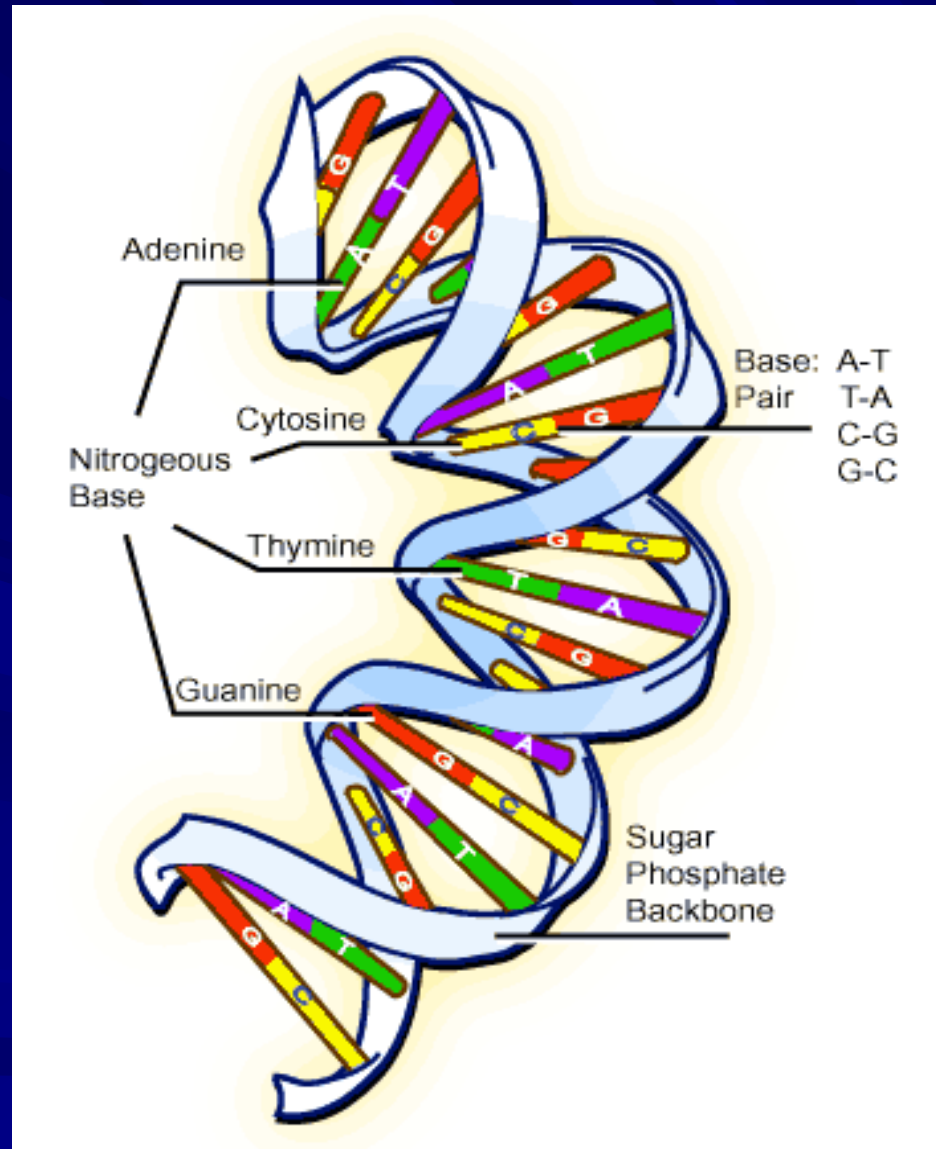
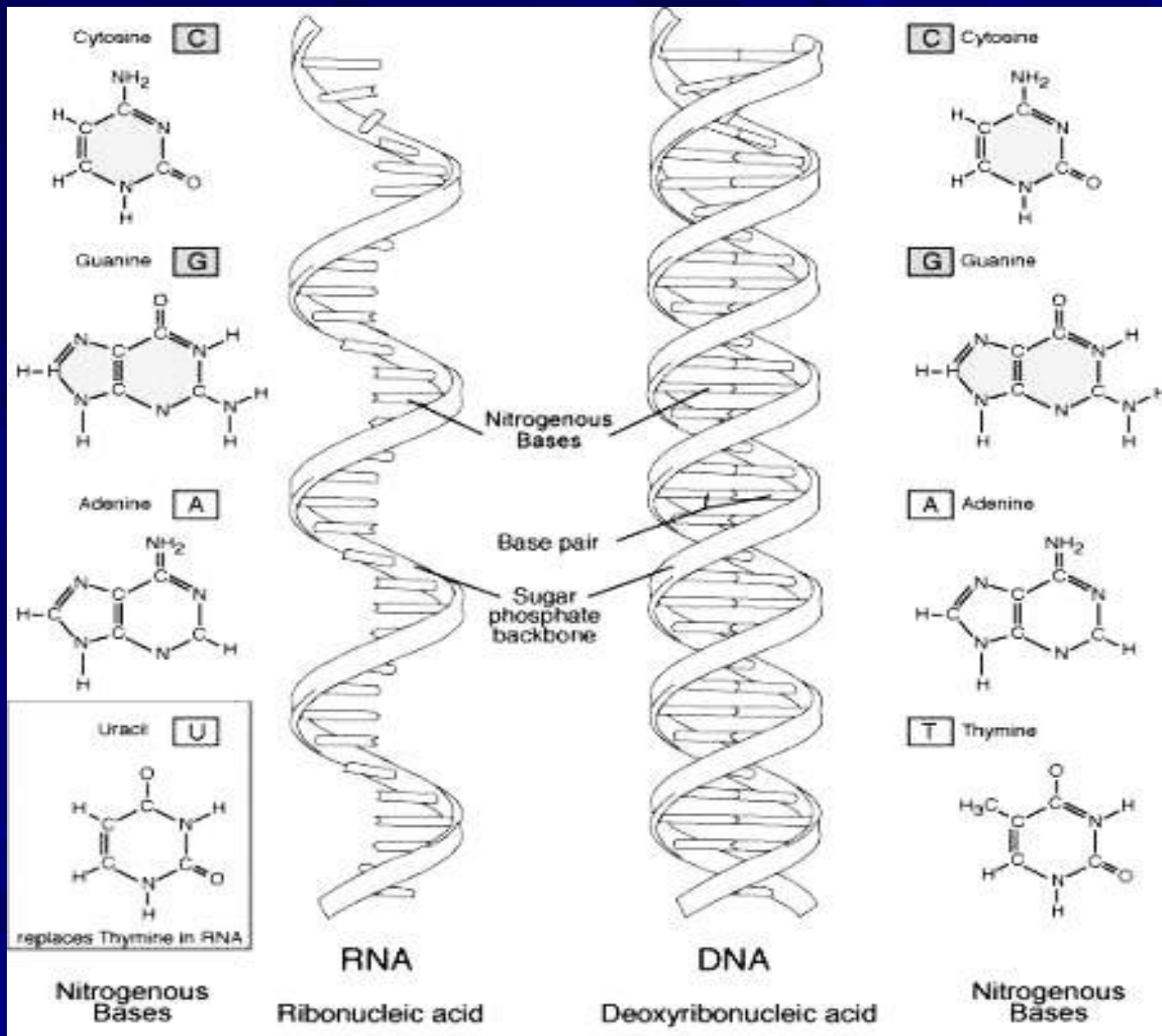


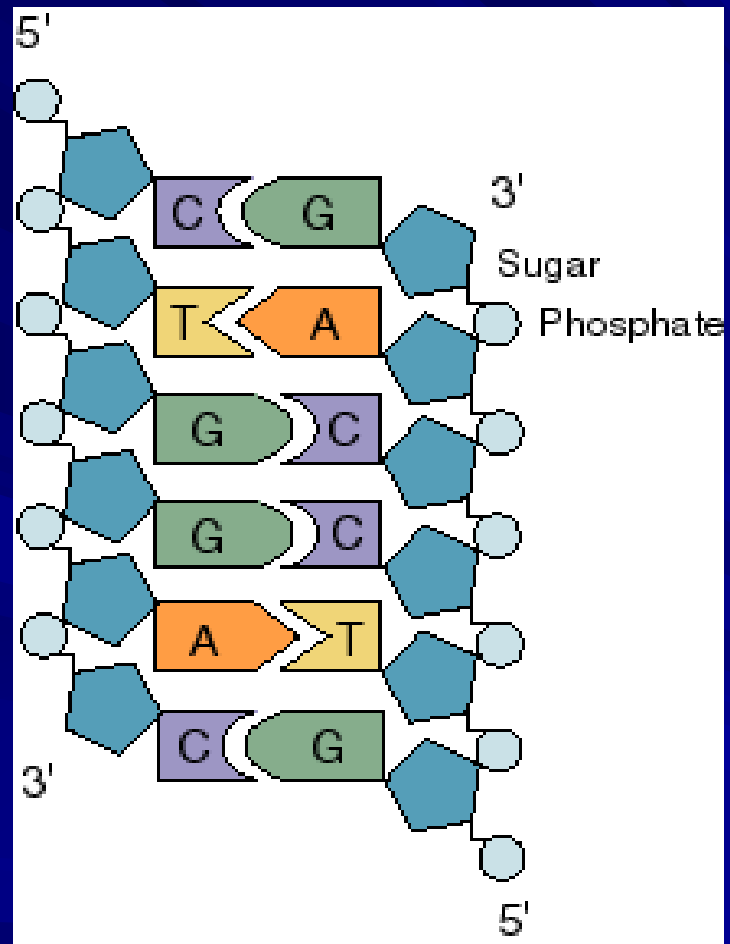
Pürin ve Pirimidin Nükleotidleri

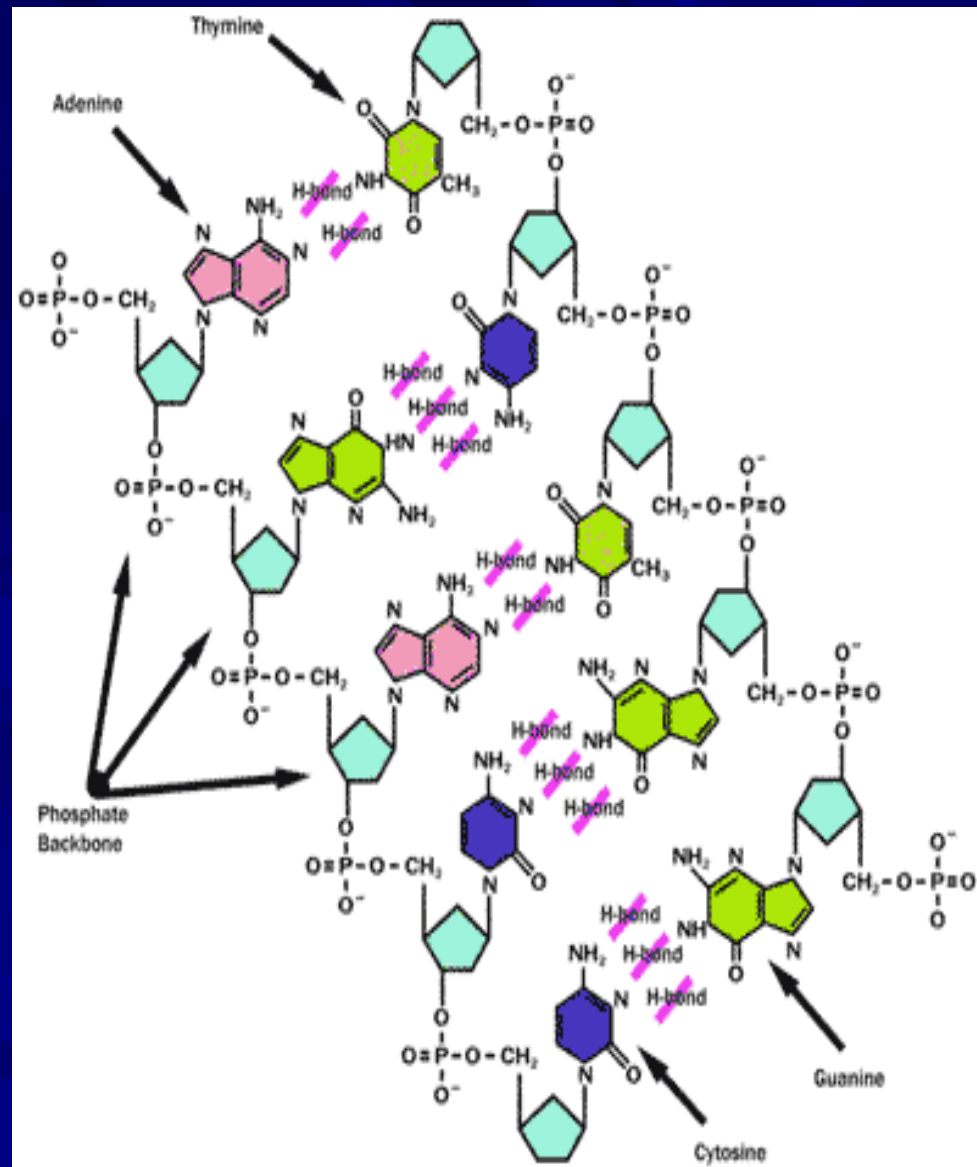
- NÜKLEOTİD = ŞEKER + BAZ + FOSFAT
- NÜKLEOZİD = ŞEKER + BAZ

- N sayıda nükleotid = RNA ve DNA-----
-----→ Kromozom-----Genetik şifre-----
Genotip









DNA

- Çok sayıda nükleotidin 3'-5' fosfodiester bağı ile bağlanmasıyla oluşur. Bir nükleotidin 5'-OH grubuyla diğerinin 3'OH grubu bir fosfat üzerinden bağlanarak fosfodiester bağı kurulur.
- Bazlar daima 5' ucundan 3' ucuna doğru okunur ve yazılır.

DNA

- Fosfodiester bağlarını zincirin ortasından keserek iki yapışkan uç oluşturan enzimlere endonükleazlar,
- En uçtan tek bir nükleotid kesip çıkaran enzimlere ekzonükleazlar denir.
- Çift sarmalde zincirler birbirlerine antiparaleldir.

DNA

- İki arasında heliks şeklinde dönme sırasında bir dar bir de geniş oluk oluşur.
- Bu girinti ya da oluklara bazı ilaçlar girerek DNA sentezini bozar. (Örn: Daktinomisin)
- DNA'da sayısal olarak $A=T$ $G=C$ dir.
- A-T arasında 2 hidrojen bağı
- G-C arasında 3 hidrojen bağı oluşur.

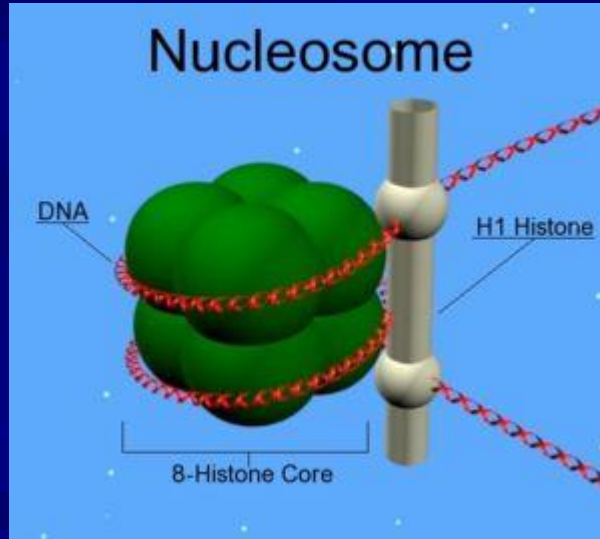
DNA

- DNA'da hidrojen bağları açılınca (asit,baz ya da yüksek ısı) sarmal yapı bozular ve DNA denatüre olmuş olur. Uygun koşullarda tekrar renatüre olabilir.
- G-C daha zor açılır.
- DNA tek bir eksen etrafında bir dönüşünde 10 baz çifti yer alır ve tek bir dönüşte kat edilen mesafe 3,4 nmdir.
- Çift heliksin genişliği 2 nm
- Bazlar arasındaki mesafe is 11 Angströmdür.

DNA organizasyonu

- Ökaryotik DNA histon denilen proteinlere sıkıca bağlıdır. Histon+ DNA= nükleozom
- 5 tip histon vardır (daha çok arginin daha az lizin içerirler) H1 (türe özel), H2A, H2B, H3, H4
- Histon çevresinde DNA heliksi 1,75 dönüş yapar ve 146 baz çifti korunur.
- Nükleozomlar 30 baz çiftlik DNA sarmalı ile birbirlerine bağlanırlar.
- Mitokondrial DNA'da histon yoktur.

- Nükleozomların tekrarlanması ve yoğun hale gelmesiyle kromatin, bunun da daha sıkı paketlenmesiyle Kromozom oluşur.





DNA double helix

2 nm

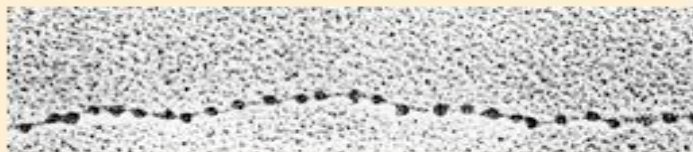


Nucleosome "bead"

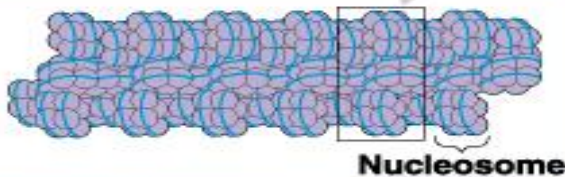
Histones

Histone H1 attaching

11 nm



(a) Nucleosomes ("beads on a string")



30 nm



(b) 30-nm chromatin fiber



Protein scaffold

300 nm



(c) Looped domains



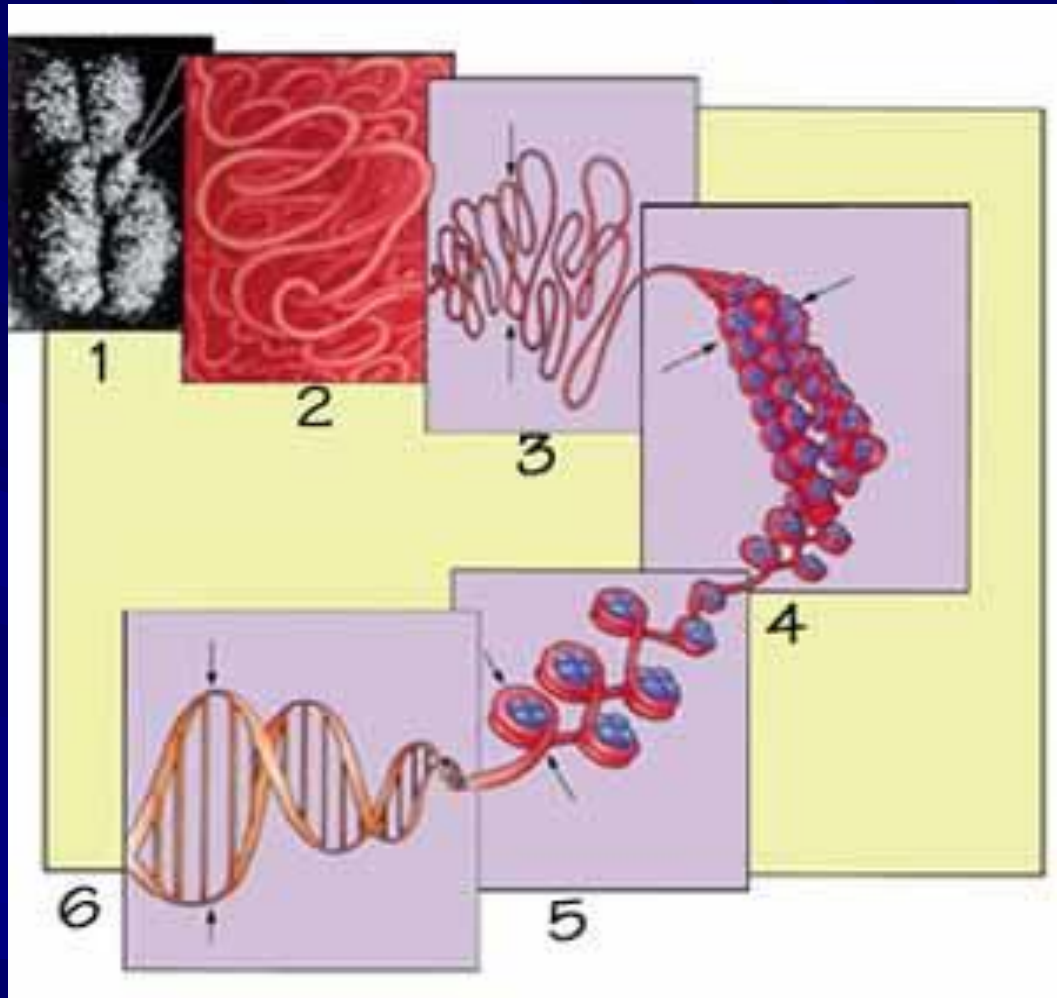
700 nm

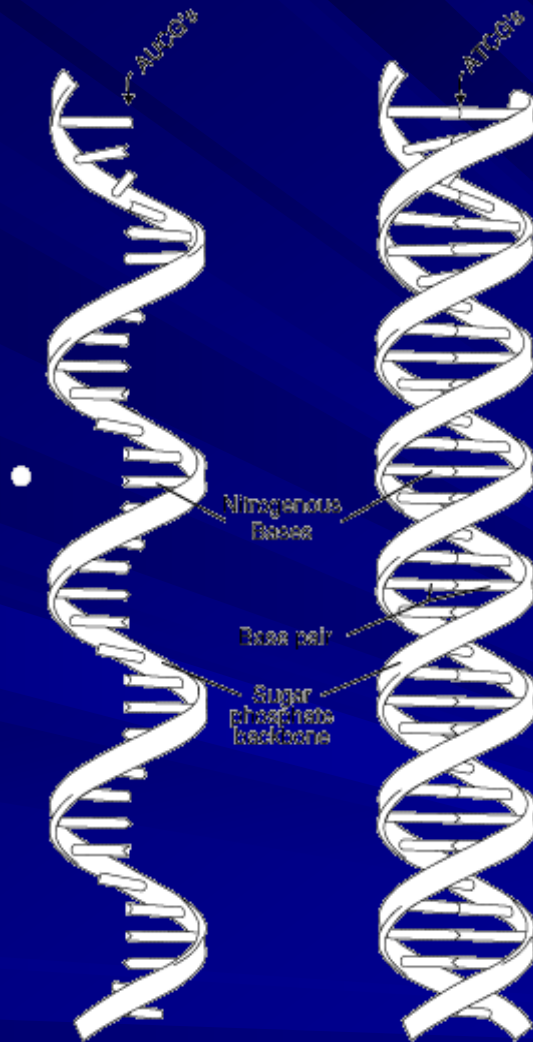


1400 nm



(d) Metaphase chromosome



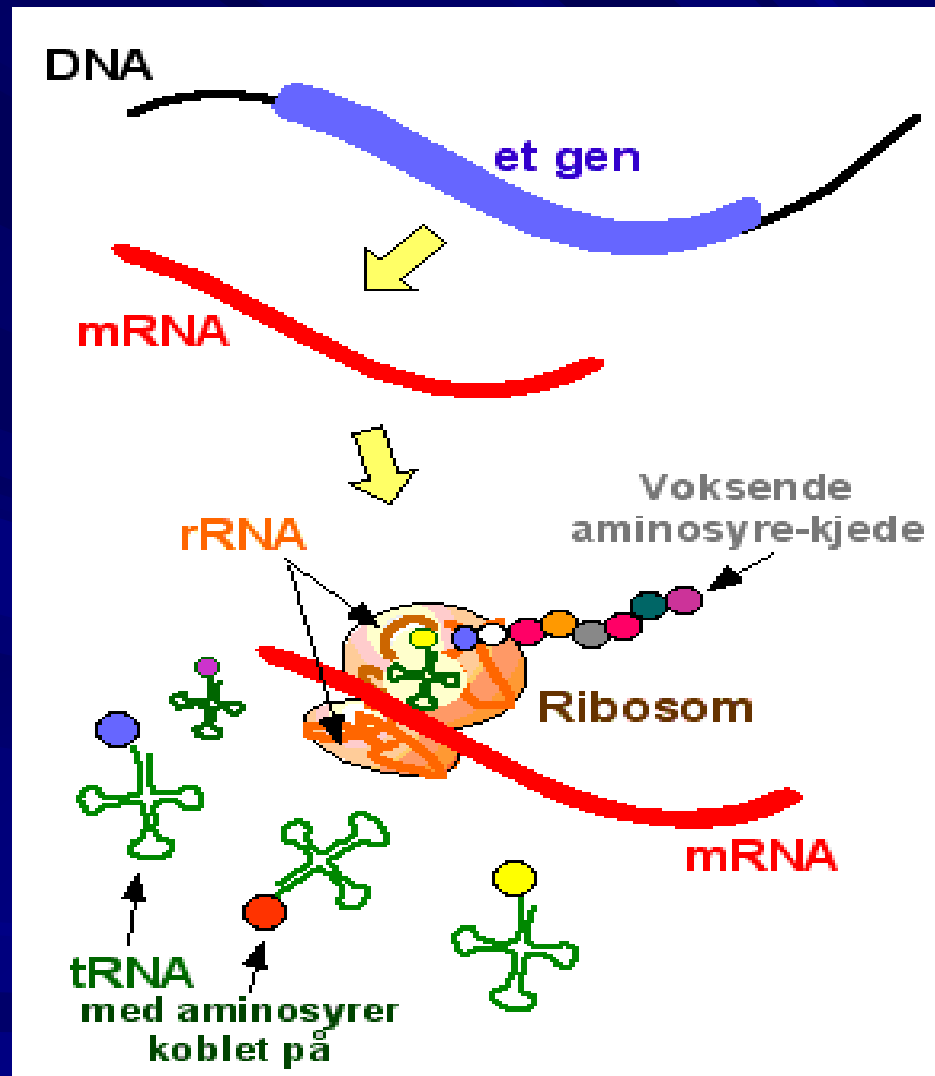


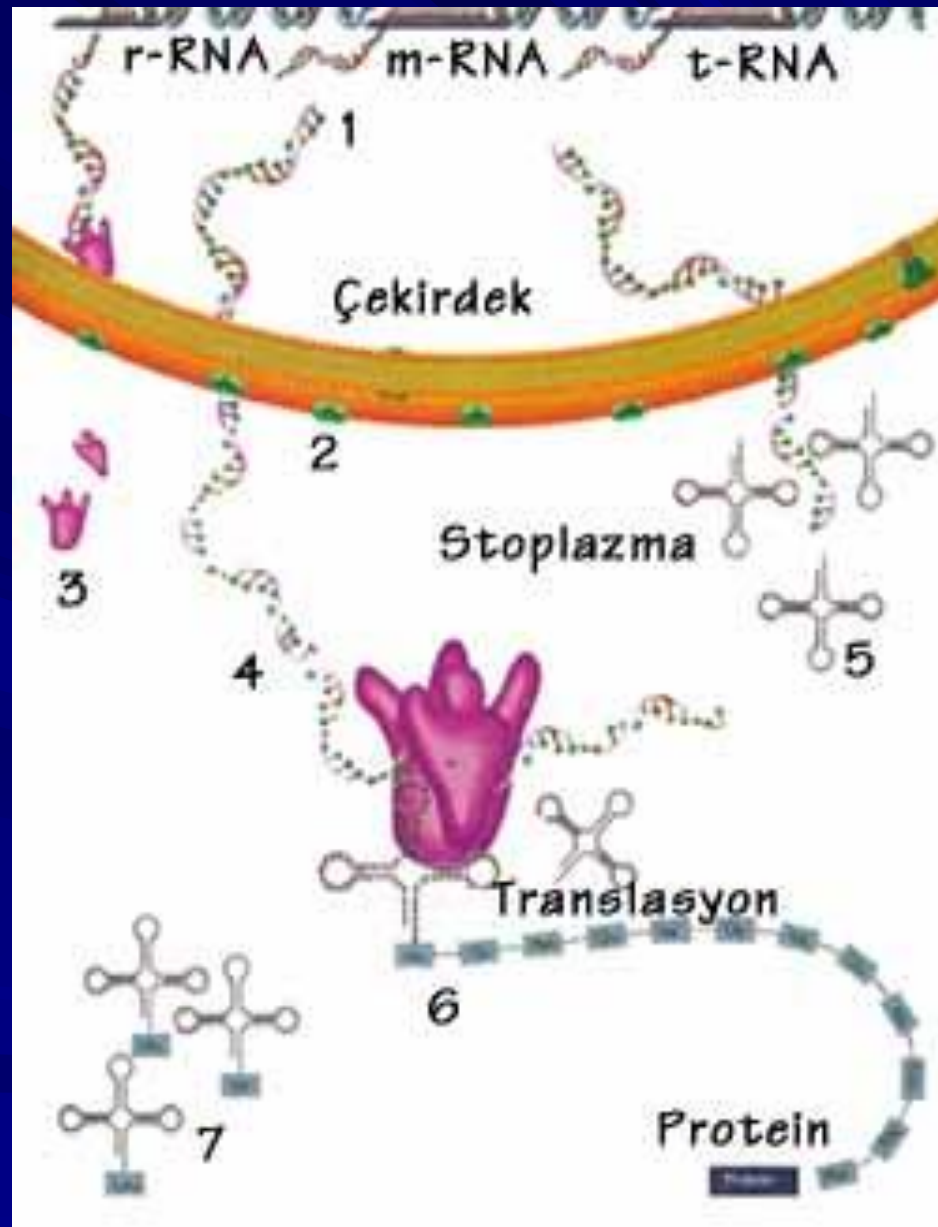
RNA

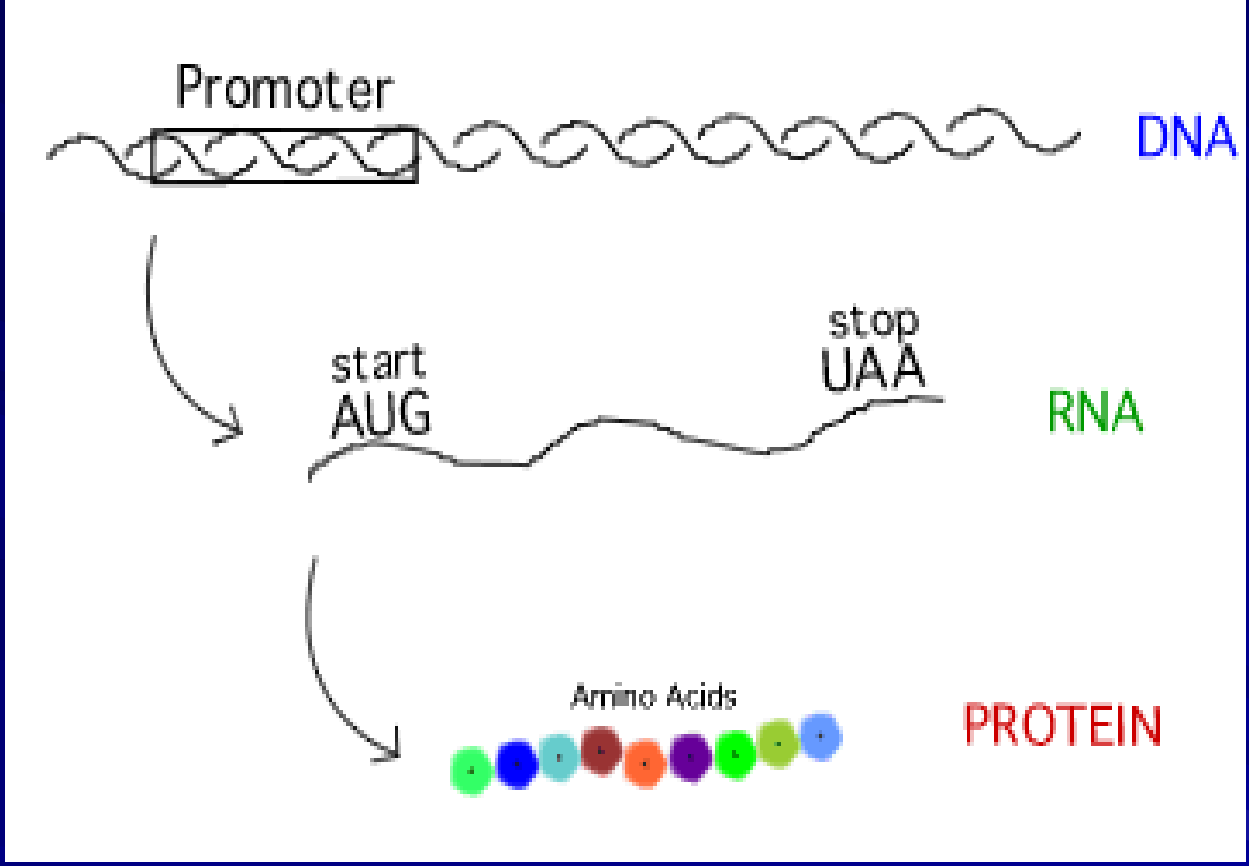
Ribonucleic acid

DNA

Deoxyribonucleic acid

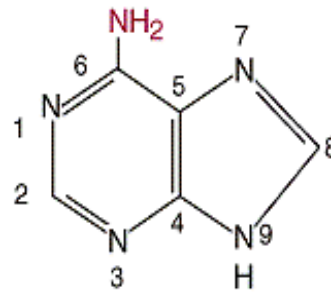






Pürin Bazları

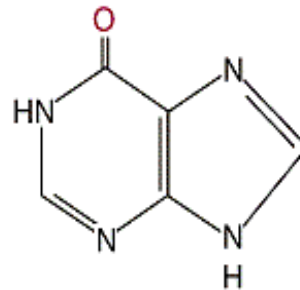
- Adenin
- Guanin
- Hipoksantin
- Ksantin



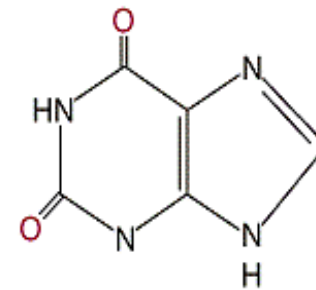
Adenine



Guanine

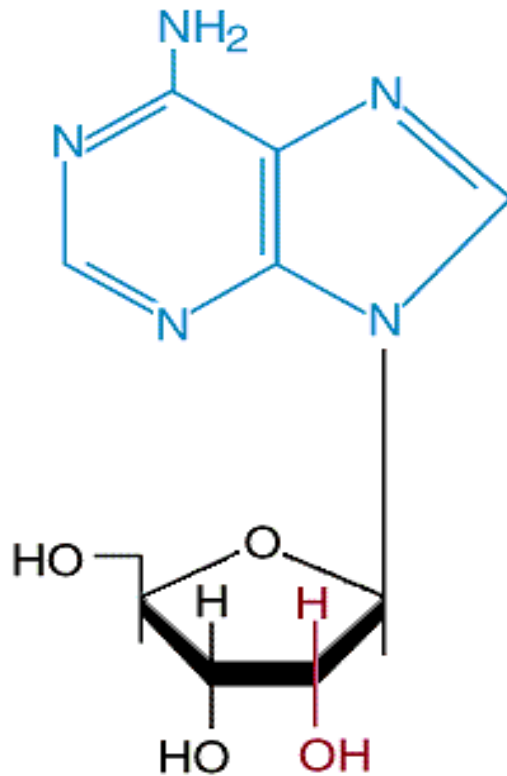


Hypoxanthine

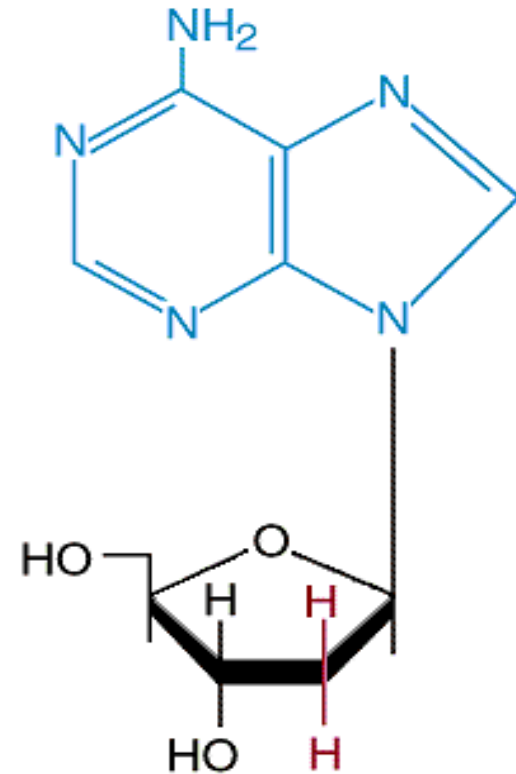


Xanthine

Nükleozid Yapısı

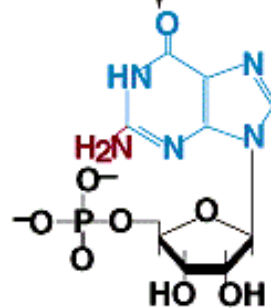
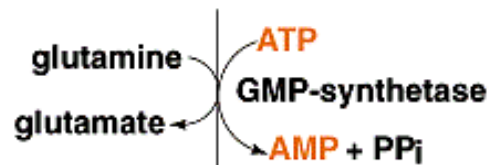


Adenosine

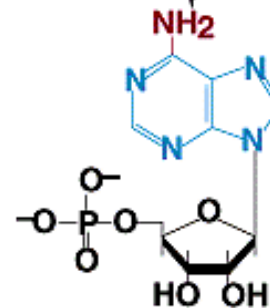
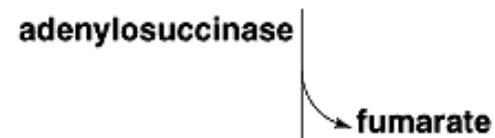


Deoxyadenosine

Nükleotid oluşumu

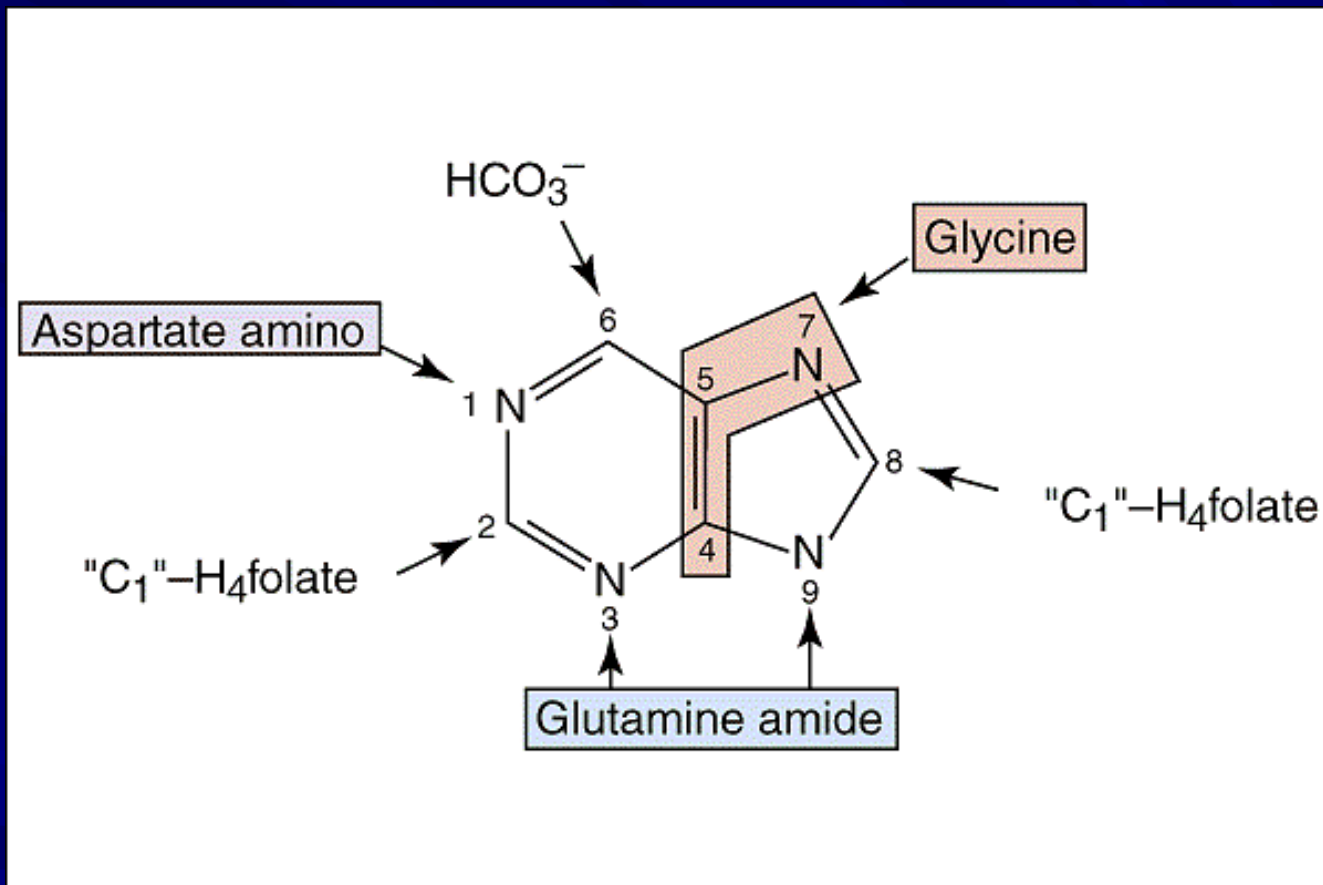


Guanosine 5'-monophosphate (GMP)



Adenosine 5'-monophosphate (AMP)

Pürin Sentezi



De Novo Pürin Nükleotid Sentezi

- Pürin halka yapısı, altıgen şeklinde olan pirimidin halka yapısına beşgen yapıda imidazol halkasının bağlanmasıyla oluşmuştur.
- Pürin halka yapısında numaralandırma pirimidin halkasında bulunan azot atomundan başlamakta ve saat yönüne ters olarak devam eder. İmidazol halkasında ise saat yönünde numaralandırma yapılır.

Pürin Yapısı

- Pürin halkasının 3 ve 9 numaralı azotları glutamin amino asidinden,
- 1 numaralı azotu aspartattan,
- 7 nolu azotu ile 4 ve 5 nolu karbonlar glisinden,
- 2 ve 8 nolu karbonlar tetrahidrofolattan,
- 6. carbon ise karbondioksitten gelmektedir.

Pürin halka sentezi

- Riboz 5-fosfata karbon ve azot atomlarının katılımıyla gerçekleşmektedir.
- İlk basamakta 5- fosforibozil 1- pirofosfat oluşmaktadır.
- ATP + Ribose-5-Phosphate \rightleftharpoons PRPP + AMP
- Enzim:PRPP sentetaz

2. basamak

■ PRPP+ Glutamat----→5 fosforibozilamin

Enzim:Glutamin-PRPP amidotransferaz

3.basamak

- 5 fosforibozilamin + glisin+ ATP-→5 fosforibozilglisinamid
- Enzim: fosforibozilglisinamid sentaz

4. basamak

- 5 fosforibozilglisinamid + N₁₀ formil tetrahidrofolat ----→ 5 fosforibozil N-formil glisinamid+ folat
- Enzim:fosfoglisinamid formil transferaz

5. basamak

- 5 fosforibozilamin N-formilglisinamid + Glutamin + ATP-----→ 5 fosforibozil N-formil glisinamidin + glutamat + ADP
- Enzim: fosforibozil formilglisiamidin sentaz

6. basamak

■ 5 fosforibozil N-formil glisinamidin + ATP-----→
5 fosforibozil 5-aminoimidazol + ADP

Enzim: fosforibozil aminoimidazol sentetaz

7. basamak

■ 5 fosforibozil 5-aminoimidazol + ATP + HCO₃⁻ →
5 fosforibozil 5-aminoimidazol 4 karboksilat + ADP

Enzim: fosforibozil-aminoimidazol karboksilaz

8. basamak

- 5 fosforibozil 5-aminoimidazol 4 karboksilat + Aspartat + ATP \rightarrow 5 fosforibozil 4 N-süksinilkarboksamid 5-aminoimidazol +ADP
- Enzim: Fosforibozil aminoimidazol süksinilkarboksamid sentetaz

9. basamak

- 5 fosforibozil 4 N- süksinilkarboksamid 5-aminoimidazol → 5 fosforibozil 4 karboksamid 5-aminoimidazol
- Enzim: Adenilosüksinat liyaz

10. basamak

- 5 fosforibozil 4 karboksamid 5-aminoimidazol + tetrahidrofolat \rightarrow 5 fosforibozil 4 karboksamid 5-formamidoimidazol + folat
- Enzim: fosforibozil karboksamid formil transferaz

11. basamak

■ 5 fosforibozil 4 karboksamid 5-formamidoimidazol -----
-----→IMP + H₂O

■ Enzim IMP siklohidrolaz

bilanço

- Riboz 5 fosfattan başlayarak 11 tepkimedede toplam 6 ATP harcanmaktadır. Sentezlenen IMP (İnozin monofosfat) den sonra AMP ve GMP sentezlenmektedir.
- AMP sentezine kadar toplam 7 ATP
- GMP sentezine kadar toplam 8 ATP kullanılmaktadır.

IMP den sonra:

- $\text{IMP} + \text{Aspartat} + \text{GTP} \rightarrow \text{Adenilosüksinat}$
- Enzim: Adenilosüksinat sentaz

- $\text{Adenilosüksinat} \rightarrow \text{AMP}$
- Enzim: Adenilosüksinat liyaz

IMP den sonra:

- $\text{IMP} \xrightarrow{\quad\quad\quad} \text{Ksantin monofosfat}$
- Enzim: IMP dehidrogenaz
- $\text{Ksantin monofosfat} + \text{ATP} \xrightarrow{\quad\quad\quad} \text{GMP} + \text{AMP} + \text{PPi}$
- Enzim: GMP sentetaz



■ Enzim: Adenilat kinaz



■ Enzim: Guanilat kinaz



■ Enzim: Üridilat kinaz

Pürin Nükleotid Sentezinde Salvage Yol (Kurtar Kullan Yolu)

- Hücrelerde nükleik asitlerin ve nükleotidlerin yıkımı ile açığa çıkan serbest pürin bazları yeniden nükleotid sentezinde kullanılabilirler. Adenin, guanin ve hipoksantin tek bir tepkimeyle nükleozid monofosfatlara dönüşebilirler. **Beyin, eritrosit ve polimorfonükleer lökositlerde** bu yol tercih edilir.

■ Adenin + PRPP $\xrightarrow{\quad}$ AMP + PPi

■ Enzim: *Adenin fosforibozil transferaz*

■ Hipoksantin + PRPP $\xrightarrow{\quad}$ IMP + PPi

■ Enzim: *Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz*

■ Guanin + PRPP $\xrightarrow{\quad}$ GMP + PPi

■ Enzim: *Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz*

HGPRT defekti

- HGPRT (Hipoksantin fosforibozil transferaz) enzimi salvage yolda önemli bir enzimdir. Bu enzimin eksikliği eritrosit, beyin ve PMNL' de önem kazanır.
- X'e bağlı resesif geçen **Lesh- Nyhan** Sendromunda HGPRT defekti vardır.
- De novo sentez hızlanır.Hiperürisemi, nörolojik semptomlar(kendine zarar verme, zeka geriliği, istemsiz hareketler..)
- 3. dekatta ölüm.

Adenin fosforibozil transferaz defekti

- Otozomal resesif geçişlidir. Yeniden kullanılmayan adenin birikerek çözünmeyen 2,8 dihidroksiadenine dönüşür ve idrarla atılır. Oluşan taşlar urat taşlarına benzeyebilir.

Pürin analogu olan antimetabolitler

1. Non-spesifik inhibitörler:

- Folik asit yapı analogları: Metotreksat, aminopterin, trimetopim
- Sülfonamidler (PABA analogu)

2. Spesifik inhibitörler:

Metotreksat, aminopterin, trimetoprim

(insan dokularına çok toksik)(kemik iliği, cilt, gastrointestinal sistem)

Spesifik pürin inhibitörleri

- 6-merkaptopürin: antitümoral ilaç.IMP'nin GMP'ye dönüşümünü inhibe eder.
- 6-tiyoguanin
- Azatiyopürin: 6 merkaptopürine dönüşür. (Organ transplantasyonunda kullanılır.)
- Adenin arabinozid: DNA polimerazı inhibe eder.

Spesifik pürin inhibitörleri

- Azaserin: Pürin oluşumunda glutaminden azot transferini engeller.IMP'den GMP ve UTPden CTP oluşumunu inhibe eder. Enzimleri geri dönüşümsüz olarak inhibe eder.
- Diazanorlösin, amidotransferaz basamağını inhibe eder.
- Mikofenolik asit, GMP sentez inhibitörü

Pürin Yıkımı

- İnsanlarda pürin katabolizmasının son ürünü ürik asittir. Bazı memelilerde allantoin kadar ve hatta üre ve amonyağa kadar yıkım devam edebilir.
- Yıkım basamağında ilk enzim 5' Nükleotidazdır. Fosfat ayıran bir enzimdir.

- **5' Nükleotidazla** nükleotidden fosfatlar ayrılica geriye nükleozid kalmış olur. (Şeker + baz)
- Adenozin deaminasyonla inozine çevrilir, buradaki enzim **adenozin deaminazdır**.
- Guanozin ve inozinden pürin nükleozid fosforilazla riboz 1fosfat ayrılır. Geriye bazlar kalır.
- Böylece guanozin--→ guanin
- İnozin---→ hipoksantine dönüşmüş olur.

- Hipoksantin ksantin oksidazla
- Guanin de guanazla ksantine çevrilirler.
- Son basamakta ksantin, tekrar ksantin oksidazla **ürik aside** dönüşür.
- Ksantin oksidaz enziminin çalışması için FAD, demir, kükürt, molibden gereklidir. Reaksiyon sonucu oksijen radikali oluşur. Bu da H_2O_2 ye dönüştürülür.

Hiperürisemi Nedenleri

- PRPP sentetazın hiperaktivitesi: X'e bağı resesif geçer. Enzimin aktivitesinde artış vardır. Aşırı sentezlenen PRPP birikir ve pürin sentezini uyarır. Fazla sentezlenen pürinlerden yıkım sonucunda ürik asit oluşur.

Hiperürisemi Nedenleri

- Glikojen depo hastalığı Tip 1: (Von Gierke) Otozomal resesif geçişlidir.

Glukoz 6 fosfataz eksiktir. Hücrede Glukoz 6 fosfat birikir. Heksoz monofosfat şanti (pentoz fosfat Ş.) hızlanır ve riboz 5 fosfat sentezlenir. PRPP ve pürin sentezi artar. Yıkım sonucunda ürik asit düzeyi de artar.

Hiperürisemi Nedenleri

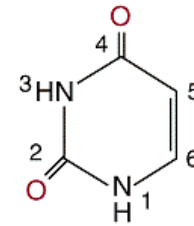
- **Glutasyon Redüktazın Hiperaktivitesi:** Bu enzim koenzim olarak NADPH kullandığından, NADPH'ın yapıldığı HMŞ hızlanır. Dolayısıyla bu yolda riboz 5 fosfat entezi de arttığından yine ürik asit sentezi artmış olur.

Hiperürisemi Nedenleri

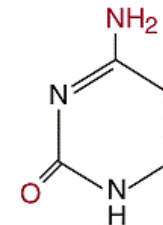
- Sekonder hiperürisemi: Başka hastalıklara eşlik eden hiperürisemi.
- Kemoterapi, kronik böbrek yetmezliği, salisilatlar (aspirin), diüretikler (idrar oluşumunu hızlandıran), alkol kullanımı, psöriazis (sedef hastalığı)

Pirimidin Nükleotidlerin Metabolizması

- Pirimidin bazları
- Urasil
- Sitozin
- Timin



Uracil

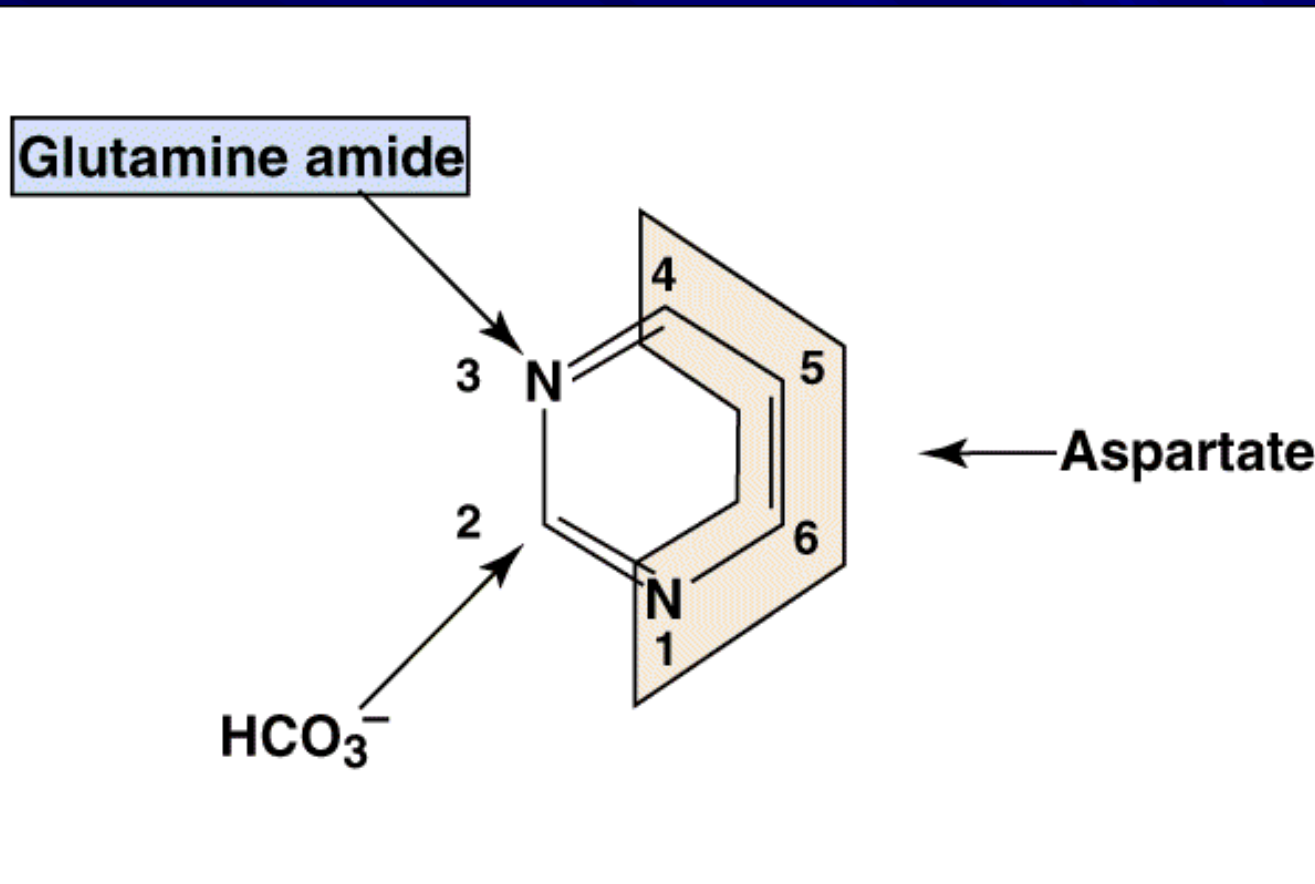


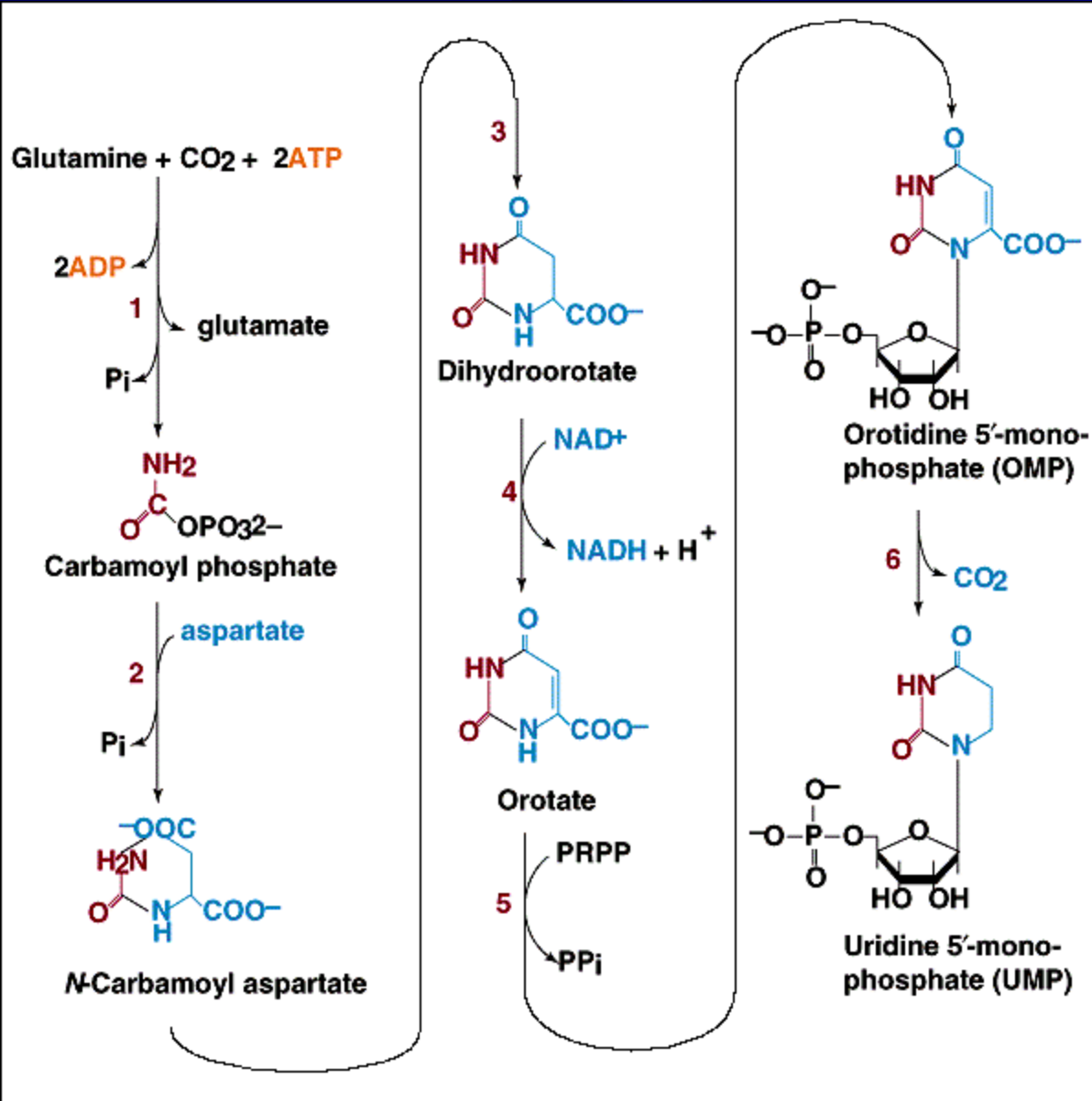
Cytosine



Thymine

Pirimidin Sentezi





De novo Pirimidin Sentezi

- Önce halka sentezlenir, sonra riboz 5 fosfat yapıya eklenir.
- 1. N ile 4,5 ve 6. C'lar aspartattan sentezlenir.
- 2. C, CO₂' ten
- 3. N ise glutaminden sentezlenir.

Karbamoil fosfat sentezi

- Glutamin ve CO_2 'ten ATP kullanılarak karbamoil fosfat sentezlenir.

Enzim: Karbamoil fosfat sentetaz II

Ökaryotlarda hız kısıtlayıcı basamaktır.

Enzim UTP ile inhibe, ATP ve PRPP ile aktive olur.

Enzim sitozoliktir.

Aspartat katılımı

- Karbamoil aspartat oluşur.
- Enzim: aspartat transkarbamoilazdır.
- Prokaryotlarda hız kısıtlayıcı basamaktır.
- CTP ile inhibe ATP ile aktive olurlar.

3. basamak

- Karbamoil aspartat dihidroorotaz ile halka yapısına sahip dihidroorotata dönüşür.

4. basamak

- Dihidrorotat(=dihidrorotik asit) dihidroratat dehidrogenazla okside olarak orotik aside dönüşür.

dihidroratat dehidrogenaz enzimi mitokondriyal bir enzimdir. Diğer enzimler sitozoliktir.

5. basamak

- OMP oluşumu:

Orotik aside PRPPden riboz 5-fosfat taşınarak OMP (orotidin monofosfat) oluşur.

Enzim: orotat fosforibozil transferazdır. PRPP bu basamak üzerinden pirimidin sentezini aktive eder.

6. Basamak: UMP Oluşumu

- OMP'nin dekarboksilasyonu ilk pirimidin olan UMP sentezlenir.
- Enzim: OMP dekarboksilazdır. (orotidilat dekarboksilaz)
- 5. ve 6. basamaklardaki 2 enzim bir enzim kompleksinin parçalarıdır.

7.8.9. basamaklar (UTP, CTP Sentezi)

- Önce ATP'den fosfat transferiyle UDP ve ardından UTP sentezlenir.
- UTP'den Glutamin ve ATP eşliğinde CTP sentezlenir. Glutamin azot vericisidir.

Enzim: CTP sentetazdır.

10. Basamak: Ribonükleotidlerin deoksiribonükleotidlere çevrilmesi

- DNA sentezinde deksiribonükleotidler kullanıldığı için bu basamak önemlidir.
- Enzim: Ribonükleotid redüktazdır. (HIZ KISITLAYICI BASAMAK)



Enzim: Timidilat sentaz

Ribonükleotid Redüktaz

- Bu enzim sadece hücrelerin bölünmesi sırasında DNA sentezi yapacakları zaman aktiftir.
- Hem pürin hem pirimidin nükleotidleri 2. C'larından redüklenererek deoksiribo nükleotidlere çevrilirler. Sonunda dADP, dGDP, dUDP, dCDP oluşur.
- **Kofaktör: tiyoredoksindir. İnhibitör: Hidroksiüre**
- Tiyoredoksinin yeniden redüklenmesinde tiyoredoksin redüktaz ve NADPH kullanılır.

Ribonükleotid Redüktaz

- dATP, enzimi inhibe eder.
- ATP aktive eder.
- dATP ve ATP pirimidin nükleotidlerinin redüksiyonunu artırır.
- dTTP ise GDP redüksiyonunu artırır.
- dGTP ise ADP redüksiyonunu artırır.

dUMP'den dTMP Sentezi

- Enzim: Timidilat sentazdır.
- Metil vericisi olarak N5 N10 metilen Tetrahidrofolat kullanılır.
- Tetrahidrofolat kullanılırken dihidrofolata çevrilir. Yenilenmesi için (redüklenmesi için) dihidrofolat redüktaz enzimi gereklidir.

- Dihidrofolat redüktaz enzimi metotreksat, aminopterin ve trimetoprim ile inhibe edilir.
- Böylece folat analogları pirimidin sentezinde etkili olurlar.
- 5-florourasil timidilat sentaz inhibitörüdür.

Pirimidin Analođu Antimetabolitler

- 5-iyodourasil: Timidin analoğu. DNA yapısına girer. Adeninden çok guanine bağlanıp DNA dizisinde yanlış okumaya yol açar. Herpes tedavisinde kullanılır.
- Sitozin arabinozid (Sitarabin): Akut lösemi tedavisinde kullanılır. DNA polimerazın inhibitörü.

Pirimidin Analođu Antimetabolitler

- Azasitidin: Fosforlandıktan sonra katıldığı DNA sentezini bloke eder.
- 5 Florositozin: Antifungal.
- İyododeoksiüridin: (İdoksüridin): Antiviraldir. DNA'ya timinli nükleotidin katılımını inhibe eder.
- 6 Azaüridin ve azaribin: OMP dekarboksilazı inhibe eder. Orotik asidüri olur.
- Azatimidin: Fosfatlandıktan sonra viral reverse transkriptazı inhibe eder. AIDS tedavisinde kullanılır.

Orotik Asidüri

- Orotat fosforibozil transferaz ve orotidilat (OMP) dekarboksilaz eksikliğine bağlı idrarada orotik asit atılır. Otozomal resesif geçer.
- Büyüme geriliği ve şiddetli megaloblastik anemi olur. Anemi demir ve B vitamini tedavisine cevap vermez. Tedavide: üridin, sitidin verilir.

Orotik Asidüri

- Bazı ilaçlar da orotik asidüri yapar. 6-Azaüridin (OMP dekarboksilaz inh.) ve allopürinol (orotat fosforibozil transferaz inh.) ile tedavi sırasında orotik asidüri olur.
- Üre döngüsü enzimlerinden ornitin transkarbamoilaz defektinde de görülür.
- Reye Sendromu.

Pirimidinlerin Yıkılımı

- Pirimidinler parçalanarak beta-alanin ve beta-aminoizobütirata dönüşür. Ya doğrudan idrara atılırlar veya;
- Beta-alanin asetil KoA'ya, beta-aminoizobütirat ise süksinil KoA'ya çevrilebilir.

Pirimidinlerin Yıkılımı

- Sitozin-----→ Urasil + NH₃
- Urasil-----→ Beta-alanin+ CO₂+ NH₃
- Timin----→Beta-aminoizobütirat + CO₂+ NH₃
- Pirimidinler de pirimidin fosforiboziltransferaz ile pirimidin nükleotidlerine çevrilebilirler.