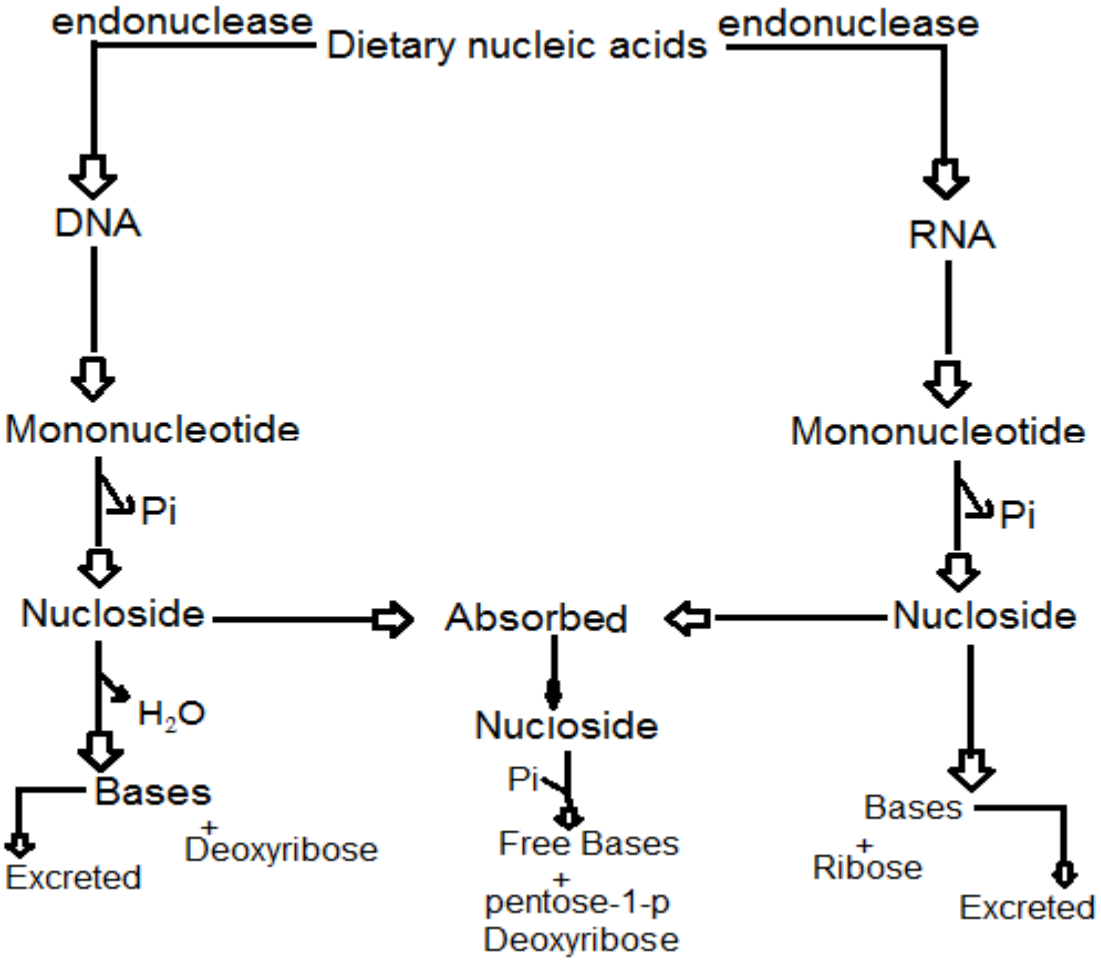
ايض الحوامض النووية الغذائية:-

القواعد البيورينية والبرمدينية الغذائية تعد مكونات غذائية غير ضرورية حيث ان النكليوتيدات والحوامض النووية الغذائية (المتناولة في الغذاء) لا تجهز بمكونات ضرورية للتخليق الحياتي للحوامض النووية الداخلية (داخل الجسم) (اي الحوامض داخلية المنشأ) فالإنسان يستطيع تخليق النكليوتيدات البيورينية والبرمدينية من مركبات وسطية اخرى.

<u>هضم الحوامض النووية الغذائية</u>:- Digestion of dietary nucleic acids

- تتحطم الحوامض النووية الموجودة في الغذاء في الامعاء الدقيقة الى نيكليوتيدات احادية Mono nucleotides بواسطة انزيمات الرايبونيوكليزز Ribonucleases والديوكسي رايبوكليز deoxyribonucleases و poly nucleotidases
- بعدها تتحطم النكليوتيدات الاحادية الى نكليوسيدات nucleosides بواسطة انزيمات nucleotidases و phosphatases والتي يتضمن قسم منها (اما تمتص) او تتحطم اكثر الى قواعد نتروجينية بيورينة او برمدينية بواسطة انزيم الفوسفوريليز المعوي intestinal phesphorylase
- القواعد البيورينية تتأكسد الى حامض اليوريك بينما تتأكسد القواعد البرميدينية الى Co_2 وامونيا والتي تطرح لاحقا في الادرار
- النكليوسيدات في الكبد والكلية (بعد ان ترحل اليه بواسطة مجرى الدم عند امتصاصها في الامعاء) او الكلية الى قواعد نتروجينية حرة والبنتوز-١-فوسفات Free basses and pentos-1-phosphate.



* الحوامض النووية الغذائية تحطم في الامعاء الدقيقة بواسطة الانزيمات البنكرياسية ان توجد فعالية انزيمات endonucleases و phosphodiesterases و nucleoside phosphorylases يحلل بشكل فعال الحوامض النووية الموجودة في الغذاء.

يحطم انزيم endonucleases الـDNA و RNA في المواقع الداخلية ويقود الى انتاج معدود النكليوتيدات Oilgonucleotides والتي تحطم بعدها بواسطة انزيم phosphadiesterase والذي يعمل من مكونات النكليوسيدات Nucleosides وبعدها تزال القواعد النتروجينية من النكليوسيدات بواسطة فعالية انزيم الـphosphorylase والذي ينتج Ribose-1-p وقواعد حرة كميات قليلة من البيورينات الغذائية تمتصها وان اكثرها تحطم Catabolised لتكون حامض اليوريك والذي يمكن ان يخدم كمنظف اوفريل للجذور الحرة Free radical scavenger او البرميدينات وتنظم وتنتج β-aminoisbylyrate, NH_3, Co_2

ايض بناء (تخليق) النكليوتيدات البيورينية:- Biosynthesis of Purine Nucleotides

لتذكير بان النكليوسيدات تتكون من تارتباط البيورينات او البرميدينات (قاعدة بيورينة او برمدينية) مع سكر خماسي pentose وهو سكر الرايبوز وان النكليوتيدات هي استر الفوسفات للنكليوسيدات.

جميع الكائنات الحية تقريبا (ماعدا بعض انواع البكتريا) قادرة على تخليق النكليوتيدات البيورينية والبرمدينية.

هناك نوعان من النكليوتيدات البيورينة في الحوامض النووية وهي:

١- ادينوسين احادي الفوسفات Adenosin mono phosphate (AMP) والتي تحتوي الادنين كقاعدة بيورينية
٢- كوانوسين احادي الفوسفات Guanosine mono phosphate (GMP) والتي تحتوي القاعدة البيورينية الكوانين Guanine

النكليوتيدات البيورينية يمكن ان تخلق بمسلكين:-

1- De novo pathway (New synthesis from amphibolic intermediates)
2- Salvage pathway
- By phosphoribosylation of free purine bases.
- By phosphorylation of purine nucleosides.

١- طريقة de novo لتخليق النكليوتيدات البيورينية:-

تبدأ عملية التخليق الحياتي للنكليوتيدات البيورينية من مركب Ribose-5-phosphate والذي يتكون بمسلك الفوسفات الخماسي pentose phosphate pathway والذي يتحول الى فوسفورايبوزيل بايرو فوسفيت phosphoribosylpyrophosphate PRPP بواسطة نقل مجموعة بايرو فوسفيتGronp pyro phosphat من جزيئة ATP الى ذرة الكاربون الاولى سكر الرايبوز وهذا التفاعل يجري بتحفيز انزيم PRPP synthase

* ان الـ PRPP يمكن ان يستخدم في تخليق النكليوتيدات البيورينية و البرمدينية بطريقة تخليق de nove.
* ان الـ PRPP هو المركب الوسطي لتخليق النكليوتيدات البيورينية بمسار salvage pathwayايضا
* كما تدخل الـ PRPP في التخليق الحياتي لـ NAD^+ and $NADP^+$ والمخطط التالي يوضح ذلك

مخطط

بعد تكوين النكليوسيدات احادية الفوسفات تتحول الى نكليوسيدات ثنائية الفوسفات وكما يلي:-

تتحول النكليوتيدات AMP و GMP وهي الادينوسين احادي الفوسفات والكوانوسين (احادي الفوسفات) الى نكليوسيدات ثنائية الفوسفات ADP و GDP وذلك بفسفرة النكليوسيدات احادية الفوسفات بواسطة جزيئة ATP بتحفيز انزيم Nucleoside mono phosphatkinase بعدها الـ ATP المتكون من يتفسفر مرة اخى الى جزيئة ATP بواسطة تفاعلات مسار انحلال السكر Glycolysis او دورة كريبس Citric acid cycle او بواسطة الفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation وبواسطة السلسلة التنفسية (respiratory chain)

اما جزيئة الـGDP فتتحول الى GTP بواسطة الانزيم Nucleoside diphosphate kinase بصرف جزيئة اخرى من الـ ATP

مخطط

مسار تخليق De novo للنكليوتيدات البيورينية

Regulation of de novo synthesis of purine nucleotide

النكليوتيدات البيورينية تنظم بواسطة:

The synthesis of purine nucleotides is controlled by:-

١- بواسطة تركيز PRPP، Cncentration of PRPP

٢- تنظيم التغذية المرتدة على عدة مواقع Feedback regulation at several sites

ان زيادة تركيز الـPRPP يحفز تخليق النكليوتيدات البيورينية وان معدل تخليق الـPRPP يعتمد على:-

أ- توفر Ribose-5-phosphate

ب-فعالية انزيم PRPP Synthase

اما التنظيم بالتغذية المرتدة Feedback Regulation

فهي تتم بتعاضد ثلاث ميكانيكيات رئيسية لتنظيم المعدل الكلي لتخليق النكليوتيدات البيورينية بطريقة de novo.

١- الخطوة الاولى من ميكانيكيات التنظيم لهذه الظاهرة على الخطوة للتفاعل والتي تقود الى تكوين الـPRPP حيث ان هذا التفاعل يحفز بواسطة الانزيم المنظم الالوستيري PRPP Syuthase (Allosteric enzyme) والذي يثبط رجوعا بالتغذية المرتدة بواسطة النكليوتيدات البيورينية AMP,GMP and IMP عند ما يزداد تركيزها وحتى ADP, GDP

٢- الخطوة الثانية في تفاعل تخليق النكليوتيدات البيورينية هو تحول الـ PRPP الى phosphoribossylamine ويثبط هذا التفاعل رجوعا بواسطة النكليوتيدات البيورينية وخصوصا GMP, AMP

٣- ان الـ GMP, AMPتنظم بالتغذية المرتدة تكوين IMP

مخطط

تخليق النكليوتيدات البيورينة بمسار Salvage:

Synthesis of purine Nucleotides by salvage pathway

مسلك salvage يجهز بنكلوتيدات بيورينة للانسجة غير القادرة على تخليقها بواسطة مسلك de novo (من جزيئات جديدة)

مثلا دماغ الانسان يتملك تركيز واطي من الانزيم PRPP Glutariyl aminotransferase لذلك يعتمد جزئيا على البيورينات الخارجية exogenous purines كريات الدم الحمراء والبيضاء لا يمكنها تخليق 5-phosphoribosylamine لذلك تعتمد على البيورينات الخارجية في تخليق النكليوتيدات.

يعتبر مسار salvage هو المصدر الرئيسي للنكليوتيدات المستخدمة في تخليق الحوامض النووية والمرافقات الانزيمية.

* تعريف:- المسار المتضمن تحويل البيورينات purine ribonucleoside و purine deoxyribonucleosides الى النكليوتيدات احادي Mononucleotides يدعى salvage pathway و salvage تعني خصوصية محفوظة من الفقد او الخطر salvage means property saved from loss or danger

The ability to salvage nucleotides released daring nucleic acid turnover and degradation spares any nutritional requirement for nucleotides. There for purins and pyrimidine bases are not essentially required in the diet

ان القواعد البيورينية والبرمدينية الحرة التي تتكون في الخلايا خلال الايض الهدمي Metabolic degradation للحوامض النووية والنكليوتيدات جزء كبير من القواعد البيورينية الحرة salvaged وتستخدم مرة ثانية لتكوين نكليوتيدات اخرى. ان هذه الخطوة تختلف عن مسار تخليق de novo للبيورينات والذي يخلق ابتداء من Ribose-5-phosphate بسلسلة طويليه من التفاعلات مع استخدام جزيئات صغيرة كثيرة ان مسلك salvage ابسط كثيرا وبطاقة اقل بكثير من مسار de novo وهو يتكون من تفاعل منفرد حيث ان هناك ميكانيكيتان two mechanisms لتفاعلات مسار salvage

١- تفاعل salvage بواسطة الفسفرة الرايبوزية phesphoribosylation للقواعد البيورينية (اضافة جزيئة رايبوز مفسفرة الى القواعد البيورينية)

٢- تفاعل salvage بواسطة الفسفرة phosphorylation للنكليوسيدات البيورينية

مخطط

مسار De novo لتخليق النكليوتيدات البرمدينية:- CMP, TMP, UMP

ويبدا المسار بتكوين Carbamoyl phosphate من الكلوتامين و ATP و Co_2 بتحفيز الانزيم Carbamoyl phosphate synthase-II السايتوبلازمي والذي يختلف عن انزيم (cps-I) carbamoyl phosphate synthase-I الموجود في المايتوكوندريا والذي يدخل في تخليق اليوريا.

ويشكل مخالف لتخليق النكليوتيدات البيورينية فأن الحلقة السداسية للبرميدينات تتكون اولا ثم تصنيفه Ribose-p والتي تمنح لها بواسطة PRPP.

مخطط

تفاعلات مسار Salvage تتحول فيه اثنان من النكليوسيدات البيرمدينية (uridine and cytidine) واثنان من النكليوسيدات منقوصة الاوكسجين

deoxyribonucleosides (deoxythymidine and deoxycytidine) الى النكليوتيدات المقابلة

تخليق النكليوتيدات ذات سكر الرايبوز منقوص الاوكسجين :- Synthsis of deoxyribonucleotides

وتخلق الـdeoxyribonucleotides بواسطة اختزال الـ Ribonucleside diphosphate. والذي فيه مجموعة هيدروكسيل الموقع -2- على الرايبوز تستبدل بذرة هيدروجين وعملية الاختزال على ذرة كاربون رقم -2- في النكليوتيدات البيورينية والبرمدينية تحفز بواسطة الانزيم (معقد الانزيم) Ribonucleotide reductase complex.

ان معقد الانزيم هذا يكون فعال فقط (ينشط فقط) عندما تكون الخلية في حالة تخليق نشط للـDNA استعدادا لانقسام الخلية Cell division

مخطط

ايض هدم النكليوتيدات البيورينية: Catabolism of purine nucleotides

ان الناتج النهائي لهدم البيورينات (الادنين والكوانين) هو حامض البوريك القليل الذوبان في بعض الثديات (ماعدا الانسان القرود) يتأكسد حامض اليوريك الى مركب allantoin (والذي في حيوانات اخرى غير الثديات يمكن ان يتحطم اكثر الى اليوريا وربما حتى الامونيا.

خطوات هدم النكليوتيدات البيورينية:-

١- تحطم النكليوتيدات البيورينة اولا بإزالة مجموعة الفوسفات بواسطة فعالية الانزيم nucleotidase لتكون نكليوتيدات الادنوسين او الكوانوسين (Adenosine or Guanosine)

٢- تزال مجموعة الامين من الادنيوسين لتكوين الاينوسين inosine بواسطة فعالية الانزيم adenosine deaminase

٣- الاينوسين المتكون من الادينوسين يتأكسد الى القاعدة النايتروجينية hepoxanthine والرايبوز-1-فوسفات Ribose-1-phosphate وذلك بفعل الانزيم purinenucleoside phosphorylase.

٤- ثم يتاكسد الهايبوزانثين hypoxanthine الى زانثين xanthine بفعل الانزيم xanthine oxidase ويستمر هذا الانزيم بأكسدة الزانثين xanthine الى حامض اليوريك uric acid وفي هذا التفاعل تختزل جزيئة ال O_2 الى H_2O_2 والذي يتفكك لاحقا بواسطة انزيم Catalyase.

٥- الكوانوسين المتكون في الخطوة الاولى تنشطر الى الكوانين guanine و Ribose-1-phosphate بواسطة فعالية انزيم الفوسفوريلز phosphorylase

٦- تعاني جزيئة الكوانين ازالة بالانحلال hydrolgtic removal لمجموعة امينها بواسطة انزيم الكوانيز guanase لتكوين الزانثين والذي يتحول الى حامض اليوريك بواسطة فعالية الانزيم xanthine oxidase.

هدم نكليوتيدات البرميدين:- Catabolism pyrimidine nucleotides

النواتج النهائية لهدم النكليوتيدات البرمدينية هي

Co2, NH3, β-Alanine, and β-Aminoisobutyrate

مخطط

- في الانسان تزال مجموعة الامين من β –Aminoisobutyrate ويتحول الى مالونات المثيل Methylmalonate semialdeh والذي يتحول لاحقا الى succinyl–CoA مرورا (خلال) Mathyl Malonate–CoA
- β –Alanine يمكن ان يستخدم كمولد Acetyl–CoA
- وبما ان لا يوجد انزيم في جسم الانسان قادر على تحفيز تحلل Hydrolysis او تحليل فسفور phosphorolysis نكليوتيدات البيوريدين Pseudouridine فأنها تطرح بدون تغير مع الادرار في الاشخاص الاعتيادين normal Subjects (غير المرضى)

اعتلالات ايض النكليوتيدات البيورينية والبرميدينية:– Disorders Associated with purine and pyrimidine Nucleotide Metabolism

اعتلالات هدم البيورين:– Disordor of purine catabolism

ان عملية هدم الادنين والكوانين تنتج حامض اليوريك وفي الـPH الفسيولوجي للجسم فأن حامض اليوريك يتأين ويوجد في بلازما الدم بشكل يورات الصوديوم (Sodium urate)

ان ارتفاع تراكيز اليورات في مصل الدم يعرف بـhyperuricaemia هايبريوريكيميا. ان حامض اليوريك واليورات جزيئات غير ذائبة نسبيا (قليلة الذوبانية) نسبيا وتترسب بسهولة خارج المحلول المائي للادرار urine او السوائل الزلالية synovial fluid واستمرار عملية الترسيب تؤدي الى تكوين gout داء النقرس.

المعدل الطبيعي لمستويات حامض اليوريك في مصل الدم 4–7mg/100ML الحد الاعلى لمستويات urate في الدم 6.4mg/100ML وهي اعلى ذوبانية لليورات بشكل ملح الصوديوم.

العوامل التي تؤثر على تكوين حامض اليوريك:–

تكوين حامض اليوريك يعتمد على معدل:–

١– تخليق البيورينات بطريقة De novo synthesis of purines

٢- معدل ايض الـDNA والـRNA الداخلية وبقية الجزيئات الحاوية على البيورينات مثل ATP

٣- معدل تحطم Break down للحوامض النووية الغذائية

طرح حامض اليوريك:-Exeretion of uric acid

- ان معظم حامض اليوريك يطرح بواسطة الكلية خلال الادرار
- وان قسم صغير من اليورات تطرح الى قناة الهضمية حيث تحطم بواسطة البكتريا هناك وتعرف العملية urico lysis وتحليل حامض اليوريك.

اعتلالات هدم البرميدين:- Disorders of pyrimidine catabdism

بما ان النواتج النهائية لهدم البرمدينات هي مركبات عالية الذوبان في الماء فأن الايض العالي او الانتاج العالي لهدم البرميدينات نادرا ما يرتبط مع حالات غير اعتيادية مهمة سريريا

Since the end products of pyrimidine catabolism are highly water sdubley over production of pyrimidine catabolites is rarely associated with clinically significant abnormalities.

ارتفاع حامض يوريك الدم Hyperuricaemia:-

ارتفاع يورات الدم يأتي من :

١- زيادة تكوين حامض اليوريك والذي يعزى الى اسباب رئيسية primary وهي اسباب جينية genetic او اسباب ثانوية secondary cause

٢- قلة نقص طرح حامض اليوريك المتكون بواسطة الكلية.