

PÜRİN VE PİRİMİDİN 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.

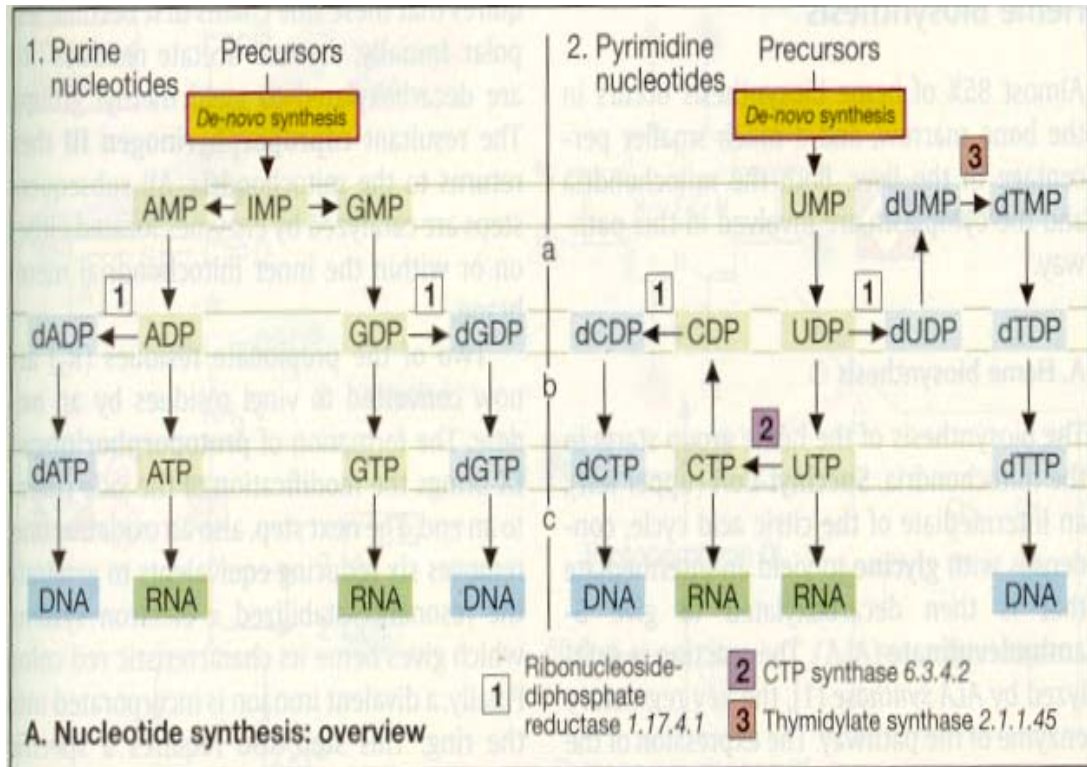
İnce bağırsak mukozasında oluşan **diesterazların** oligonükleotidleri mononükleotidlere hidroliz ettiğine inanılmaktadır.

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.

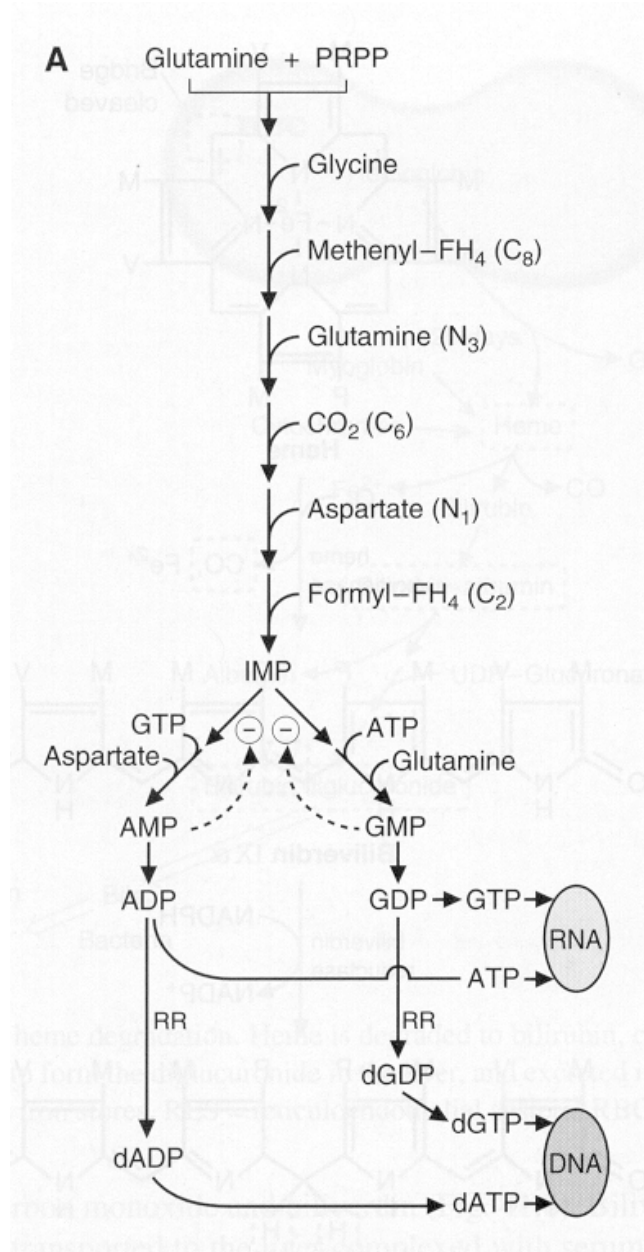
Nükleotidlerin sentezi

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:



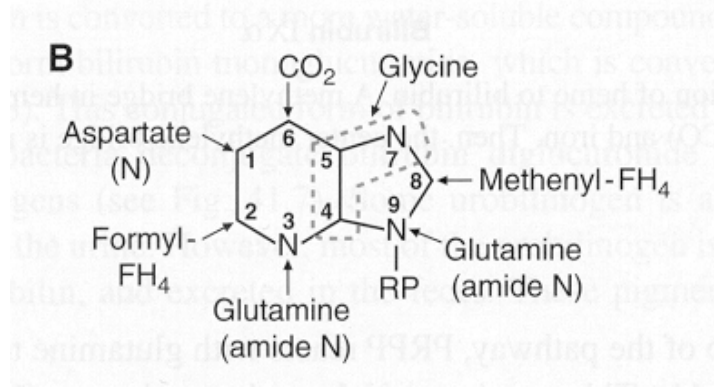
Pürin nükleotidleri, insan ve diğer memelilerde nükleik asitlere yapı taşı sağlamak amacıyla ve glukoz, amino asit, fosforil kolin, sülfat gibi bazı grupları bağlayarak başka moleküllere taşıma gibi özel görevleri için sentez edilirler. *Kuşlar, kurbağalar ve sürüngenlerde pürin nükleotidlerinin biyosentezinin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

Pürin nükleotidlerinin de novo sentezi, 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) oluşması, PRPP'tan inozin monofosfat (IMP) oluşması ve IMP'tan adenozin monofosfat (AMP) ve guanozin monofosfat (GMP) oluşması olmak üzere üç basamakta incelenir:

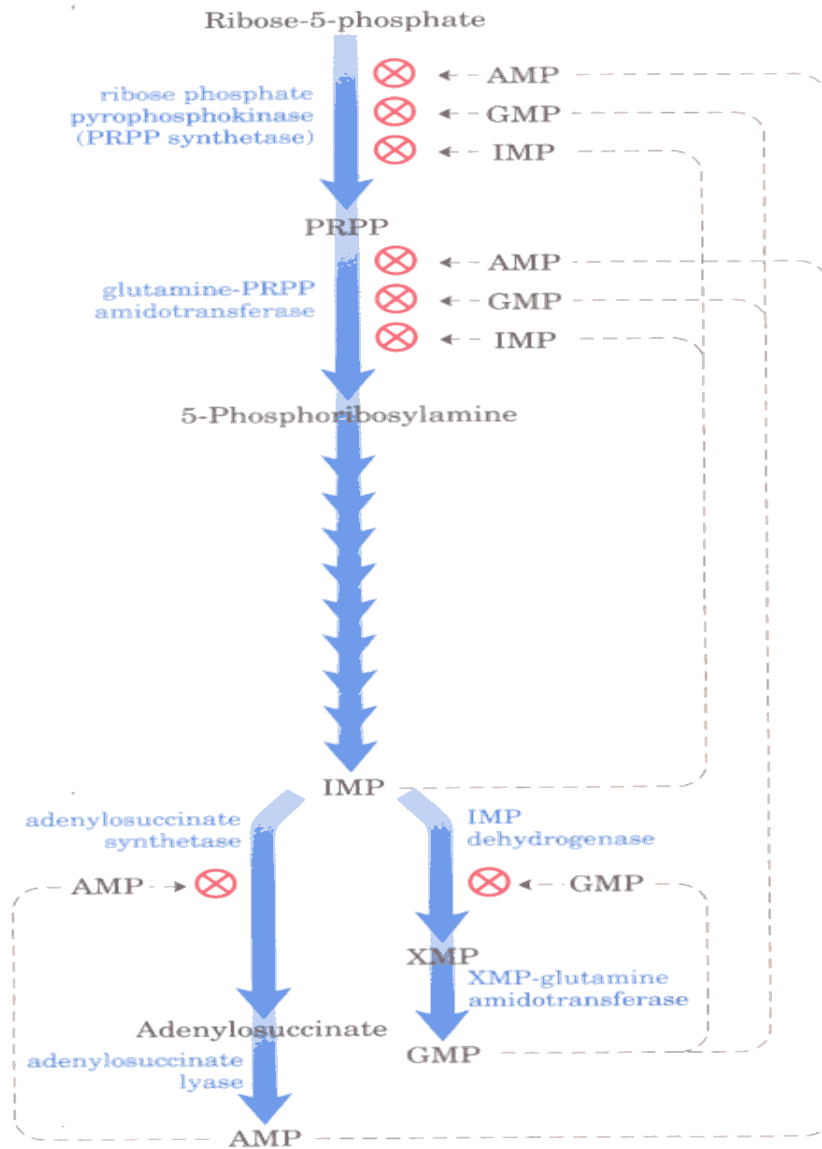


PRPP, pirofosfat transfer eden **riboz-5-fosfat pirofosfokinaz (PRPP sentetaz)** adı verilen bir enzimin katalizlediği bir reaksiyonda, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılmasıyla ortaya çıkan riboz-5-fosfat ve ATP'den oluşur.

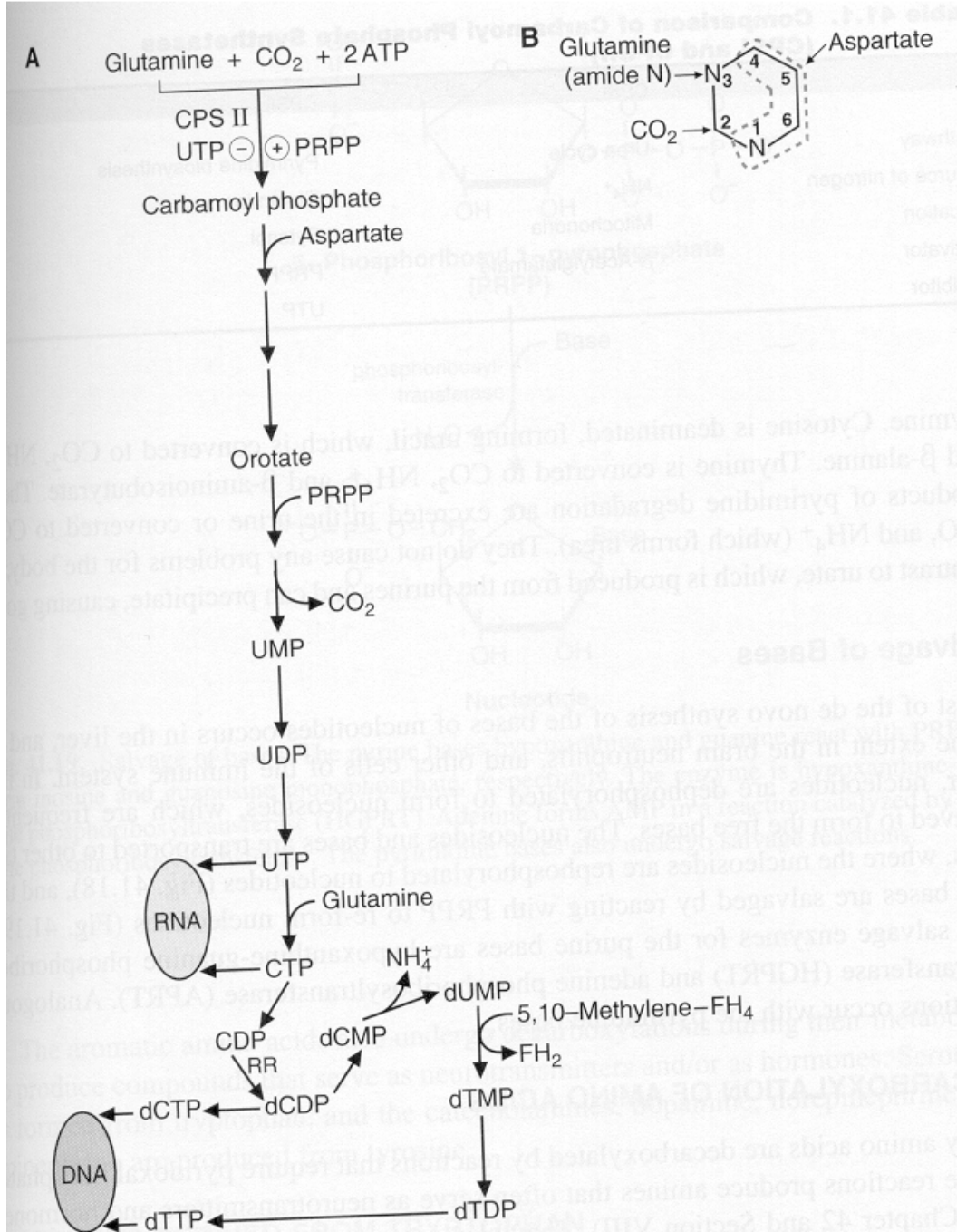
Pürin halkasındaki atomlar glutamin, glisin, N¹⁰-formil H₄-folat, CO₂ ve aspartattan sağlanmaktadır:



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



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 oluştuktan sonra PRPP'tan transfer edilerek baza eklenir.

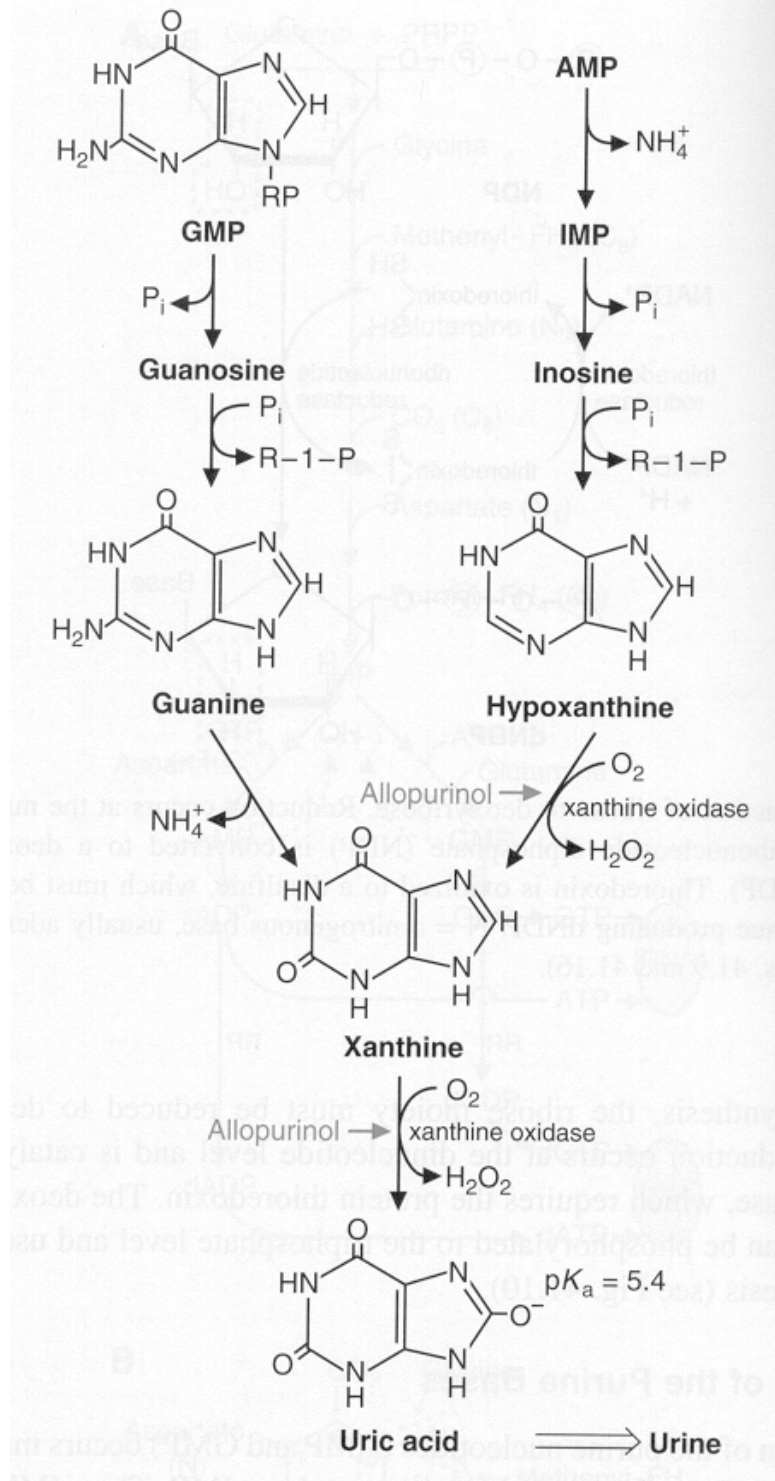


Pirimidin halkasının atomları, aspartat, CO₂ ve glutaminden sağlanır.

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

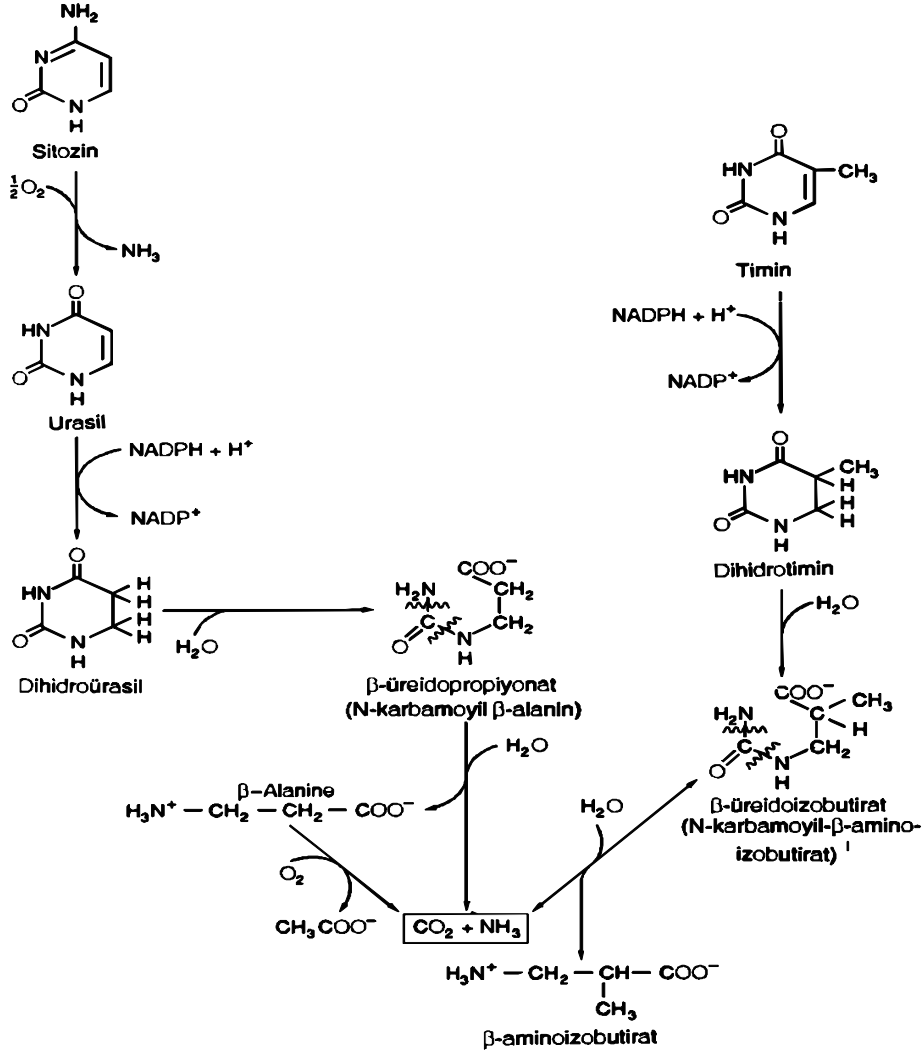
Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin yıkılımı

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



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.

Pirimidin nükleotidleri defosforile olarak nükleozidlere dönüşürler. Nükleozidler de riboz-1-fosfat ve serbest pirimidin bazlarına yıkılırlar. Serbest pirimidin bazlarından sitozin, urasile deamine edilir. Urasil, CO_2 , NH_4^+ ve β -alanine dönüştürülür. Timin de CO_2 , NH_4^+ ve β -aminoizobütirata dönüştürülür:



Pirimidin azotu sonunda üre şeklinde idrarla atılır.

Pürin ve pirimidin metabolizması bozuklukları

Pürin metabolizması bozuklukları

Hiperürisemi

Hiperürisemi, kanda ürik asit düzeyinin normalden fazla oluşudur. Gut, nükleik asitlerden zengin diyetle beslenme, nükleik asit yıkılım ve yapılıminin arttığı hemolitik anemi, hücre proliferasyonu ve hücre nekrozunun arttığı neoplazi durumları, ürik asit atılımının bozulduğu böbrek hastalığı, polisitemiler, psöriazis, akut açlık, doku harabiyeti, pernisiyöz anemi, gebelik toksemisi, Lesch-Nyhan sendromu, Von Gierke hastalığı gibi birçok durumda hiperürisemi saptanır.

Gut: Primer olarak kanda aşırı miktarda ürik asit bulunması (hiperürisemi) ile karakterize bir hastalık tablosudur. Primer gut, genelde erkeklerde ve 40-60 yaşlarında görülür. *Çeşitli hastalık veya intolerans durumlarına bağlı olarak oluşan hiperürisemi sekonder gut olarak bilinir.*

Gut, kanda ve dokularda ürik asit konsantrasyonunun artmasına bağlı bulgularla karakterizedir. %80 olguda ürik asidin renal atılımı azalmıştır. Yüksek pürinli diyet, asidoz, aşırı alkol alınması, düşük doz aspirin alınması, kalp yetmezliği, laktat infüzyonları, kassal faaliyet gutu ağırlaştırır.

Gut hastalığında eklemler, sodyum urat kristallerinin anormal birikimi yüzünden iltihaplı, ağrılı ve artritik olurlar.

Gutlu hastalarda sodyum urat kristalleri yumuşak dokularda da *tofüs* denen birikimler yapabilirler. Kulakta, olekrenonda, patellar bursada gut tofusleri saptanabilir.

Hiperüriseminin ciddi etkileri, üratın böbreklerde çökerek böbrek yetmezliğine yol açmasıdır. Gut tedavisi için ksantin oksidazı inhibe eden allopurinol kullanılır.

Lesch-Nyhan sendromu: *Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz (HGPRTaz)* eksikliği nedeniyle aşırı ürik asit üretimi ile ilgili X'e bağlı resesif kalıtılan bir hastalıktır. Hasta çocuklarda koreoateozis ve spastisite ile birlikte serebral felç görülür.

Von Gierke hastalığı: *Glukoz-6-fosfataz* eksikliği nedeniyle pentoz fosfat yolu aktivitesinin artmasına ve riboz-5-fosfat artışıyla pürin aşırı üretimine bağlı olarak hiperürisemi ile karakterizedir.

Hipoürisemi

Hipoürisemi, kanda ürik asit düzeyinin normalden az oluşudur. Wilson hastalığı, ksantinüri, Fanconi sendromu, adenoazin deaminaz eksikliği, pürin nükleozid fosforilaz eksikliği gibi durumlarda hipoürisemi saptanır.

Ksantinüri: *Ksantin oksidaz eksikliği* nedeniyle ksantin böbrek taşları oluşumu ve hipoürisemi ile karakterizedir.

Pirimidin metabolizması bozuklukları

Pirimidin metabolizması bozuklukları, pirimidin sentezi ile ilgili veya pirimidin yıkılımı ile ilgili olabilir.

Orotik asidüri: Pirimidin sentezinde görevli bazı enzimlerin eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli klinik tablolardır.

β -aminoizobütirik asidüri: Pirimidin yıkılımı bozukluğu ile ilgili bir klinik tablodur.