

NÜKLEOTİT METABOLİZMASI

Genel Akış

- Nükleotitlerin yapısı
 - Pentozlar
 - Pürin ve pirimidinler
 - Nükleozitler
 - Nükleotitler
- De Novo Pürin Nükleotit Sentezi
 - PRPP sentezi
 - 5-Fosforibozilamin sentezi
 - IMP sentezi
 - Pürin sentezinde inhibitörler
 - IMP'den AMP ve GMP oluşumu
 - NMP'lardan NDP ve NTP oluşumu
- Pürinler için yan yollar
- Pürin nükleotitlerin yıkımı (Ürik asit oluşumu)
- Pirimidin sentezi
 - Karbamoil fosfat sentezi
 - Orotik asit sentezi
- Pirimidin nükleotitlerinin yıkımı
- Ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere dönüşümü

Nükleotitlerin temel görevleri

- Nükleotitler, hücrede bilgi taşıyan makromoleküller olan nükleik asitlerin (DNA ve RNA) yapıtaşlarıdır.
- Bazı karbohidrat, lipid ve proteinlerin sentezi için aktifleşmiş ara ürünlerin kaynağıdır.
- Çeşitli koenzimlerin (Koenzim A, NAD⁺, NADP⁺) yapısal bileşenidirler.
- Sinyal iletiminde ikinci mesajcı (cAMP, cGMP) olarak görev yaparlar.
- Hücrede enerjinin taşınmasında görev yaparlar (ATP).
- Anahtar enzimleri aktive ya da inhibe ederek pek çok yolda düzenleyici rol üstlenirler.

Nükleotitlerin yapısı

- Nükleotitler:

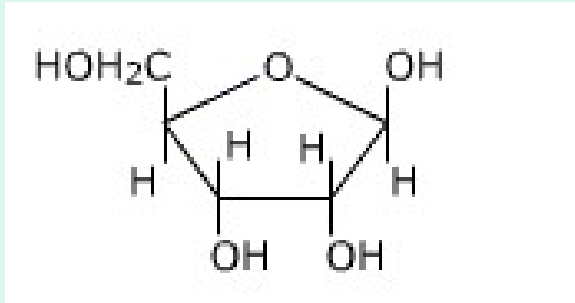
- 1) Bir pentoz monosakkarit (riboz ya da deoksiriboz)

- 2) Bir azot içeren baz (pürin ya da pirimidin)

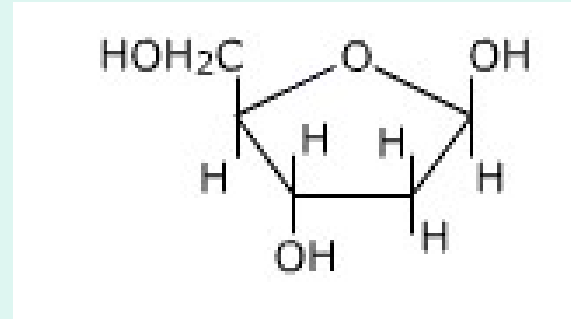
- 3) Bir, iki ya da üç fosfat grubu'ndan oluşmaktadır.

Nükleotitlerin yapısındaki pentozlar

1.Riboz



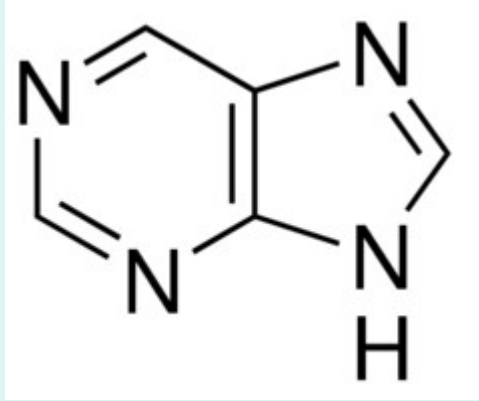
2.Deoksiriboz



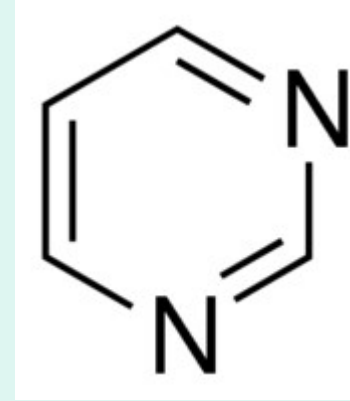
- Deoksiribonükleotitler, deoksiriboz içerirken, ribonükleotitler riboz içerirler.
- Riboz, pentoz fosfat yolağında elde edilir, deoksiriboz ribonükleotit redüktazın difosfatlar üzere etkisi sonucunda elde edilir.

Nükleotitlerin yapısındaki bazlar

1.Pürin Bazları



2.Pirimidin Bazları



- DNA ve RNA'nın yapısında yer alan adenin ve guanin, pürin nükleotit bazlarıdır.
- DNA ve RNA'nın yapısında bulunan sitozin ise primidin bazıdır. Primidin bazları arasında yer alan urasil ise genellikle sadece RNA' da bulunurken, timin sadece DNA'da bulunur.

Nükleozit-nükleotit

Baz	Ribonükleozit	Ribonükleotit
Adenin (A)	Adenozin	Adenozin 5'-monofosfat(AMP)
Guanin (G)	Guanin	Guanozin 5'-monofosfat(GMP)
Sitozin (C)	Sitidin	Sitidin 5'-monofosfat(CMP)
Urasil (U)	Üridin	Üridin 5'-monofosfat(UMP)

Nükleozit-nükleotit

Baz	Deoksiribonükleozit	Deoksiribonükleotit
Adenin (A)	Deoksiadenozin	Deoksiadenozin 5'-monofosfat(dAMP)
Guanin (G)	Deoksiguanozin	Deoksiguanozin 5'-monofosfat(dGMP)
Sitozin (C)	Deoksisitidin	Deoksisitidin 5'-monofosfat(dCMP)
Timin (T)	Timidin veya deoksitimidin	Deoksitimidin 5'-monofosfat (dTMP)

Nükleotit sentezi

- Nükleotidler, hem *de novo* hem de hali hazırda sahip olduğumuz yapılardan hareketle salvaj yolaklarında sentezlenmektedirler.
- Nükleotidlerde kullanılan bazlar, *de novo*' dan sağlandığı gibi, geçmişte yapılmış olan bazların salvaj yolağından da sağlanabilir.
- Nükleotidler öncelikle ribonükleotidler olarak sentezlenirler ve daha sonra DNA için ihtiyaç duyulan deoksiribonükleotidlere dönüştürülürler.

Primidin Nükleotitlerin *de novo* sentezi

Karbamoil fosfat sentezi

- Memeli hücrelerinde, pirimidin biyosentezindeki ilk adım, glutamin ve CO₂'den hareketle karbamoil fosfat sentezidir. Karbamoil fosfat sentetaz (CPS II) enzimi tarafından katalize edilen bu reaksiyon, çok sayıda basamağı içermektedir. CPS II enzimi, kataliz için birden fazla aktif bölge içerir.

Orotik asit sentezi

- Primidin sentezindeki ikinci basamağı, aspartat transkarbamoilaz katalizinde karbamoil aspartat oluşumu oluşturur. Daha sonra, pirimidin halkasının dihidroorotazla hidrolitik olarak kapatılması ve oluşan dihidroorotatin orotik asite oksidasyonu gerçekleşir.

Primidin Nükleotitlerin *de novo* sentezi

Primidin nükleotidinin oluşumu

- İlk oluşan primidin halkası (orotat), daha sonra PRPP adı verilen ribozun fosforillenmiş bir formu ile birleşir ve orotidilat (OMP) adı verilen primidin nükleotidini oluşturur.

Sonraki aşamalarda,

- UMP, sırasıyla UDP ve UTP'ye fosforile olur. Bu fosforilasyon reaksiyonlarında nükleozit monofosfat kinazlar ve nükleozit difosfokinazlar görev yapar.
- UTP daha sonra ATP enerjisi kullanılarak CTP'ye dönüşür. Bu reaksiyon için glutamin ve ATP enerjisi kullanılır.

Ayrıca,

dUMP, timidilat sentaz enzimi ile N⁵,N¹⁰ metilen tetrahidrofolatın koenzim olarak görev yaptığı reaksiyonda dTMP'ye de dönüştürülebilir. Bu basamak, trimetoprim (antibakteriyel) ve 5-florourasil (antikanser) ajanların geliştirilmesinde hedef olarak kullanılmaktadır.

Primidin Nükleotitlerin sentezi ile ilişkili hastalıklar

Orotik asidüri,

Orotatın OMP'ye ve OMP'nin UMP'ye dönüşümünü katalizleyen orotat fosforibozil transferaz ve OMP dekarboksilaz enzimlerinin düşük aktiviteleri, büyüme geriliği, megaloblastik anemi ve idrarla orotik asit atılımına neden olmaktadır.

Primidin Nükleotitlerin yıkımı

Primidin halkası insan hücrelerinde açılarak, yüksek çözünürlükteki beta alanin, beta aminoizobutirik asit ve amonyak ve karbondioksit oluşumu ile yıkılır.

Primidin *de novo* biyosentezi

Genel bakış

- PRPP primidin nükleotidlerin şekerinin kaynağıdır.
- Azotların kaynağı ise aminoasitlerdir.
- Primidinler öncelikle orotat adı verilen serbest bir halka olarak sentezlenirler, daha sonra PRPP'ye eklenerek OMP adı verilen primidin nükleotidini oluştururlar.
- Sitidin nükleotidler, UTP'nin CTP'ye dönüşümü ile sentezlenirler.
- CTP, primidin biyosentezinin ilk basamağını katalizleyen ATCase'nin (prokaryotlarda) feedback inhibitörü iken ATP aynı enzimin pozitif düzenleyicidir. Bu düzenleme mekanizması pürin ve primidin nükleotidlerin dengesini sağlar. Memelilerde ise kontrol noktası CPSII'dir ve PRPP ve ATP bu enzimi aktive ederken, UDP ve UTP ise inhibe etmektedir.

Pürin biyosentezi- *De Novo*

- De novo pürin biyosentezinde, baz riboz şekeri üzerinde inşa edilir. Bu durum, bazın öncelikle inşa edilerek daha sonra halka ile birleştiği primidin biyosentezinden farklıdır.
- Pürin halkasının sentezi sırasında, halkadaki farklı grupların kaynağını oluşturmak üzere çeşitli yapılar reaksiyon basamaklarına girmektedir. Glisin aminoasiti, karbonların köken aldığı folat türevleri, aspartik asit ve amin grubunun vericisi olan glutamin bunlar arasında sayılmaktadır. Ayrıca, sitrik asit döngüsünün ürünü olan fumarat, bu yolda ara ürün olarak oluşmaktadır.

- **PRPP sentezi**

ATP ve riboz fosfattan hareketle PRPP sentetaz enzimi katalizörlüğünde gerçekleşir.

- **Fosforibozilamin sentezi**

PRPP ve glutaminden hareketle glutamin fosforibozil pirofosfat amidotransferaz katalizörlüğünde gerçekleşir. Pürin sentez yolağındaki regülasyon noktasıdır. AMP ve GMP tarafından inhibe olurken PRPP tarafından aktive olmaktadır.

- **IMP sentezi**

Fosforibozilamin sentezinden sonraki dokuz basamak IMP senteziyle sonuçlanır.

Pürin biyosentezi- *De Novo*

IMP'den AMP ve GMP sentezi

- AMP ve GMP sentezinin gerçekleşebilmesi için IMP bir dallanma noktası olarak görülebilir. AMP sentezi için GTP enerjisi kullanılırken, GMP sentezi için ATP enerjisi kullanılmaktadır. Bunun ana sebebi, AMP ve GMP'nin düzeylerini uygun oranlarda devam ettirebilmektir.
- AMP, IMP'den AMP sentezinin allosterik inhibitörü iken, GMP ise IMP'den GMP sentezinin allosterik inhibitörüdür.
- Pürin nükleotidlerin sentezinde olduğu gibi, pürin nükleotidlerde de monofosfat formlarının difosfat formlara dönüşümü spesifik kinazlar tarafından gerçekleştirilir.

$\text{AMP} + \text{ATP} \leftrightarrow 2\text{ADP}$ (adenilate kinaz)

$\text{GMP} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{GDP} + \text{ADP}$ (guanilat kinaz)

Pürin biyosentezi- *De Novo*

- Bu şekilde oluşturulan pürin difosfatlar, daha sonra nükleozit difosfokinaz enzimleri (NDPK) tarafından katalizlenen reaksiyonlarla trifosfat formlarına dönüştürülürler. Böylece, NDPK hem pürin hem de primidinlerin nükleozid difosfat formlarını nükleozit trifosfatlara dönüştüren enzim olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Pürinlerin de novo biyosentezindeki iki basamakta tetrahidrofolat türevlerinden gelen karbon gruplarına ihtiyaç duyulmaktadır. Tetrahidrofolat ve türevlerinin pürin sentezinin devamı için rejere edilmesi gereklidir. Bu basamak antikanser terapötiklerinin geliştirilmesi için önemli bir hedefdir. Pürin sentezinin sentetik inhibitörleri (sülfonamidler gibi), insan hücre fonksiyonlarını etkilemeksizin hızlı çoğalan organizmaların büyümesini inhibe ederek tedavide kullanılmaktadırlar.

De novo Pürin biyosentezi-Genel Bakış

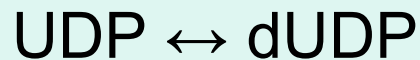
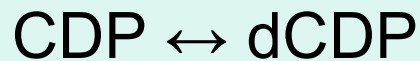
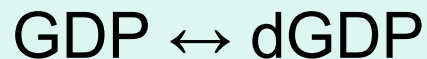
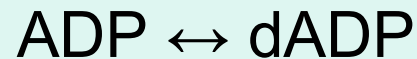
- Pentoz yolağında riboz-5 fosfattan sentezlenen PRPP, pürinlerin sentezi için kaynaktır.
- Pürinlerin azotları, glutamin, aspartat ve glisinden gelmektedir.
- Pürin biyosentezindeki iki basamakta, formil-tetrahidrofolata ihtiyaç duyulmaktadır.
- Pürin biyosentezindeki dallanma noktası IMP'dir.
- IMP, daha sonra AMP ya da GMP'ye dönüşebilir. Bu basamak AMP ve GMP tarafından feedback mekanizmalarla düzenlenir. Ayrıca, GMP sentezi için ATP enerjisi, AMP sentezi için ise GTP enerjisi kullanılmaktadır.

Pürin biyosentezi- Kurtarma yolakları

- Pürinler, *de novo* olarak sentezin yanısıra kurtarma (salvaj) yolakları (var olan türlerden nükleotidlerin sentezi) ile de sentezlenmektedir.
- Bu yolaklarda hipoksantin guanin fosforibozil transferaz ve adenin fosforibozil transferaz enzimi görev yapmaktadır.
- Guanin + PRPP \leftrightarrow GMP + PPi (HGPRT katalizörlüğünde)
Hypoxanthine + PRPP \leftrightarrow IMP + PPi (HGPRT katalizörlüğünde)
- Adenine + PRPP \leftrightarrow AMP + PPi (APRT katalizörlüğünde)
- HGPRT eksikliğinde Lesch-Nyhan sendromu adı verilen bir hastalık ortaya çıkmaktadır.

Deoksiribonükleotidlerin sentezi

- Deoksiribonükleotidler, ribonükleozid difosfatlardan ribonükleotid redüktaz enziminin katalizörlüğünde sentezlenmektedir. Ribonükleotid redüktazın katalizlediği reaksiyonlar:



Deoksiribonükleotidlerin sentezi

- Ribonükleotid redüktaz, birbirine benzemeyen iki alt ünite içerir. Bu alt üniteler, pürin nükleozid difosfatlar ve pirimidin nükleozid difosfatların ve deoksi formlarına redüksiyonu için spesifiktir. 2' hidroksil gruplarının redüksiyonu için gereken iki adet sülfhidril grubu ise enzimde bulunmaktadır.
- Deoksiribonükleotidlerin sentezi sırasında 2' deoksi karbonunun redüksiyonunda, tiyoredoksin redükleyici ekivalan kaynağı olarak davranır ve hidrojen atomlarını ribonükleotid redüktaza verir.
- Oluşan okside tiyoredoksin, NADPH+H⁺ tarafından sağlanan redükleyici ekivalanlar ile redükte formuna rejenere edilir.
- Ribonükleotid redüktaz enzimi deoksiribonükleotidlerin dengeli sentezlenmesi için önemlidir ve allosterik regülasyona uğramaktadır.
- ATP, enzimi aktive ederken dATP inhibe etmektedir.

Pürin nükleotidlerin degradasyonu

- Pankreastan salınan nükleazlar tarafından nükleik asitler nükleotidlere parçalanırlar. Barsak intestinal mukoza hücrelerinde, pürin nükleotidler bir dizi reaksiyon sonucunda nükleozitlere ve serbest bazlara parçalanırlar. Bu yolağın son ürünü ürik asittir.
- De novo sentezlenen pürin nükleotidleri ise başlıca karaciğerde parçalanırlar.
- Pürinlerin parçalanma yolları ile ilişkili hastalıklar arasında Gut hastalığı ve adenozin deaminaz (ADA) eksikliği yer almaktadır.