 6 ถึงข้อ 18 ให้เลือกข้อย่อยที่ถูกต้องที่สุดเพียงข้อเดียว
6. ถ้าสลายกรดนิวคลีอิกอย่างสมบูรณ์จะไม่ได้
 - ก. ฟอสเฟต
 - ข. ไฮโดรจีน
 - ค. โรโบส
 - ง. อดีโนจีน
 - จ. กัวนีน
 7. committed step ในวิถีการสังเคราะห์เพียวรีนคือ
 - ก. การปิดวงแหวนของ allantoin เพื่อทำให้เกิดกรดยูริก
 - ข. การสังเคราะห์ phosphoribosylamine
 - ค. การสังเคราะห์ PRPP
 - ง. การสร้าง azaserine ซึ่งจะไปขัดขวางขั้นตอนที่ใช้กลูตามีน
 - จ. การปิดวงแหวนของ formamidoimidazole-carboxamide ribotide เพื่อทำให้เกิด IMP
 8. วิถีการสังเคราะห์เพียวรีนจะถูกยับยั้งได้ด้วยสารข้างล่างนี้ทั้งหมด ยกเว้น
 - ก. GMP
 - ข. UMP
 - ค. AMP
 - ง. IMP
 - จ. การยับยั้งเมตาบอลิซึมของ IMP

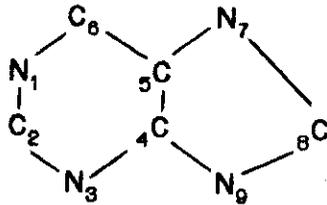
9. การสังเคราะห์ GMP จาก IMP ต้องการ
- NAD⁺, ATP และแอมโมเนีย
 - NADH, ATP และกลูตามีน
 - NADH, GTP และกลูตามีน
 - NAD⁺, ATP และกลูตามีน
 - NADP⁺, GTP และแอมโมเนีย
10. ความแตกต่างระหว่างคาร์บาโมอิลฟอสเฟตซินเนสที่ใช้ในวัฏจักรยูเรียกับที่ใช้ในวิถีการสังเคราะห์ไพริมิดีน คือ
- ตัวแรกใช้กลูตามีนเป็นซับสเตรท ส่วนตัวหลังใช้แอมโมเนีย
 - ตัวแรกใช้แอมโมเนียเป็นซับสเตรท ส่วนตัวหลังใช้กลูตามีน
 - ตัวแรกใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นซับสเตรท ส่วนตัวหลังใช้ FH₄
 - ตัวแรกใช้ FH₄ เป็นซับสเตรท ส่วนตัวหลังใช้คาร์บอนไดออกไซด์
 - ตัวแรกอยู่ใน endoplasmic reticulum ส่วนตัวหลังอยู่ในไมโทคอนเดรีย
11. สารข้างล่างตัวใดที่ให้ไนโตรเจนอะตอมทั้งกับวงแหวนเพียวรีนและวงแหวนไพริมิดีน
- แอสพาเตท
 - คาร์บาโมอิลฟอสเฟต
 - คาร์บอนไดออกไซด์
 - กลูตามีน
 - เตตระไฮโดรโฟเลท
12. สารตัวใดที่เป็นตัวสำคัญ (key substance) ในการสังเคราะห์ UMP
- คาร์บาโมอิลฟอสเฟต
 - ไทโอยูราซิล
 - GTP
 - NADP⁺
 - ribose-5-phosphate
13. ผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการย่อยสลายเพียวรีนในมนุษย์ คือ
- แอมโมเนีย
 - allantoin
 - ไฮโปแซนธิน
 - ยูเรีย
 - กรดยูริก

14. ผลิตภัณฑ์สุดท้ายของการย่อยสลายไพริมิดีนในมนุษย์ คือ
- ก. β -alanine ง. ยูเรีย
 - ข. allantoin จ. กรดยูริก
 - ค. ไฮโปแซนธิน
15. ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่ (ยกเว้นคน, ลิง) กรดยูริกจะถูกเปลี่ยนต่อไปโดย
- ก. ถูกรีดิวส์ไปเป็นแอมโมเนีย
 - ข. ถูกออกซิไดซ์ไปเป็น allantoin
 - ค. ถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็น allantoin
 - ง. ถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็นแอมโมเนีย
 - จ. ถูกออกซิไดซ์ไปเป็นแอมโมเนียและคาร์บอนไดออกไซด์
16. ข้อย่อใดต่อไปนี้ที่ไม่เป็นความจริงเกี่ยวกับแซนธิน
- ก. แซนธินเป็นสารตั้งต้นโดยตรงที่ทำให้เกิดกัวนีน
 - ข. แซนธินเป็นซับสเตรทของเอนไซม์แซนธินออกซิเดส
 - ค. แซนธินเป็นผลิตภัณฑ์ของเอนไซม์แซนธินออกซิเดส
 - ง. แซนธินจะถูกออกซิไดซ์ให้ได้กรดยูริก
 - จ. แซนธินได้มาจากการออกซิไดซ์ไฮโปแซนธิน
17. การควบคุมแบบ feedback control ของวิถีการสังเคราะห์ไพริมิดีนต่อไปนี้ เป็นไปได้ทุกข้อ ยกเว้นข้อใด
- ก. ควบคุมเอนไซม์คาร์บาโมอิลฟอสเฟตซินเทส
 - ข. ควบคุมเอนไซม์แอสพาเตททรานส์คาร์บาโมอิลเลส
 - ค. ควบคุมโดย CTP
 - ง. ควบคุมโดย UMP
 - จ. ควบคุมโดย TTP

18. ถ้าขาดเอนไซม์ guanine (hypoxanthine) phosphoribosyl transferase จะทำให้เกิดเหตุการณ์ในข้อย่อยข้างล่างนี้ทุกข้อ ยกเว้นข้อใด

- ก. เก๊าท์
- ข. สมอลเลียม
- ค. ระดับของไฮโปแซนทีนลดลง
- ง. ระดับของยูเรทไนเซรั่มเพิ่มขึ้น
- จ. ระดับของ PRPP เพิ่มขึ้น

คำถามตั้งแต่ข้อ 19 ถึงข้อ 23 ให้ดูรูปวงแหวนเพียวรีนข้างล่างนี้ แล้วเลือกข้อย่อยที่ถูกต้องเพียงข้อเดียวเป็นคำตอบ



- ก. กรดามีนเอมิดไนโตรเจน
 - ข. คาร์บอนไดออกไซด์
 - ค. N¹⁰-ฟอร์มิล-เตตระไฮโดรโฟเลท
 - ง. ไกลซีน
 - จ. แอสพาเตท
19. N₁ ได้มาจาก.....
20. N₃ และ N₇ ได้มาจาก.....
21. C₆ ได้มาจาก.....
22. C₂ และ C₈ ได้มาจาก.....
23. N₇ ได้มาจาก.....

คำถามตั้งแต่ข้อ 24 ถึงข้อ 26 มีคำตอบที่ถูกต้องมากกว่า 1 ข้อย่อย จงเลือกทุกข้อย่อยที่ถูกต้อง

24. เอนไซม์ phosphoribosyl transferase กระตะโลซ์ปฏิกิริยา

- ก. ไฮโปแซนธิน + PRPP \longrightarrow IMP
- ข. แชนโธซีน + PRPP \longrightarrow กรดแชนโธซีนิก
- ค. กัวนีน + PRPP \longrightarrow กรดกัวนิลิก
- ง. ไฮทีดิน + PRPP \longrightarrow กรดไฮทีดีลิก

25. ในการสังเคราะห์ดีออกซีไรโบนิวคลีโอไทด์นั้น

- ก. การเปลี่ยน dUMP ไปเป็น dTMP ต้องใช้ FH_4 เป็นทั้งตัวขนส่งคาร์บอนและตัวให้ไฮโดรเจน
- ข. ในการเปลี่ยน CDP ไปเป็น dCDP จะได้อิทธิพลไม่อิ้มตัวของไรโบสเป็นอินเทอร์มีเดียท
- ค. การสังเคราะห์ dCDP เกิดจากการเติมไฮโดรเจนโดยตรงเข้าไปให้ CDP
- ง. ไรโบนิวคลีโอไซด์จะถูกเปลี่ยนโดยตรงไปเป็นดีออกซีไรโบนิวคลีโอไซด์

26. ในขบวนการนำเพียวรีนกลับไปใช้ใหม่นั้น

- ก. เพียวรีนนิวคลีโอไทด์จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเพียวรีนนิวคลีโอไซด์ทำปฏิกิริยากับ PRPP
- ข. เพียวรีนนิวคลีโอไทด์จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเพียวรีนทำปฏิกิริยากับ PRPP
- ค. เพียวรีน และ ไรโบส-1-ฟอสเฟต จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเพียวรีนนิวคลีโอไซด์ทำปฏิกิริยากับฟอสเฟต
- ง. เพียวรีนนิวคลีโอไซด์จะถูกสังเคราะห์ขึ้นจากเพียวรีนทำปฏิกิริยากับไรโบส-1-ฟอสเฟต

27. จงนำตัวอักษรหน้าข้อความทางซ้ายมือ ไปใส่ลงในช่องว่างหน้าข้อความทางขวามือที่เนื้อเรื่องสอดคล้องกัน

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| ก. แอสพาเตททรานส์คาร์บาโมอิลเลส | (1) ขั้นตอนควบคุมอัตราเร็วของ |
| ข. allopurinol | การสังเคราะห์ไพริมิดีน |
| ค. ไรโบสฟอสเฟต | (2) มีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ |
| ง. PRPP | ไฮโปแซนธิน |
| จ. 5-fluorouracil | (3) ถูกยับยั้งโดย CTP |
| ฉ. dihydrofolate reductase | (4) เป็นขั้นสเตรทของการสัง |
| ช. ribose-phosphate pyrophosphokinase | เคราะห์เพียวรีน |