

NÜKLEOTİD METABOLİZMASI

Nükleotidlerin vücuda alınımı

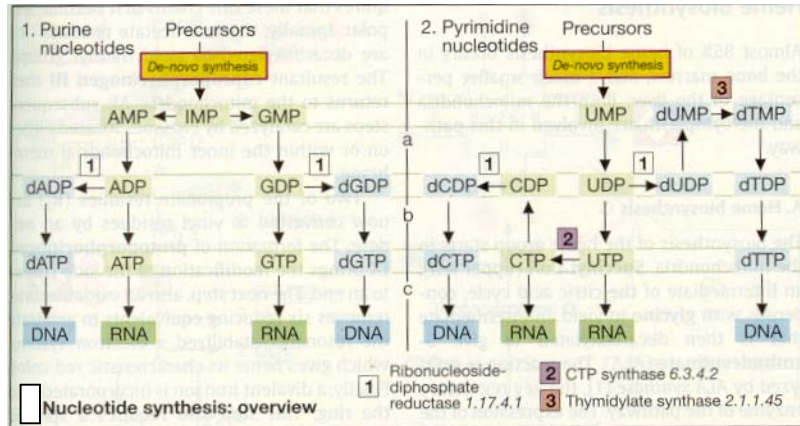
Nükleotidler, nükleik asitlerin yapı taşları olarak besinlerde bulunur. Hücre içeren besinlerle alınan nükleik asitler, mide enzimlerinden etkilenirler ve duodenumda pankreas nükleazlarının etkisiyle parçalanırlar. Pankreas ribonükleazı, RNA'yı, pirimidin mononükleotidleri ve pirimidin 3⁻-fosfat kalıntısı ile son bulan oligonükleotidleri serbestleştirmek suretiyle hidroliz eder. Deoksiribonükleaz, Mg²⁺ ve Mn²⁺ iyonları varlığında etki gösterir ve spesifik olarak DNA'yı oligonükleotidlere hidroliz eder.

İnce bağırsak mukozasında oluşan diesterazların oligonükleotidleri mononükleotidlere hidroliz ettiğine inanılmaktadır.

İnce bağırsakta serbestleşen mononükleotidler, bağırsak fosfatazları veya nükleotidazları tarafından hidroliz edilirler; nükleozid ve fosfat'a ayrılırlar.

Nükleozidler, olasılıkla bağırsakta hidroliz edilmeden emilirler. Nükleozidlerin N-glikozid bağı, dalak, karaciğer, böbrek, kemik iliği gibi çeşitli dokularda spesifik nükleozid fosforilazlar tarafından katalize edilen bir reaksiyonda koparılır.

Vücutta serbest bazlar ve nükleozidlerden nükleotidlerin kurtarılma yolunda yeniden nükleotid oluşturulabilir. Ayrıca prekürsör amino asitler, riboz-5-fosfat, CO₂ ve NH₃' tan *de novo* olarak pürin ve pirimidin nükleotidleri sentezlenebilir.

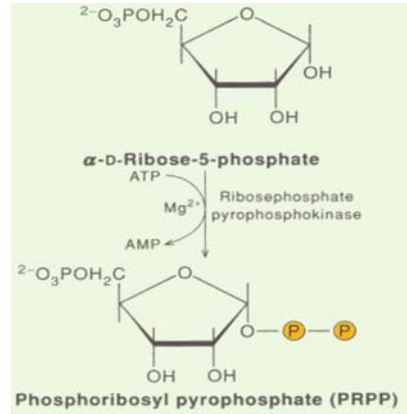


Pürin nükleotidlerinin de novo sentezi

Pürin nükleotidleri, insan ve diğer memelilerde nükleik asitlere yapı taşı sağlamak amacıyla ve glukoz, amino asit, fosforil kolin, sülfat gibi bazı grupları bağlayarak başka moleküllere taşıma gibi özel görevleri için sentez edilirler. Kuşlar, kurbağalar ve sürüngenlerde pürin nükleotidlerinin biyosentezinin bir başka amacı, azot artık ürünlerini ürik asit şeklinde atmaktır.

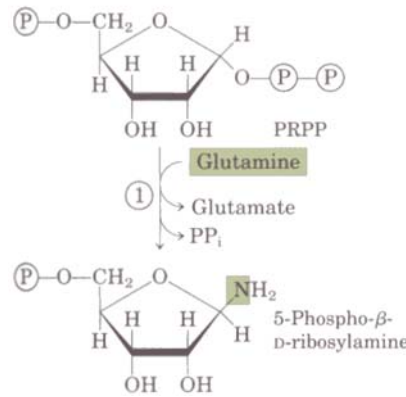
De novo pürin biyosentezinin genel yolu, memeliler, kuşlar, maya ve bakteriler gibi, incelenen birçok türde esas itibarıyla aynıdır. Pürin nükleotidlerinin *de novo* sentezi üç basamakta incelenir: 1) 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) oluşması. 2) PRPP'tan inozin monofosfat (IMP) oluşması. 3) IMP'tan adenozin monofosfat (AMP) ve guanozin monofosfat (GMP) oluşması.

PRPP sentezi: PRPP, pirofosfat transfer eden riboz-5-fosfat pirofosfokinaz (PRPP sentaz) adı verilen bir enzimin katalizlediği bir reaksiyonda riboz-5-fosfat ve ATP'den oluşur:



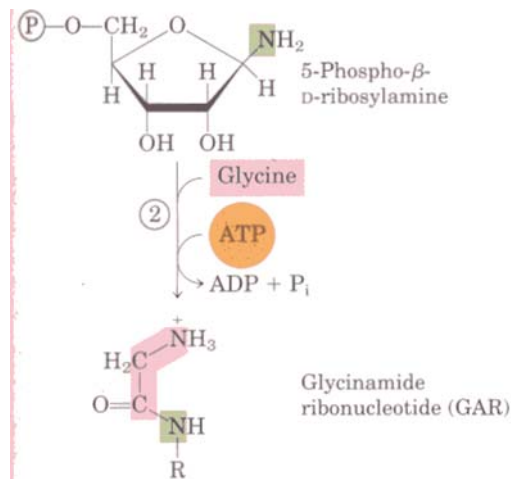
Riboz-5-fosfat, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılmasıyla ortaya çıkar; pentoz fosfat yolunun aşırı kullanılmasıyla aşırı miktarda riboz-5-fosfat ve PRPP oluşumuyla pürin nükleotidlerinin sentezi artabilir.

PRPP'tan IMP oluşması: Önce PRPP ve glutaminden *glutamin-PRPP amidotransferaz* etkisiyle 5-fosfo- β -ribozilamin oluşur:

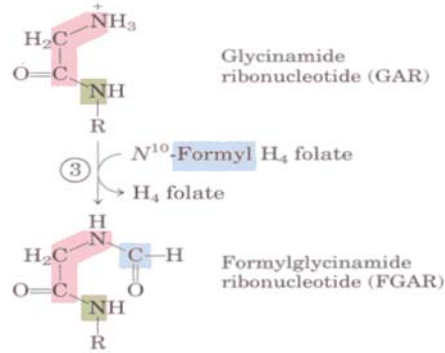


Bir *streptomices* türünden izole edilen antibiyotik ve glutamin analogu olan azaserin, 5-fosfo- β -ribozilamin oluşması için glutamin kullanılmasını önleyerek bu basamakta *de novo* pürin sentezini inhibe eder. Bu nedenle azaserin, bazı tür tümörlerin büyümesini engellemek için kullanılır.

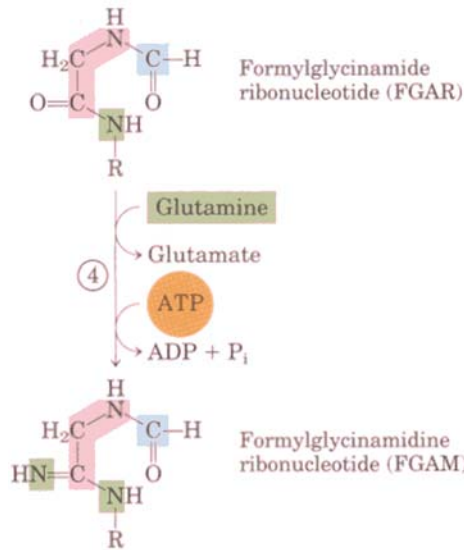
5-fosfo- β -ribozilamine ATP'den sağlanan enerji ve *GAR sentetaz* etkisiyle glisin eklenmesi suretiyle glisinamid ribonükleotid (GAR) oluşur:



GAR, N¹⁰-formil H₄-folat gerektiren *GAR transformilaz* etkisiyle formillendirilir ve formilglisinamid ribonükleotid (FGAR) oluşur:



ATP'den sağlanan enerji ve *FGAR amidotransferaz* etkisiyle glutaminin amid grubu FGAR üzerine taşınır ve formilglisinamidin ribonükleotid (FGAM) oluşur:



Azaserin ve 6-diazo-5-okso-L-norlösin bu reaksiyonu inhibe ederler.

ATP ve FGAM siklaz (*AIR sentaz*) etkisiyle halka kapanması olur ve 5-aminoimidazol ribonükleotid (AIR) oluşur:

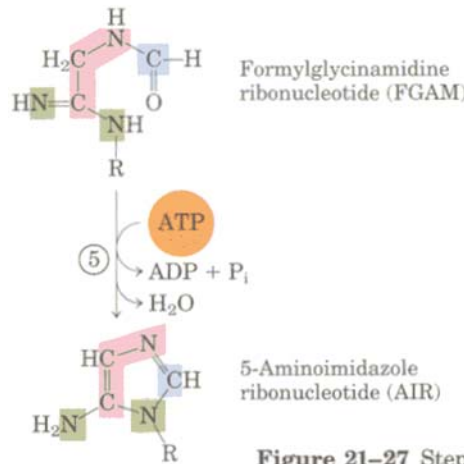
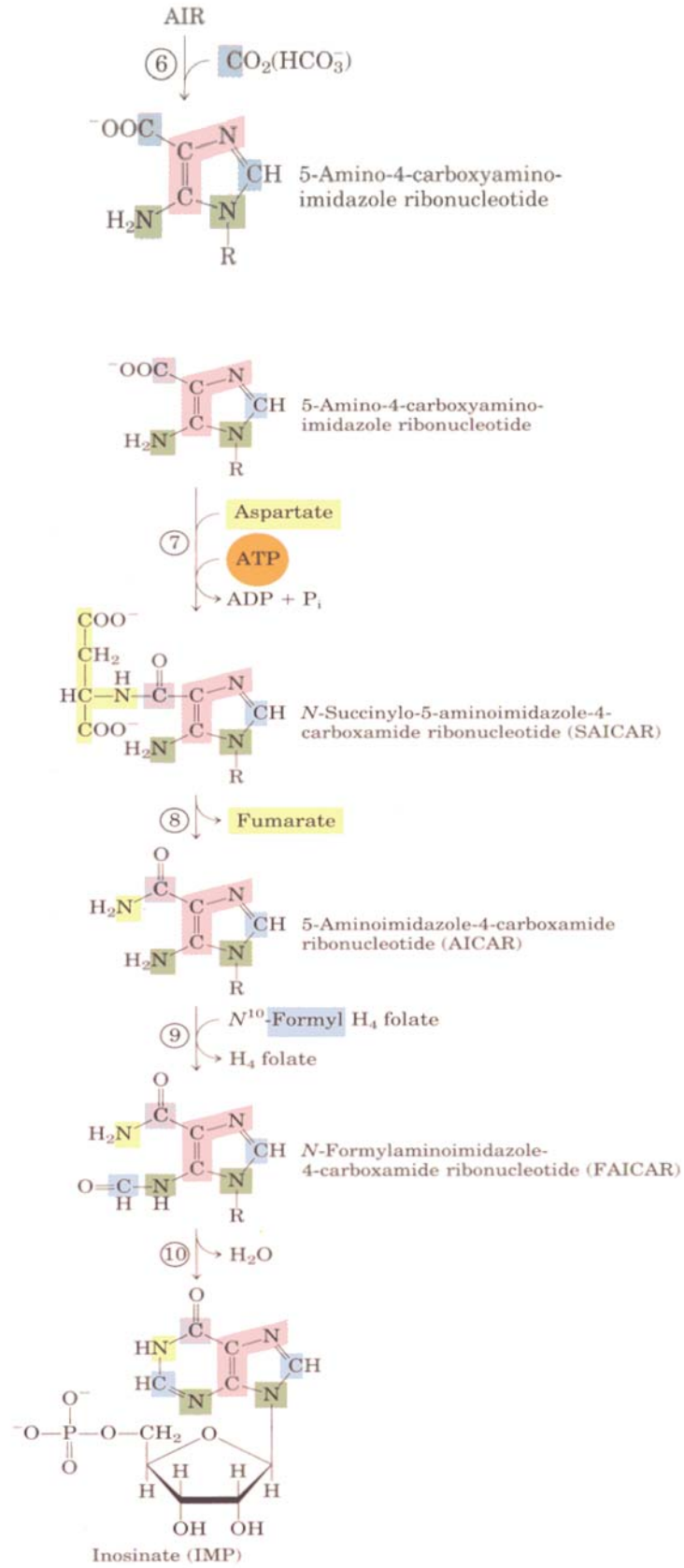


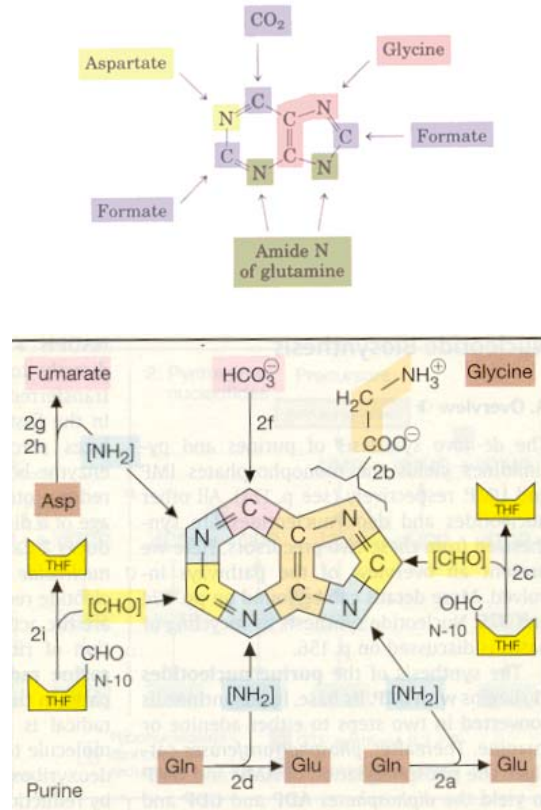
Figure 21-27 Step:

De novo pürin sentezinde ilk oluşan halka, ürik imidazol halkasıdır. Ürik imidazol halkasına bir dizi enzimatik reaksiyonla sırasıyla biotinle taşınan CO₂, aspartat ve N¹⁰-formil H₄-folat ile taşınan formil katılması ve pirimidin halkasının da kapanmasıyla inozinat (inozin

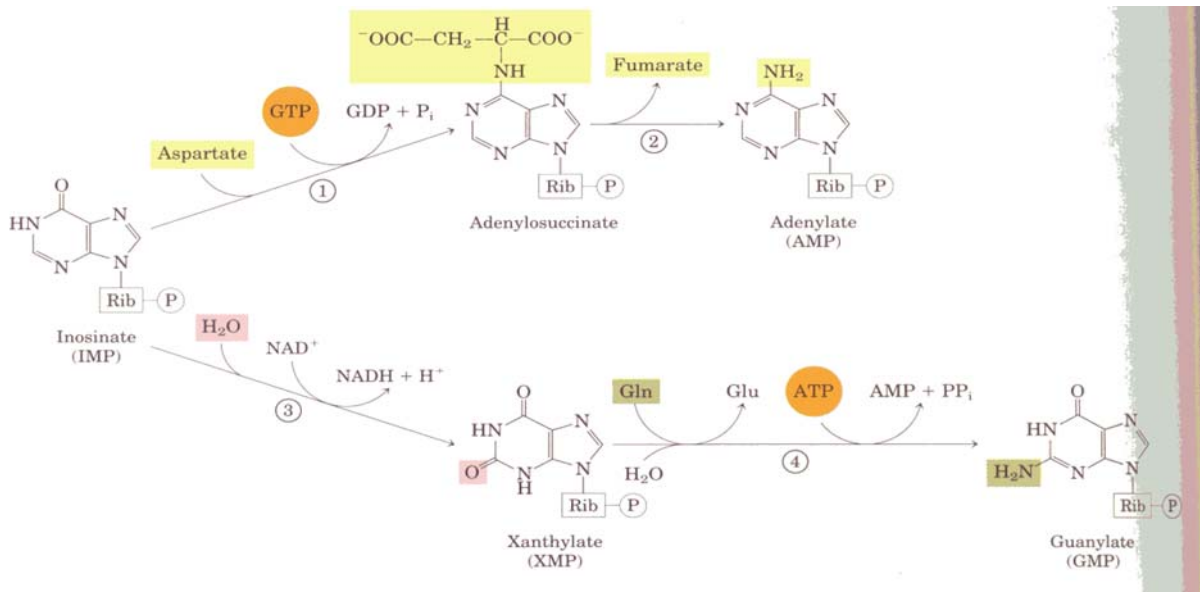
monofosfat, IMP) oluşur; etkili enzimler, AIR karboksilaz, SAICAR sentetaz, SAICAR liyaz, AICAR transformilaz ve IMP sentazdır:



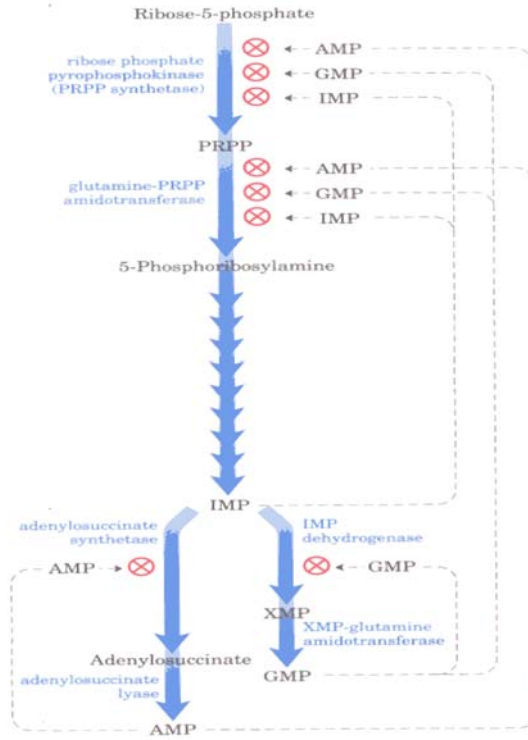
Pürin halkasındaki atomlar, glutamin, glisin, N^{10} -formil H_4 -folat, CO_2 ve aspartattan sağlanmaktadır:



IMP'tan AMP ve GMP oluşması: IMP'tan AMP sentezi, GTP'tan sağlanan enerji ile adenilosüksinat üzerinden *adenilosüksinat sentetaz* ve *adenilosüksinat liyaz* enzimlerinin etkisiyle iki basamakta gerçekleşir; birinci basamakta aspartat kullanılır, ikinci basamakta fumarat ayrılır. IMP'tan GMP sentezi, ATP'den sağlanan enerji ile ksantin monofosfat (XMP) üzerinden NAD^+ gerektiren *IMP dehidrojenaz* ve *XMP-glutamin amidotransferaz* enzimlerinin etkisiyle iki basamakta gerçekleşir; birinci ve ikinci basamakta su kullanılır; ikinci basamakta ayrıca glutamin amino grubu vericisi olarak kullanılır:



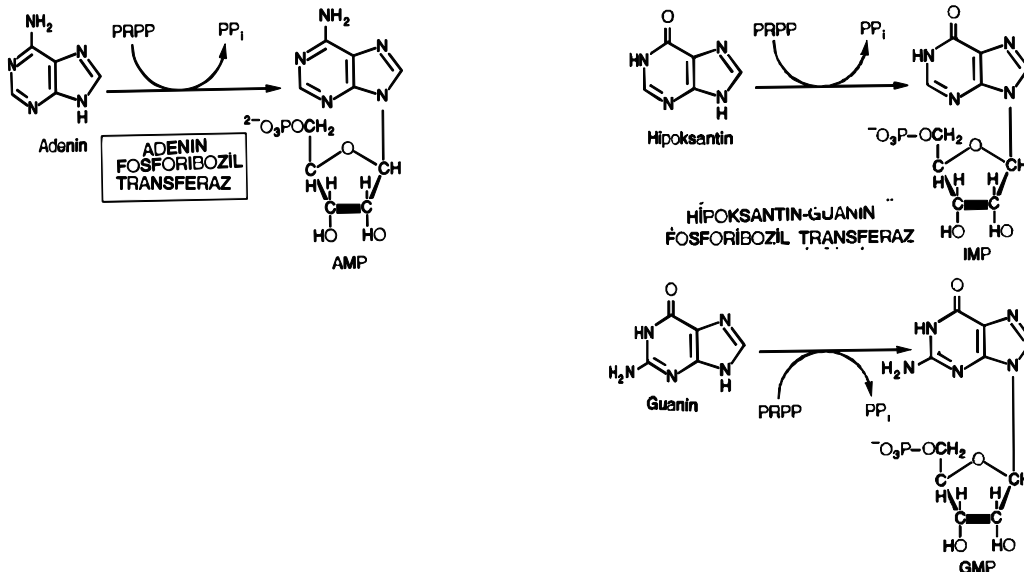
Pürin nükleotidlerinin *de novo* sentezi, feedback kontrol vasıtasıyla düzenlenir; intrasellüler PRPP konsantrasyonu en önemli düzenleyicidir. PRPP oluşumu AMP, GMP, IMP ile inhibe olur. XMP oluşumu GMP ile ve adenilosüksinat oluşumu AMP ile inhibe olur:



Pürin nükleotidlerinin kurtarıma yolları

Pürin nükleotidlerinin kurtarıma yolunda serbest pürin bazlarından nükleotid oluşumu ve serbest pürin nükleozidlerinden nükleotid oluşumu mümkündür.

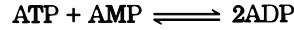
Serbest pürin bazları adenin, hipoksantin ve guaninden pürin nükleotidleri olan AMP, IMP ve GMP oluşumu için PRPP gereklidir; AMP oluşumu *adenin-fosforibozil transferaz* etkisiyle katalizlenir; IMP ve GMP oluşumu *hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz* etkisiyle katalizlenir:



Serbest pürin nükleozidlerinden nükleotid oluşumu, adenozinin *adenozin kinaz* etkisiyle ATP tarafından fosforilasyonu ile AMP oluşumunda gözlenir:



AMP'ın ADP'ye dönüşümü, adenilat kinaz vasıtasıyla olur; ATP, fosfat grubu vericisidir:

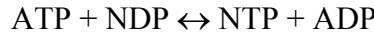


Böylece oluşan ADP, daha sonra *glikolitik enzimler vasıtasıyla veya oksidatif fosforilasyon sırasında ATP'ye fosforillenir.*

Diğer nükleozid difosfatlar, nükleozid monofosfat kinazlar diye adlandırılan bir enzim sınıfının etkisiyle, ilgili nükleozid monofosfatın yine ATP tarafından fosforilasyonu suretiyle oluşurlar:



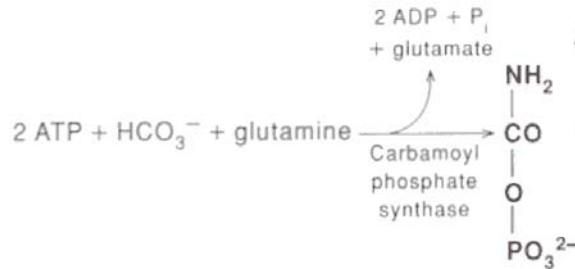
Nükleozid difosfatların (NDP) nükleozid trifosfatlara (NTP) dönüşümü, nükleozid difosfat kinaz etkisiyle olur; fosfat vericisi sıklıkla ATP'dir:



Pirimidin nükleotidlerinin de novo sentezi

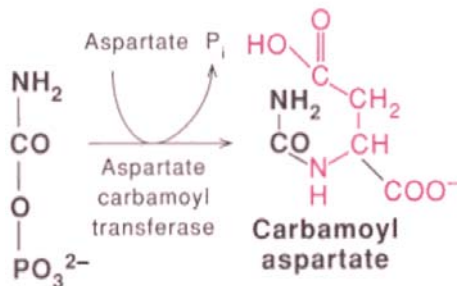
Pirimidin nükleotidlerinin *de novo* sentezinde de pürin nükleotidlerinin *de novo* sentezindeki gibi PRPP, glutamin, CO₂, aspartat ve timin nükleotidleri için H₄-folat türevleri gereklidir. Ancak pürin nükleotidlerinin de novo sentezi riboz-5-fosfat ile başlayıp riboz-5-fosfat ile ilerlediği halde pirimidin nükleotidlerinin *de novo* sentezinde riboz-5-fosfat, pirimidin bazı oluşuktan sonra, PRPP'tan transfer edilerek baza eklenir.

Pirimidin halkasının *de novo* sentezi, hücrenin sitozolünde bulunan *karbamoil fosfat sentetaz II* tarafından katalizlenen bir reaksiyonda glutaminden kaynaklanan NH₃ ile bikarbonat halindeki CO₂'in ATP'den sağlanan enerji yardımıyla karbamoil fosfat oluşturmasıyla başlar:

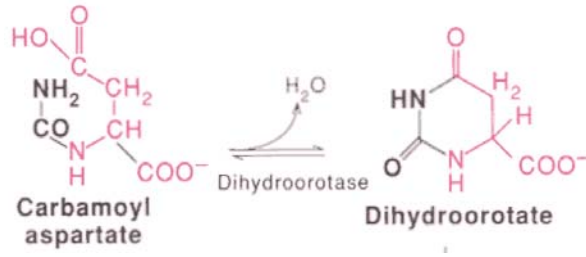


Bu reaksiyon, glutamin analogu azaserin ve 6-diazo-5-okso-L-norlösin tarafından inhibe edilir.

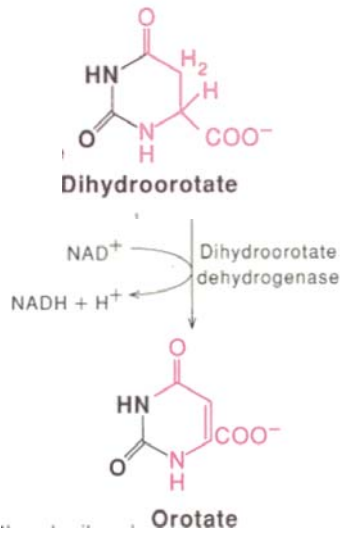
Karbamoil fosfat, *aspartat transkarbamoilaz* katalizörlüğünde aspartat ile kondense olur ve N-karbamoil aspartat oluşturur:



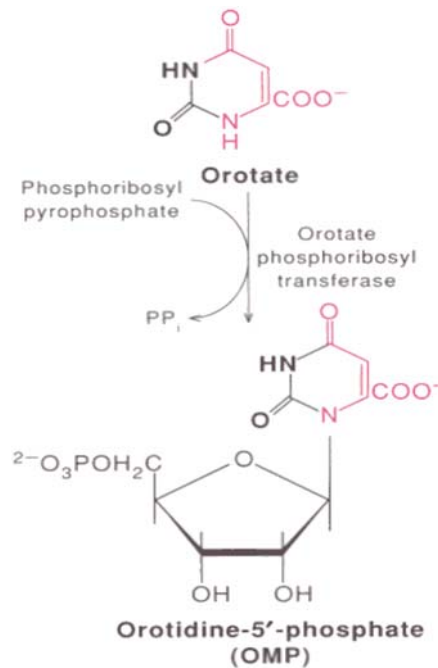
N-karbamoil aspartattan *dihidroorataz* etkisiyle H₂O kaybı olur ve halka yapılı dihidroorotik asit oluşur:



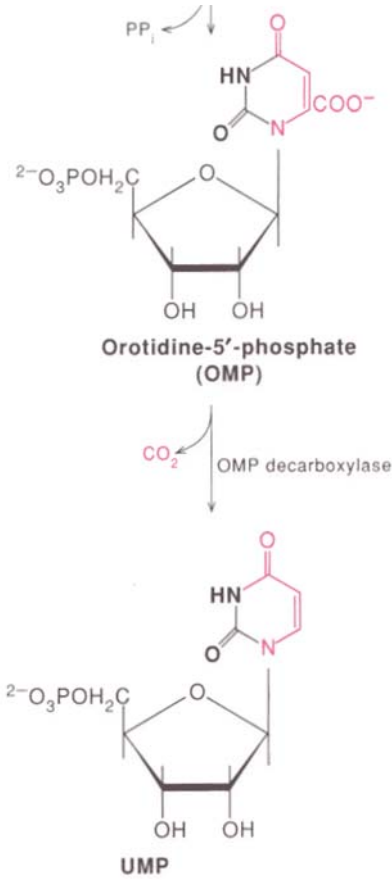
Dihidroorotik asitten, NAD⁺ gerektiren *dihidroorotat dehidrojenaz* etkisiyle orotik asit oluşur:



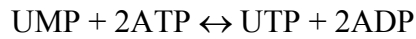
Orotik aside *orotat fosforibozil transferaz* etkisiyle PRPP'tan bir riboz-5-fosfat kökü eklenir ve orotidilat (orotat monofosfat, OMP) oluşur:



Orotidilat (orotat monofosfat, OMP), *orotidilat dekarboksilaz* etkisiyle dekarboksile olur ve üridin mono fosfat (UMP) oluşur:

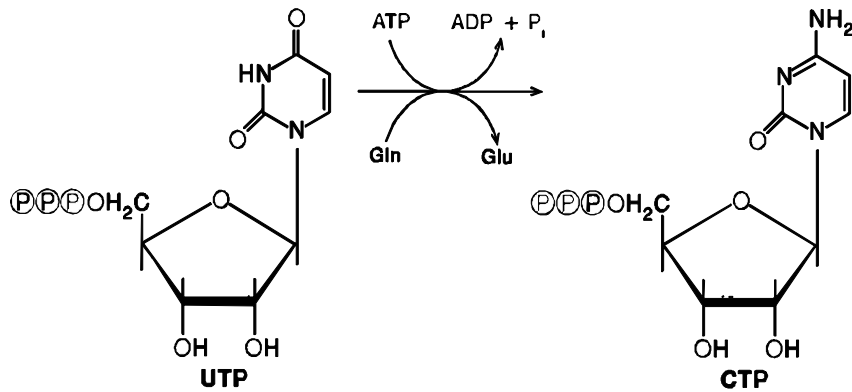


UMP, sentezlendikten sonra UTP'ya fosforillenir; reaksiyonu kinazlar katalizler; ATP, fosfat vericisi olarak rol oynar:

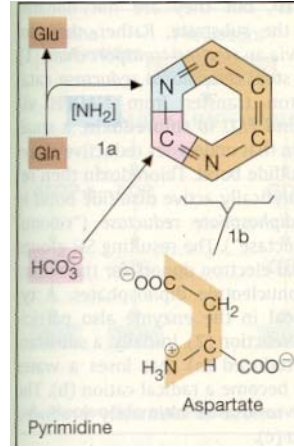


Nükleozid monofosfatların nükleozid difosfatlara ve sonra nükleozid trifosfatlara dönüşümü, pürin ve pirimidin nükleotidlerinde benzer yollarla olur.

UTP, ATP ve glutaminden *sitidilat sentetaz (sitidin trifosfat sentaz)* etkisiyle CTP oluşur:

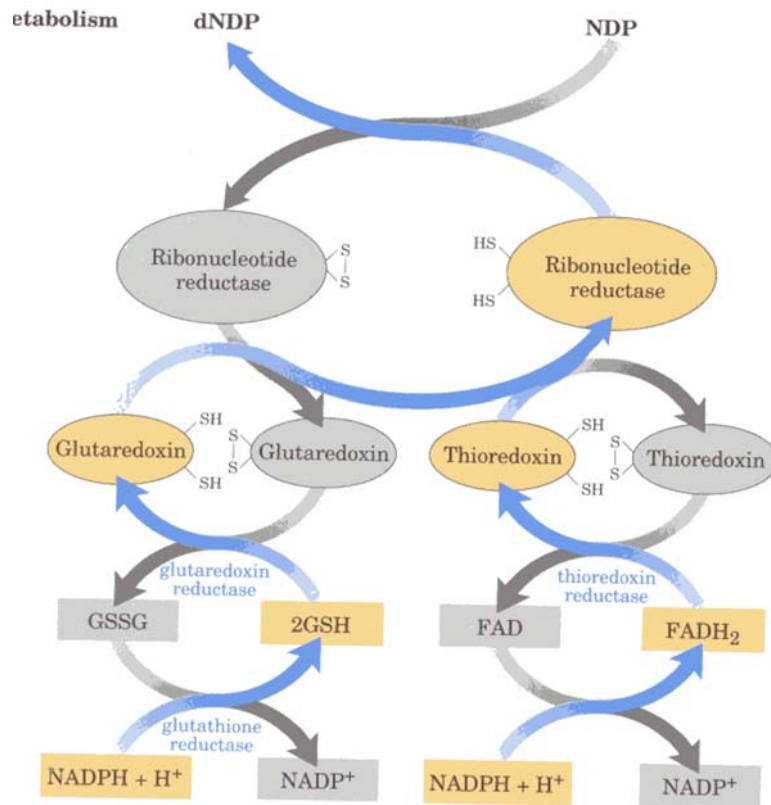


Pirimidin halkasının atomları, aspartat, CO₂ ve glutaminden sağlanır:

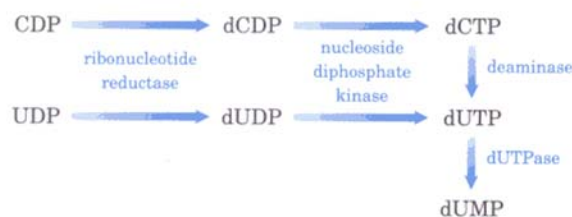


Pirimidin nükleotidlerinin *de novo* sentezi feedback inhibisyon vasıtasıyla düzenlenir. *Karbamoil fosfat sentetaz II* ve *aspartat transkarbamoilaz* enzimleri allosterik olarak düzenlenebilen enzimlerdir; aspartat transkarbamoilaz, CTP tarafından inhibe edilir.

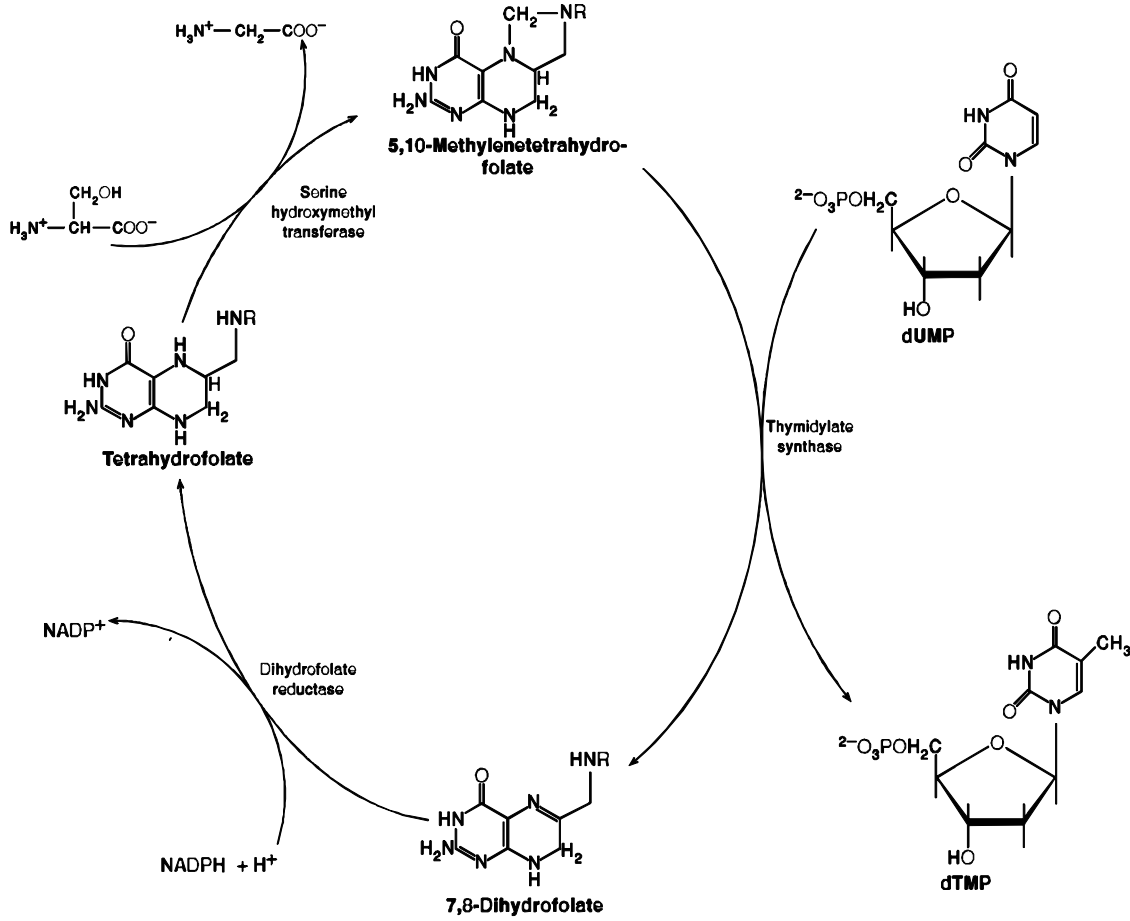
Timidin monofosfat (timidilat, dTMP), deoksiuridin monofosfattan (dUMP) oluşturulur. Bunun için, öncelikle ribonükleotidler, ribonükleotid redüktaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonda deoksiribonükleotidlere indirgenirler:



dUMP oluşumu için CDP ve UDP prekürsördürler:

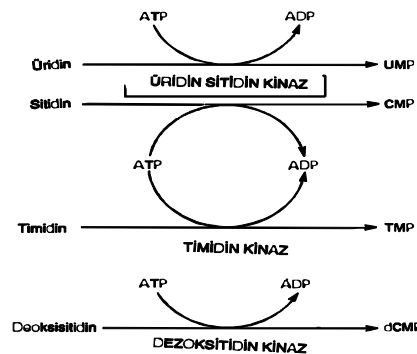


dUMP'ın dTMP'a dönüşümü, timidilat sentaz vasıtasıyla katalizlenir; bu reaksiyonda, bir karbonlu üniteler N⁵,N¹⁰-metilentetrahidrofolattan dUMP'a transfer edilir:



Pirimidin nükleotidlerinin kurtarılma yolları

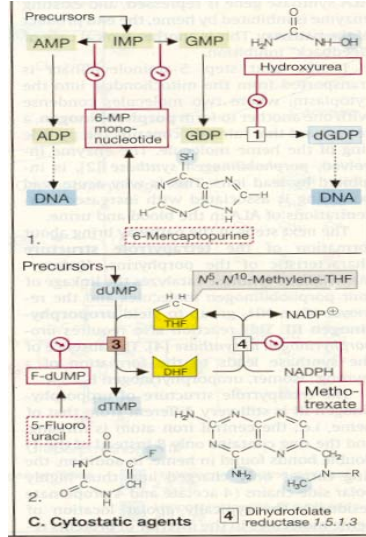
Memeli hücrelerinde serbest pirimidin bazlarından pirimidin nükleotidlerini oluşturmak için yol yoktur. Ancak sitidin, uridin, timidin nükleozidlerini kendilerine uyan nükleotidlere dönüştürmek için aktif kurtarılma yolları vardır:



Nükleotid biyosentezine etki eden kemoterapötik ajanlar

Kanser hücreleri, çoğu normal doku hücresinden daha hızlı gelişirler; DNA ve RNA sentezinin prekürsörleri olan nükleotidlere daha fazla gereksinime gösterirler; dolayısıyla nükleotid biyosentezi inhibitörlerine normal hücrelerden daha duyarlıdır.

Önemli kemoterapötik ajanlar, nükleotid biyosentez yolunda görevli bir veya daha fazla enzimi inhibe ederek etki gösterirler:



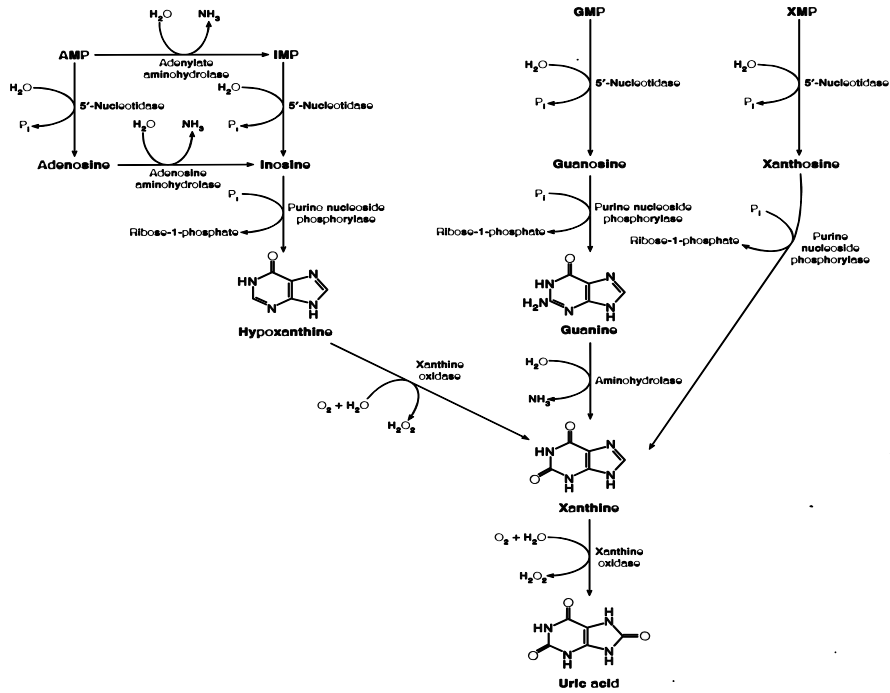
Azaserin, 6-diazo-5-okso-norlösin ve acivicin gibi glutamin analogları *glutamin amidotransferazları* inhibe ederler; glutaminin katıldığı reaksiyonları engellerler; hem pürin hem pirimidin sentezinin inhibisyonunda etkilidirler.

5-Fluorourasil, *timidilat sentaz* üzerine inhibitör etki gösterir. Fluorourasil, kendisi inhibitör değildir; hücrede F-dUMP'a dönüşerek etki gösterir.

Metotreksat (ametopterin) ve trimetoprim, *dihidrofolat redüktaz* inhibitörüdürler; dihidrofolatın H₄-folata dönüşümünü ve sonuçta dTMP oluşumu için gerekli N⁵,N¹⁰-metilen-H₄-folat oluşumunu inhibe ederler.

Pürin nükleotidlerinin yıkılımı

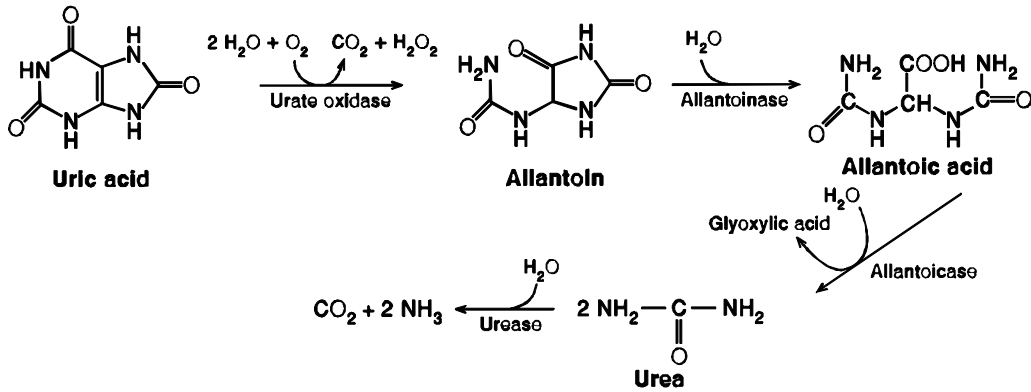
Pürin nükleotidlerinin yıkılımı, *5'-nükleotidaz* etkisiyle fosfat grubunun ayrılmasıyla başlar; pürin nükleozid fosforilaz etkisiyle sürdürülür; son olarak ksantin oksidaz etkisiyle ürik asit oluşur:



Xsantin oksidaz, molibden ve dört Fe-S merkez içeren bir flavoenzimdir; *allopurinol* ile inhibe olur.

Yüksek maymunlar, sürüngenler, kuşlar ve diğer bazı hayvanlarda pürin katabolizmasının atılan son ürünü ürik asittir; Sağlıklı yetişkin bir insanda ürik asidin atılım hızı yaklaşık 0,6 g/24 saattir.

Diğer birçok omurgalıda ürik asit, urat oksidaz etkisiyle allantoina dönüşür; bazı balıklarda allantoin, allantoinaz etkisiyle allantoinik aside dönüştürülür; kurbağalarda ve kıkırdaklı balıklarda allanoik asit, allantoikaz etkisiyle üreye dönüştürülür; deniz omurgasızlarında üre, üreaz etkisiyle amonyak ve karbondioksit parçalanır:

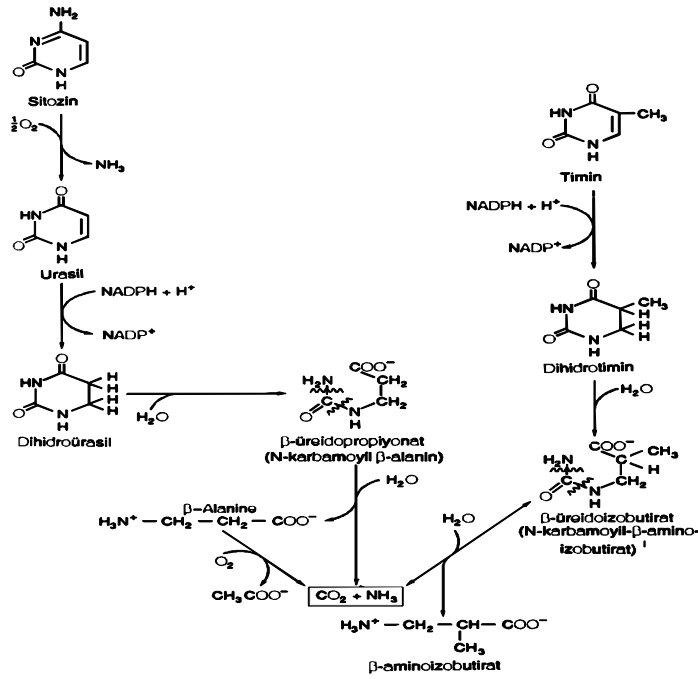


Yüksek maymunlar, sürüngenler, kuşlar ve diğer bazı hayvanlarda pürin katabolizmasının atılan son ürününün ürik asit olmasının nedeni, bunlarda urat oksidaz enziminin olmamasıdır. Ürat oksidaza sahip memeliler, pürin katabolizmasının son ürünü olarak allantoin atarlar. Ancak dalmaçya

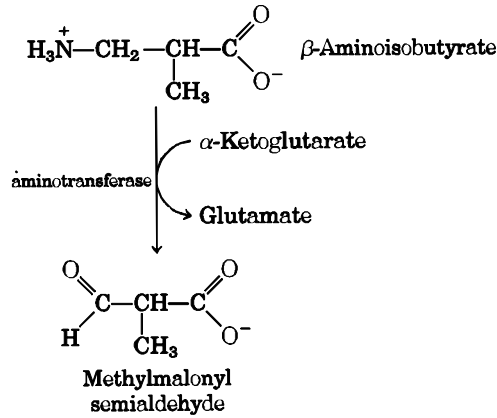
köpeği, urat oksidaza sahip olmasına rağmen ürik asit atar ki bu durum, dalmaçya köpeklerinin renal ürik asit geri emiliminde bir bozukluktan ileri gelir. Domuzda guanin deaminaz yoktur; domuz, allantoin ile birlikte guanin de atar. Guanin, örümceklerde pürin katabolizmasının son ürünüdür.

Pirimidinlerin yıkılımı

Pirimidinlerin katabolizması sonucunda suda çözünen ürünler oluşur. β -alanin, CO_2 , NH_3 ve β -aminoizobutirat, pirimidin katabolizmasının son ürünleridir:



β -aminoizobutiratu insanların nasıl yıkılıma uğrattıkları ile ilgili çok az şey bilinmekle beraber, domuz böbreğinde β -aminoizobutiratin metilmalonil semialdehide transamine olduğu belirlenmiştir:



Metilmalonil semialdehit, daha ileri yıkılarak metilmalonil-KoA ve sonra süksinil-KoA oluşturur.