

Primidin Nükleotid Metabolizması

Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar
Tıbbi Biyokimya AD



I. De novo Primidin Nükleotid Sentezi

- Primidin halkasını oluşturanlar:
Aspartat (1. N, 4, 5, 6. C'lar),
 CO_2 (2. C),
Glutamin (3. N)



■ 6 enzim, 3 gen tarafından kodlanır.

1- *Karbamoil fosfat sentetaz II, aspartat transkarbamoilaz, dihidroorotaz*

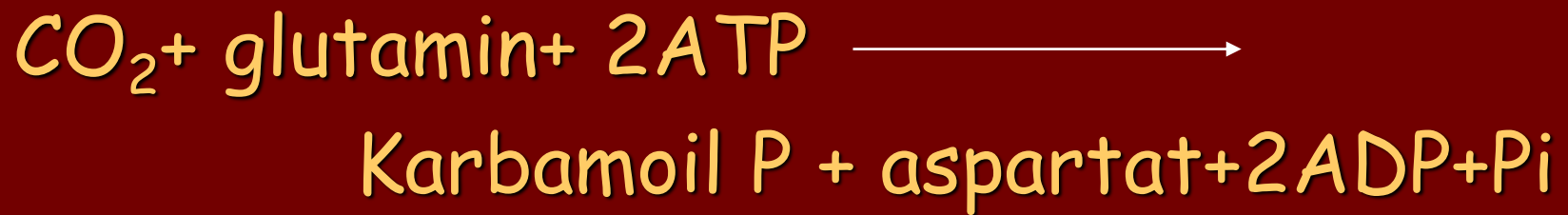
2- *Dihidroorotat dehidrogenaz*

3- *Orotat fosforiboziltransferaz, orotidilat (OMP) dekarboksilaz [UMP sentaz]*

I. De novo Primidin Nükleotid Sentezi

■ Karbamoil fosfat sentezi:

- *Karbamoil fosfat sentetaz II*
- *Glutamin, CO₂ ve ATP*
- *Ökaryotta kontrol basamağı*
- *UTP ↓, ATP ve PRPP ↑*



I. De novo Primidin Nükleotid Sentezi

■ Aspartat katılımı:

- *Aspartat transkarbamoilaz*
- Prokaryotta kontrol basamağı
- CTP ↓, ATP ↑



I. De novo Primidin Nükleotid Sentezi

- **Orotik asit ve UMP oluşumu:**
 - *Dihidrooorotaz* ile halka kapanır, dihidrooorotik asit
 - *Dihidrooorotat dehidrogenaz* ile orotik asit (mitokondri)
 - *Orotat fosforibozil transferaz* ve PRPP ile OMP (PRPP ↑)
 - *OMP dekarboksilaz* ile asidik karboksil grubu ayrılır ve UMP oluşur.

I. De novo Primidin Nükleotid Sentezi

- CTP sentezi: UTP, *CTP sentetaz*, ATP ve glutamin

II. Deoksiribonükleotid Sentezi

■ Ribonükleotidlerin

2'-deoksiribonükleotidlere çevrilmesi:

- DNA sentezi için
- *Ribonükleotid redüktaz*
- 2'-OH grupları indirgenir
- *Tiyoredoksin (tiyoredoksin redüktaz ve NADPH)*
- dADP, dGDP, dCDP ve dUDP

- Enzimin iki tane düzenleme bölgesi vardır: aktivite (allosterik) bölgesi ile substrat spesifikliđi bölgesi
- Aktivite bölgesi: dATP ↓
- Substrat spesifikliği bölgesi: Nükleozid trifosfatlar ↑: ATP, dCDP ve dUDP oluşumunu ↑ ; TTP, dGDP ve dGTP oluşumunu ↑; dGTP, dADP oluşumunu ↑
- **Hidroksiüre** enzimi inhibe eder, antineoplastiktir.

III. Deoksitimidilat Sentezi

■ dUMP'den dTMP sentezi:

- *Timidilat sentaz*
- N^5, N^{10} -metilen tetrahidrofolat
- Folat analogları (metotreksat, trimetoprim, aminopterin) ↓
- 5-florourasil ↓, solid tümör tedavisinde

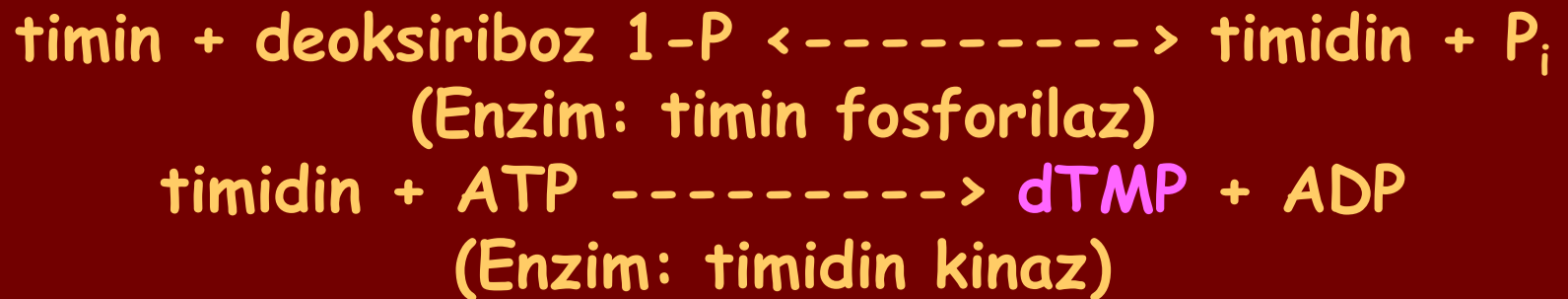
Ribonükleotid redüktaz



Timidilat sentaz



IV. PRIMİDİN KURTARMA YOLU



V. Primidin Yıkımı

■ Sitozin →

Urasil + NH_3

■ Urasil →

β -alanin + CO_2 + NH_3

Timin →

β -aminoizobütirat

+ CO_2 + NH_3

Primidin Sentez İnhibitörleri ve Primidin Analođu olan Antimetabolitler

- *5-iyodourasil*: Timin analoğu, DNA dizisinde yanlış okumaya yol açar. Herpeste kullanılır.
- *5-florourasil*: Timidilat sentaz inhibitörü
- *Hidroksiüre*: Ribonükleotid redüktaz inhibitörü
- *Sitozin arabinozid*: DNA polimeraz inhibitörü, akut lösemi tedavisi

- *6-azauridin ve azaribin: OMP* dekarboksilaz inhibitörü, orotik asitüri
- *5-florositozin (Flusitozin):* Mantar hücrelerinde 5-FU'e çevrilerek etki gösterir, antifungal
- *İyododeoksiüridin (İdoksüridin):* Antiviral primidin türevi, DNA'ya timinli nükleotidin katılımını kompetitif olarak inhibe eder.

Primidin metabolizmasına ait bozukluklar

<i>Orotik asitüri</i>	Orotat fosforibozil transferaz ve OMP dekarboksilaz (UMPs: UMP sentaz) eksikliği (otoz. res.)	İdrarla orotik asit atılımı, anemi, büyüme geriliği
<i>Orotik asitüri</i>	Üre siklusu enzimi, ornitin transkarbamoilaz eksikliği	Karbamoil fosfat birikimiyle primidin sentezinin hızlanması; hepatik ensefalopati, anemi yok
<i>Orotik asitüri</i>	Reye sendromuna eşlik eden orotik asitüri, mitonodride hasar	Akut ensefalopati (→beyin ödemi), karaciğer hasarı (yağlı dejenerasyon)
<i>İlaç kullanımına bağlı orotik asitüri</i>	OMP dekarboksilaz inhibisyonu	Allopurinol ve 6-azaüridin: hematolojik bozukluk yok, bu ilaçların yıkım ürünleri OMP dekarboksilazı inhibe eder