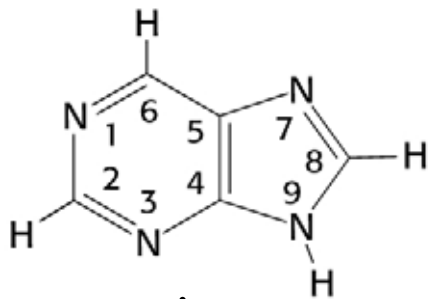


Prof. Sasvári Mária

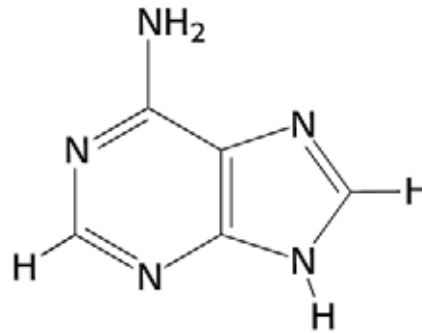
**A pirimidin-nukleotidok
anyagcséréje**

A nukleobázisok szerkezete

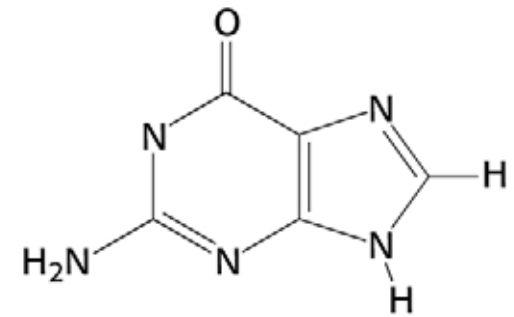
Nitrogéntartalmú, heterociklusos vegyületek;
szubsztituált purin- és pirimidin-származékok



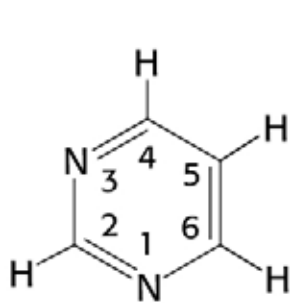
purin



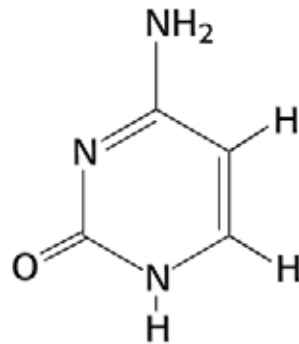
Adenin (6-amino purin)



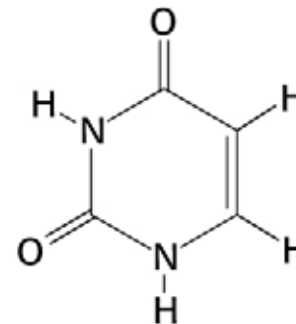
Guanin (2-amino, 6-oxo purin)



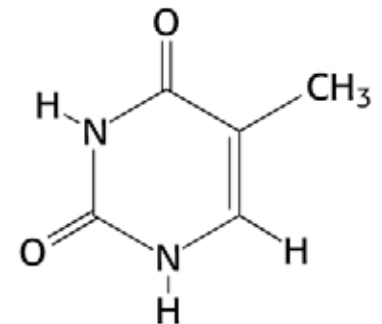
pirimidin



Citozin (2-oxo, 4-amino-pirimidin)



Uracil (2,4-dioxo-pirimidin)

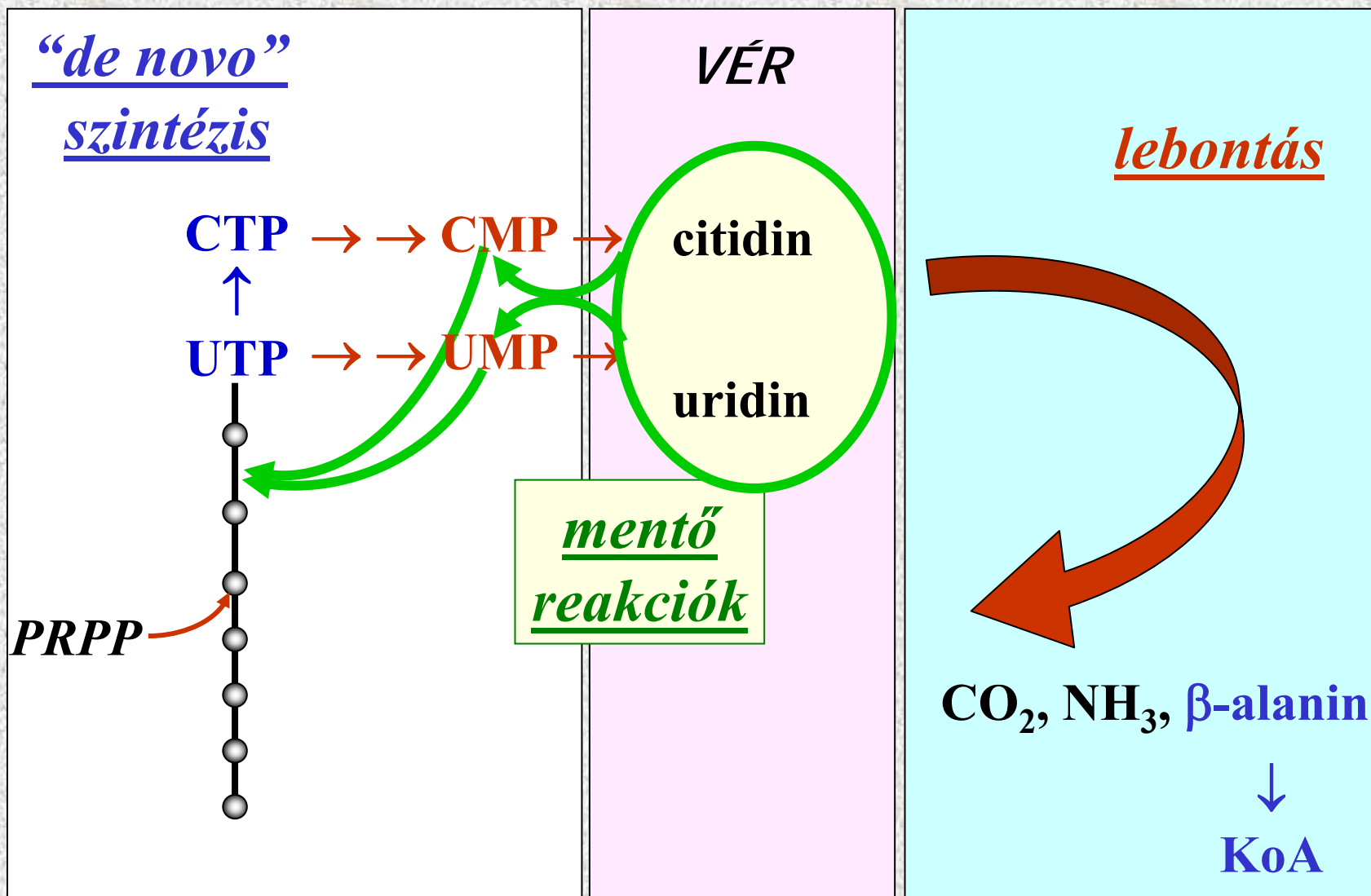


Timin (5-metil-uracil)

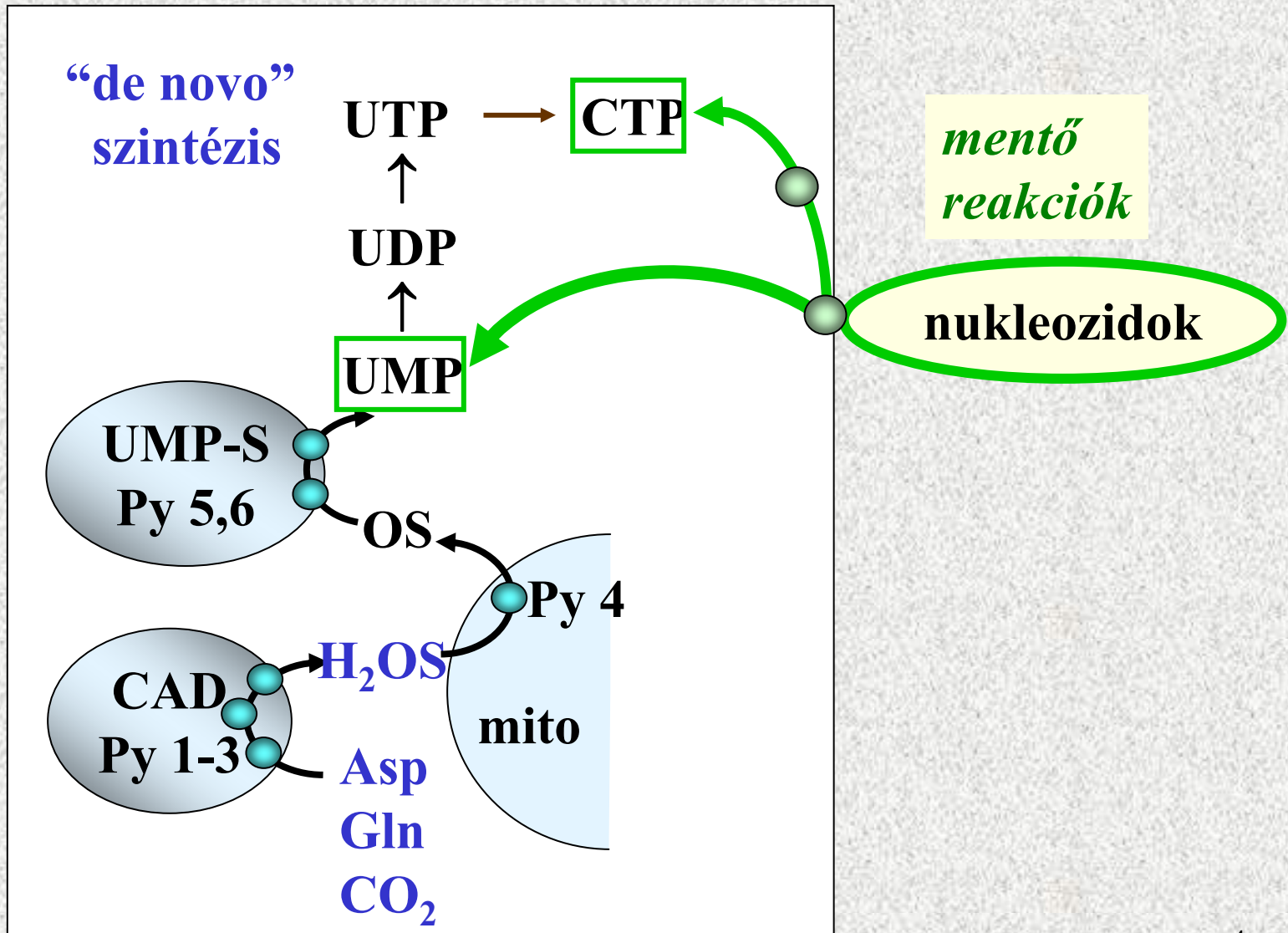
RNS

DNS

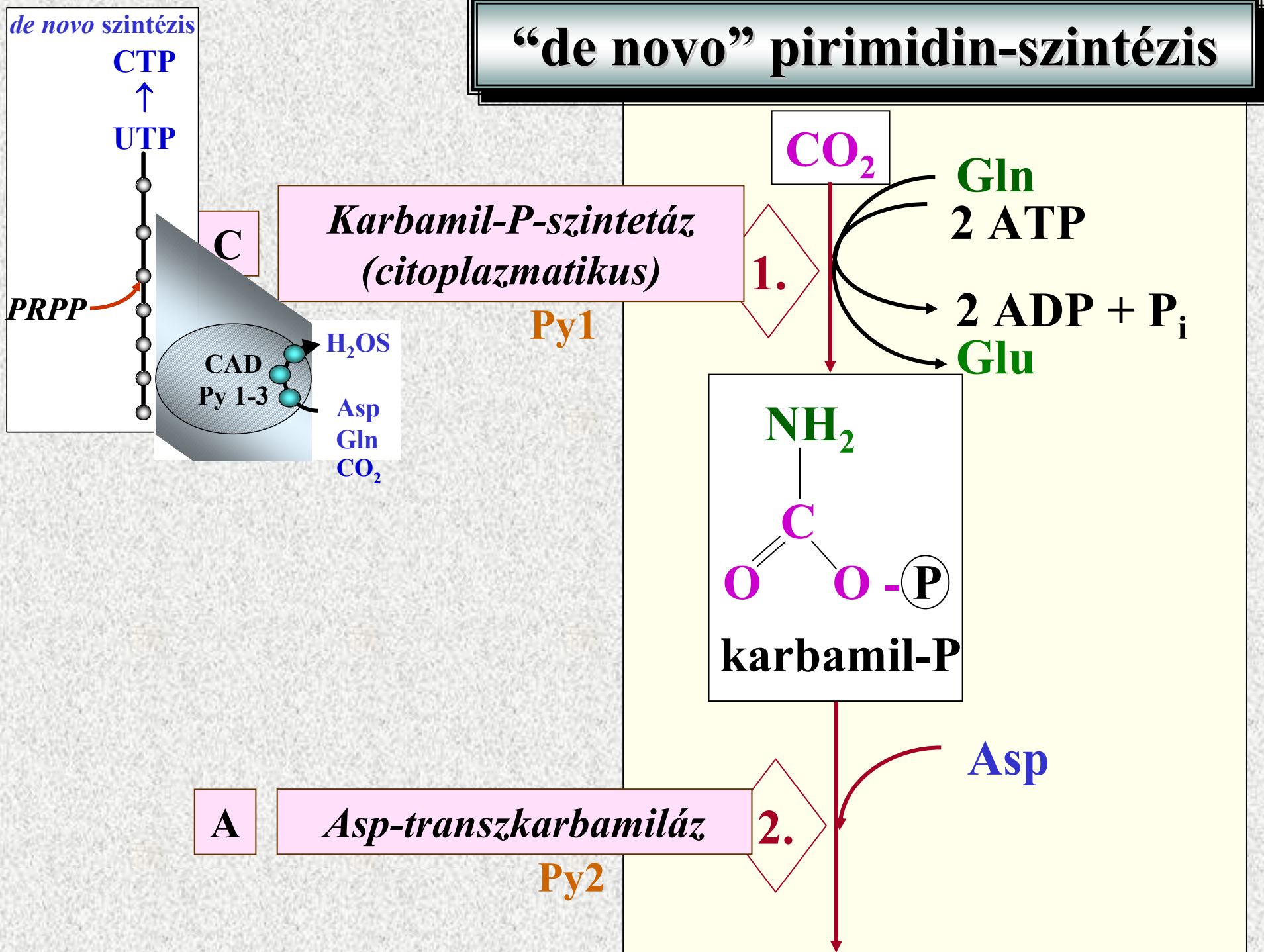
A pirimidin-nukleotidok anyagcseréje (áttekintés)



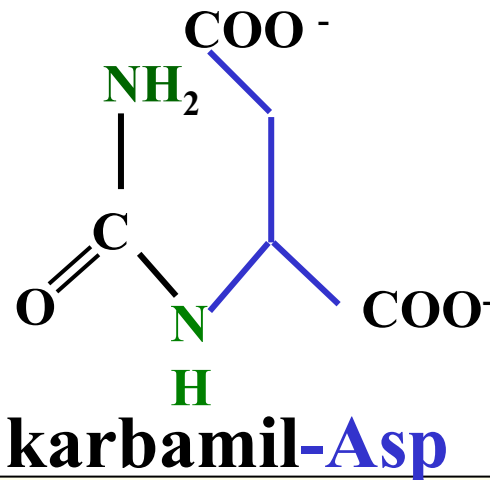
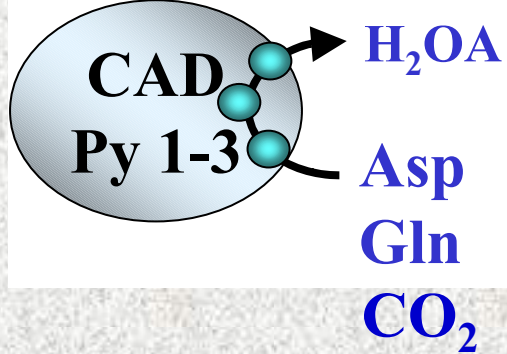
A pirimidin-nukleotidok bioszintézise (áttekintés)



“de novo” pirimidin-szintézis



“de novo” pirimidin-szintézis



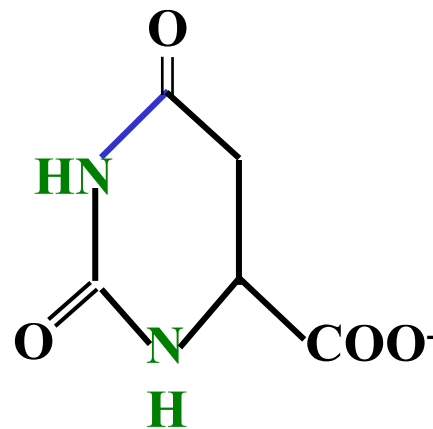
D

Dihidrorotáz

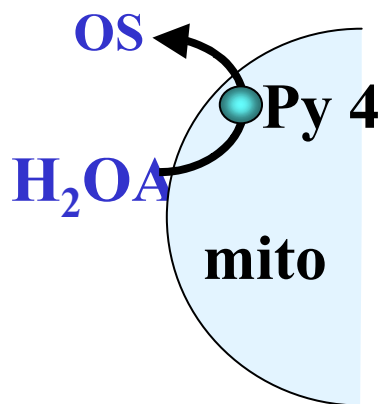
3.

H_2O

Py3



“de novo” pirimidin-szintézis



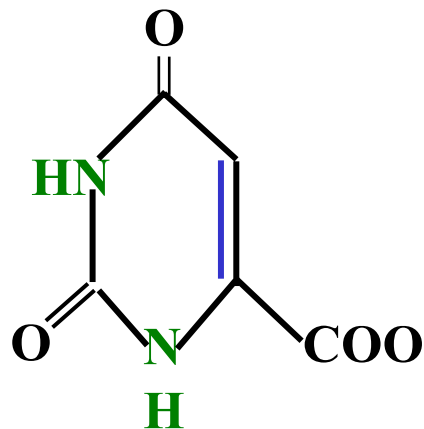
*Dihidroorotát-
dehidrogenáz*

4.

NAD⁺

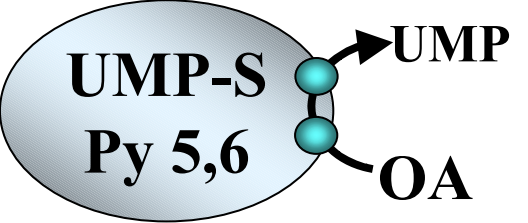
NADH + H⁺

Py4

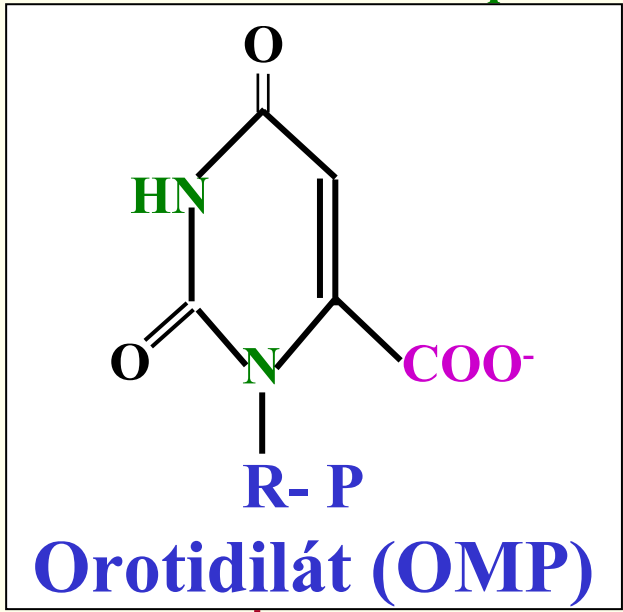
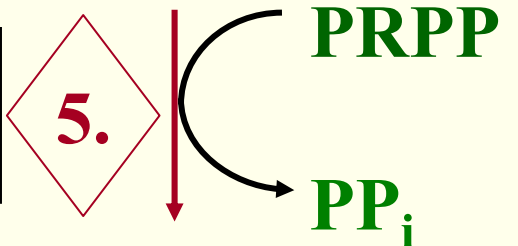


orotát (OS)

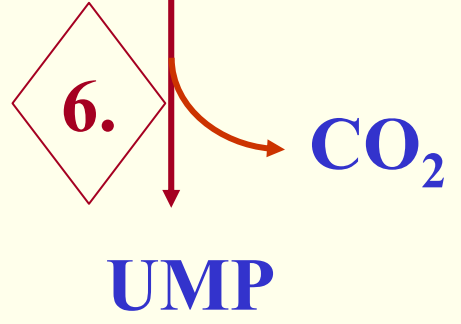
“de novo” pirimidin-szintézis



Orotát-foszforiboziltranszferáz



OMP-dekarboxiláz



UTP → CTP

↑

UDP

↑

UMP

UMP-kináz

UMP

7.

ATP

ADP

UDP

Pirimidin-difoszfát-kináz

8.

ATP

ADP

UTP (2,4-dioxo)

CTP-szintetáz

9.

Gln

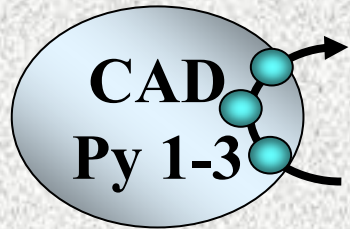
ATP

ADP + P_i

Glu

CTP (2-oxo-4 amino)

A pirimidin “de novo” szintézis szabályozása



CAD-komplex:
egyetlen polipeptid
három aktív centrum

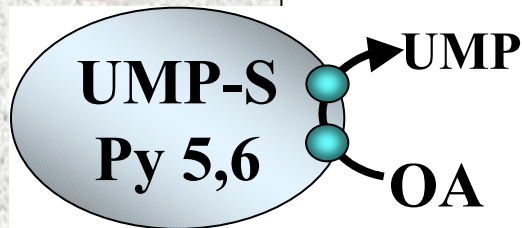
+ *allosztérikus helyek*



UTP



PRPP, ATP

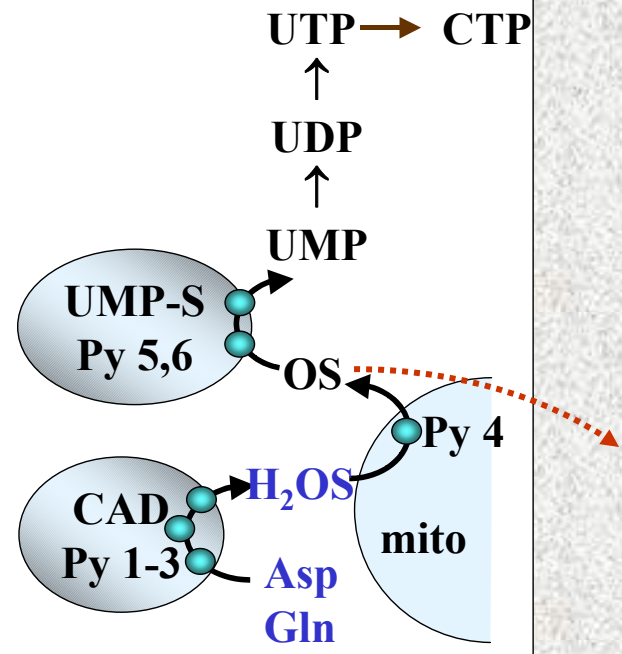


UMP

A karbamil-foszfát szintetáz (CPS) izoenzimek összehasonlítása

	CPSI	CPSII
• szerep	ureaciklus	de novo pirimidin-bioszintézis
• lokalizáció	mitokondriális	citoplazmatikus
• N-donor	szabad NH_3	glutamin
• szabályzás	+ N-acetil-glutamát	+ PRPP, - UTP

Az orotsavuria lehetséges okai



1. UMP-szintáz-hiány

Kezelés: uridintartalmú diéta

2. UMP-szintáz gátlása

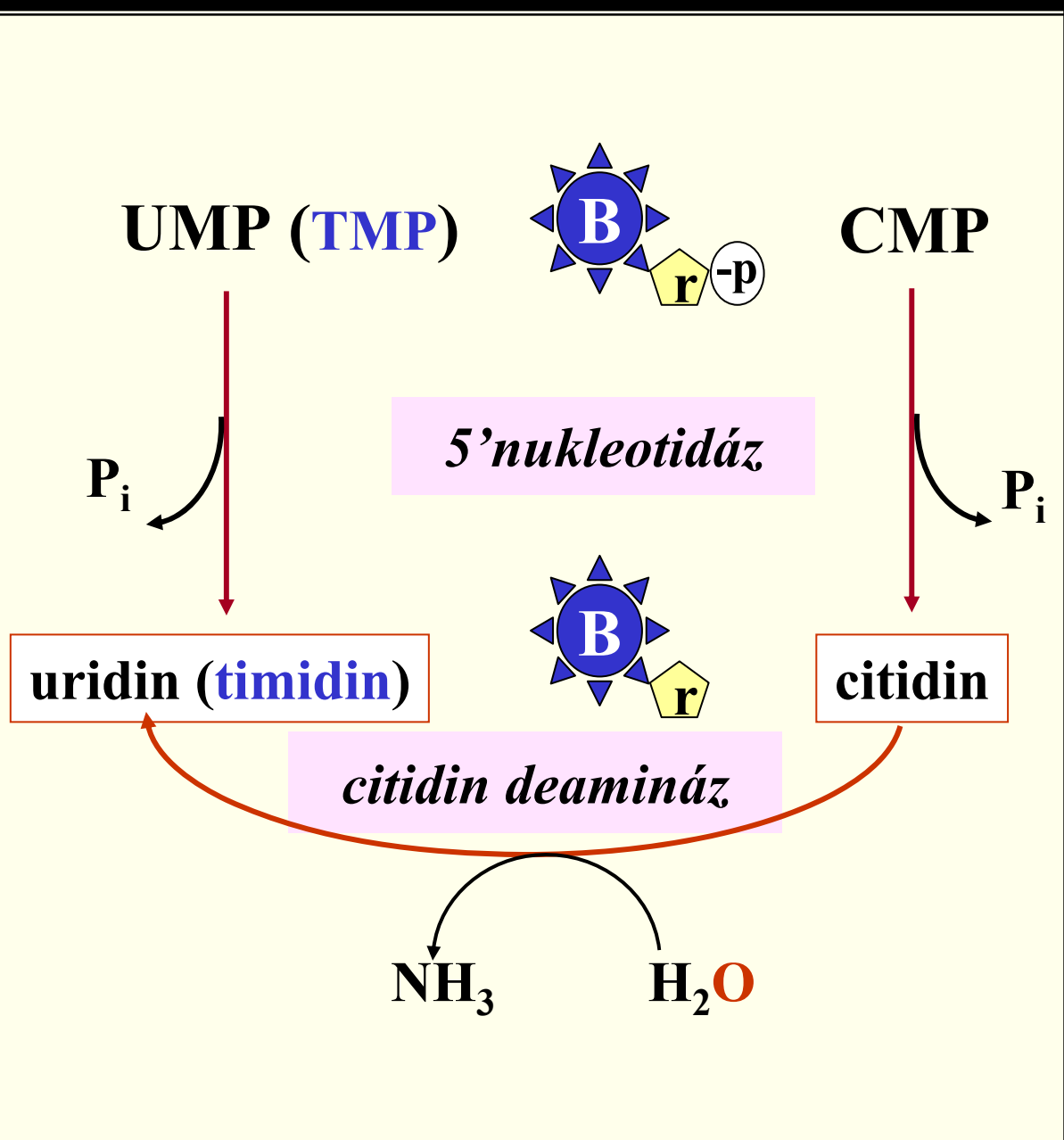
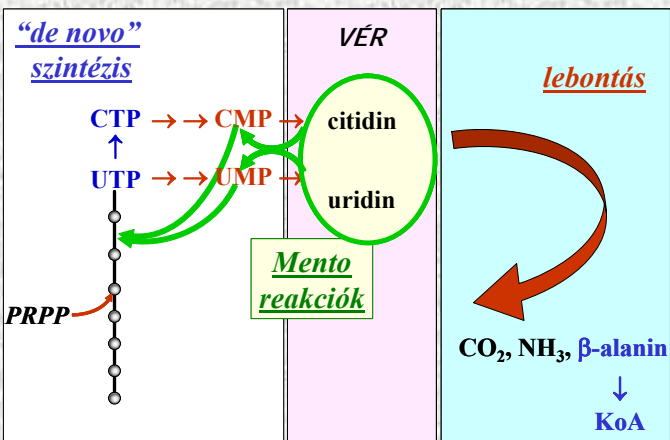
- ⊗ Allopurinol-kezelés (köszvény)
- ⊗ 6-azauridin-kezelés (tumor)

NH₃↑ és karbamil-P (CP) ↑

3. Ornitin-transzkarbamiláz-hiány:

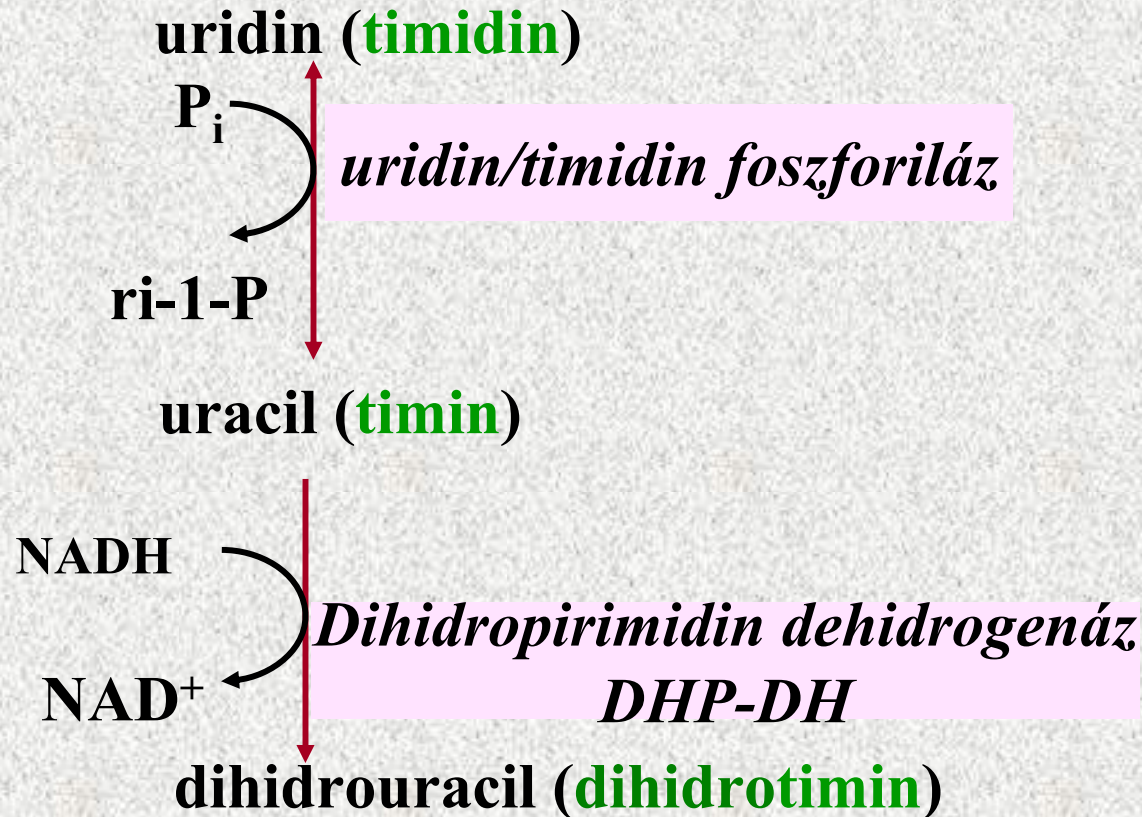
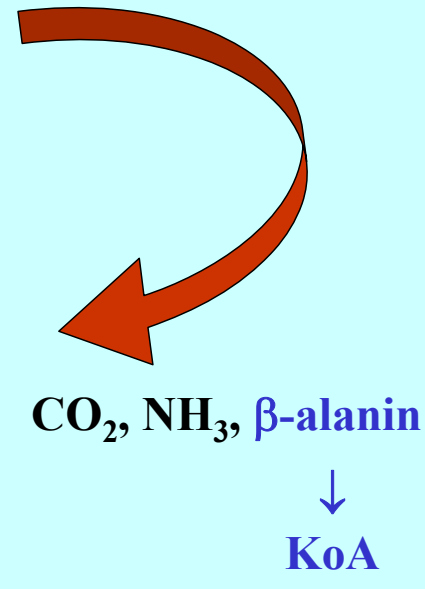
A CAD-komplex felhasználja a mitokondriumból kiáramló CP-ot → orotsav-túltermelés

Pirimidin nukleotidok lebontása



Pirimidin nukleotidok lebontása

lebontás

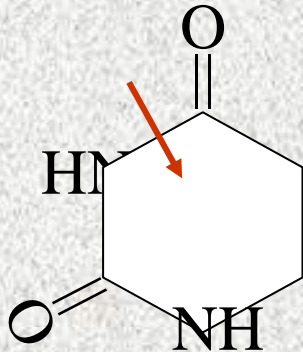


Klinikai vonatkozások

DHP-DH hiány (timin/uracil uria)

5-F-uracil TOXICITÁS!

lebontás



dihidrouracil (**dihidrotimin**)

dihidropirimidináz

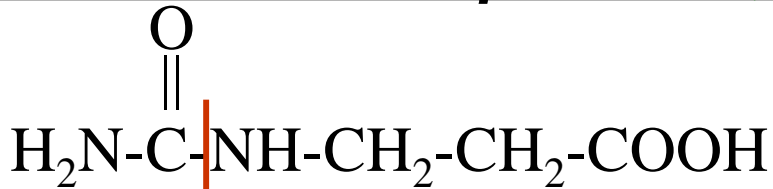
Defektus:

H₂Timin/ H₂uracil uria

Neurológiai zavarok, epilepszia

+H₂O

N-karbamil-β-alanin (**N-karbamil-β-amino-izovajsav**)



CO₂, NH₃, β-alanin

↓
KoA

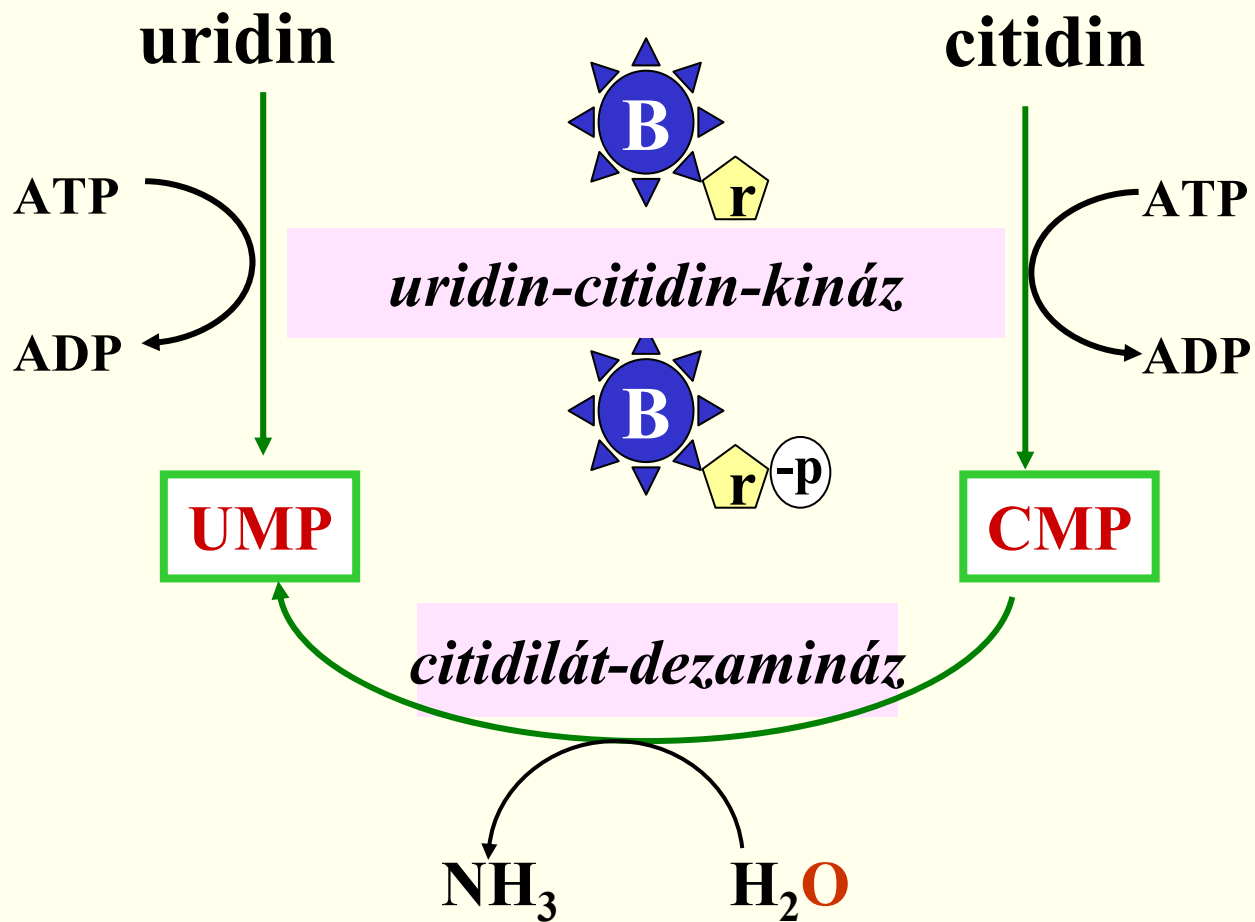
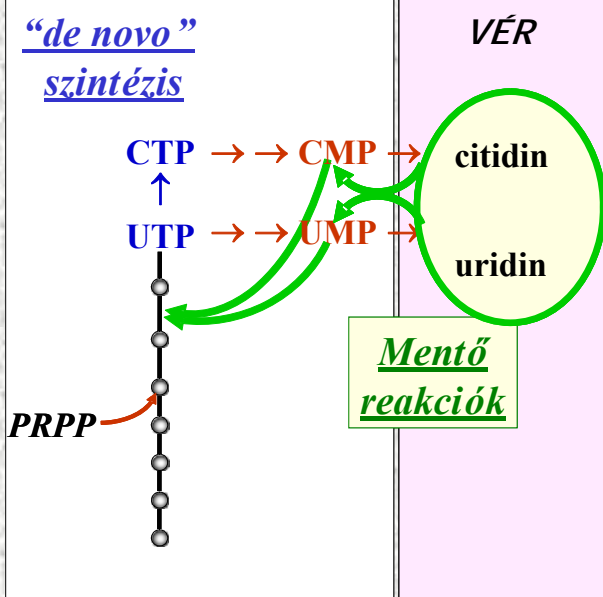
+H₂O

ureidopropionáz

CO₂ + NH₃ + β-alanin

koenzim A

Pirimidin mentő reakciók

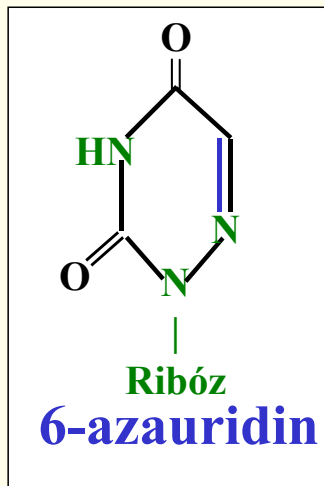


Gyógyszermetabolizmus

uridin-citidin-kináz

- Széles specifitású enzim
- Pirimidin-nukleozidok/**nukleozid-analógok**
intracelluláris aktiválása

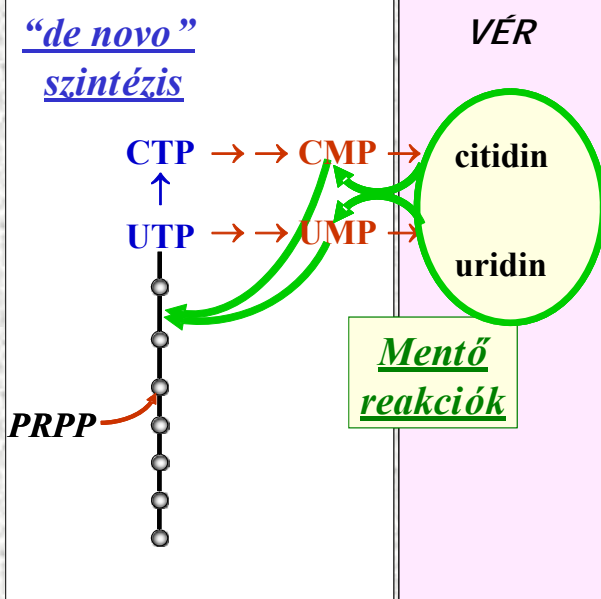
pl: **6-aza-uridin** → **6-aza-UMP**



UMP-analóg



UMP-szintáz gátlása
RNS/DNS-szintézis gátlása
sejtosztódás gátlása

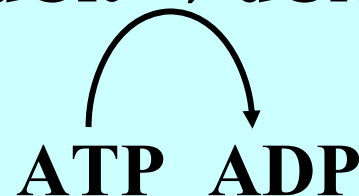
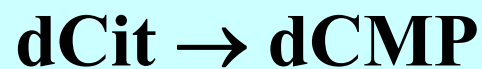


Dezoxinukleozidok “mentő” reakciói

Dezoxicitidin kináz (dCK)

⇒ limfoid specifikus

⇒ Széles szubsztrát specifitás



dAde

dAMP

dGua

dGMP

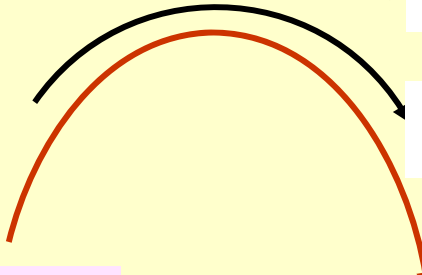
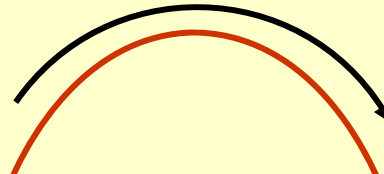
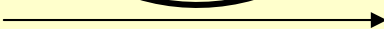
dCit

dCMP

dUMP

dTMP

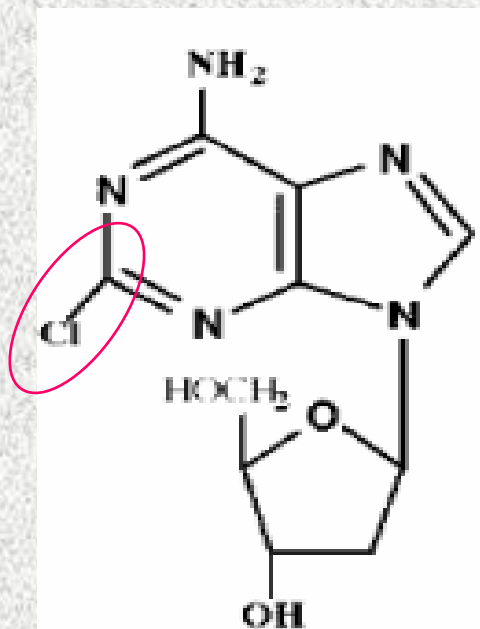
dCK



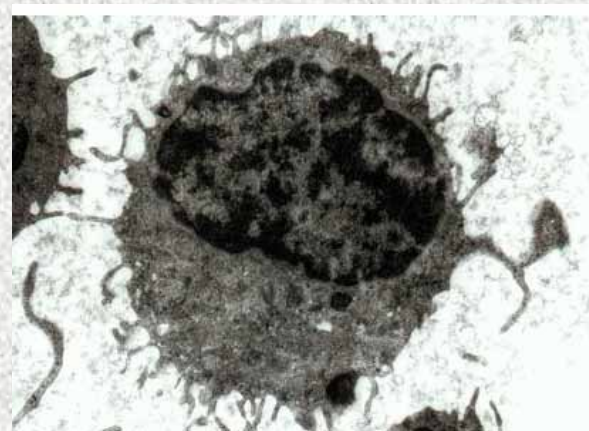
2-klór-dAde
arabinozilCit

2-klór-dAMP
araCMP

A Cladribin a hajas sejtés leukémia gyógyszeré

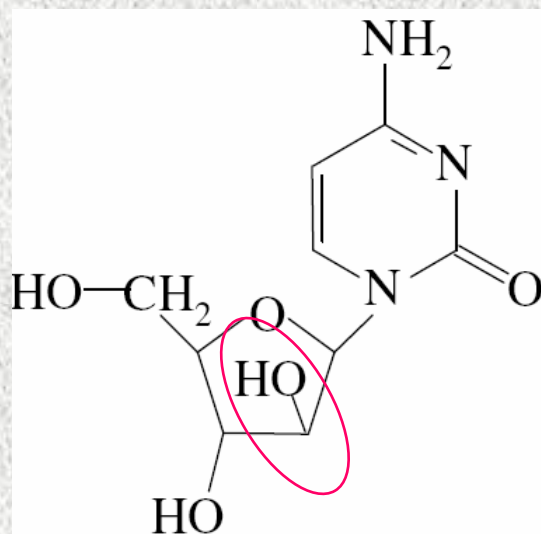


2-klór-2'-dezoxiadenozin
(CdA, Cladribine®)

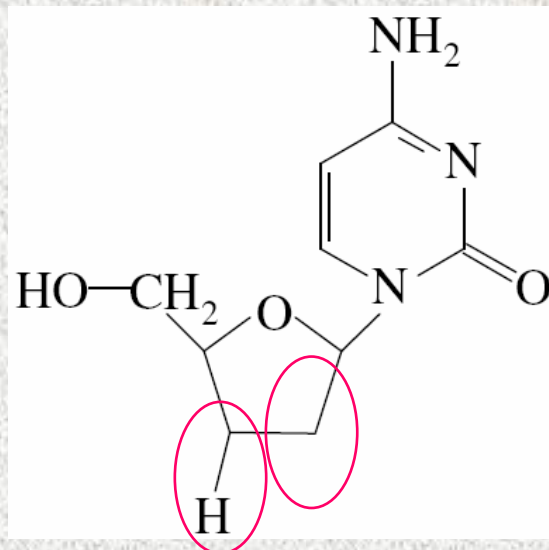
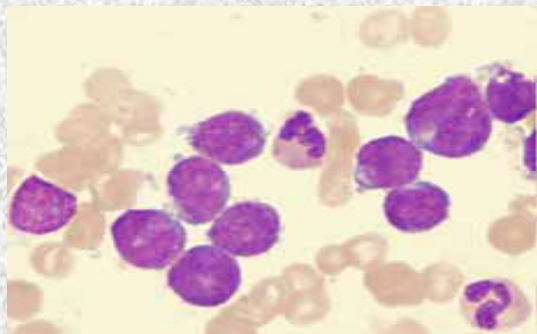


hajas sejtés leukémia (HCL)

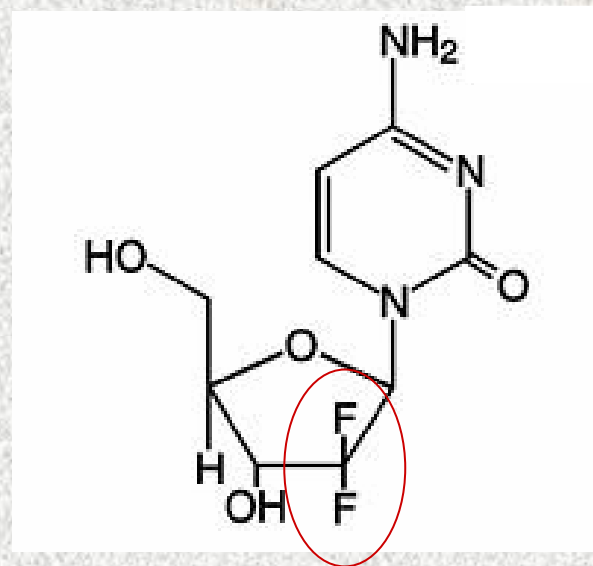
Módosított cukrokat tartalmazó pirimidin-analógok



arabinozil-citozin
(araC; AML kezelésére)

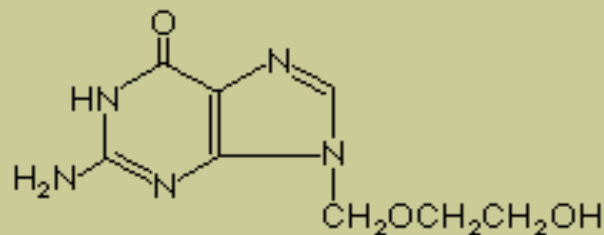


2', 3'-dideoxi-citidin



**2'-deoxi-2', 2'-
-difluorcitidin**
(dFdC, Gemcitabine)

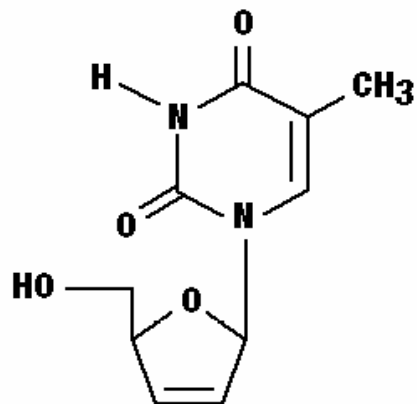
Antivirális nukleozid-analógok



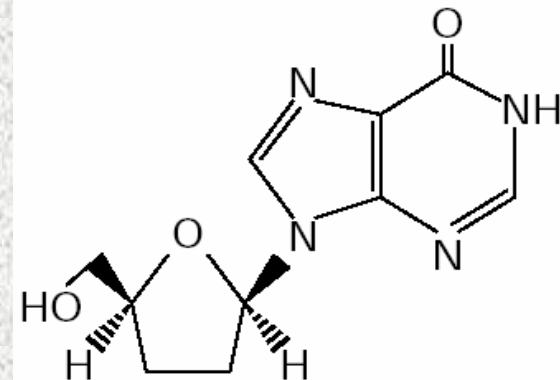
C₈H₁₁N₅O₃

Acyclovir

9-hidroxiethoxi-
metil-guanin,
egy aciklusos nukleozid



Stavudine



Didanosine

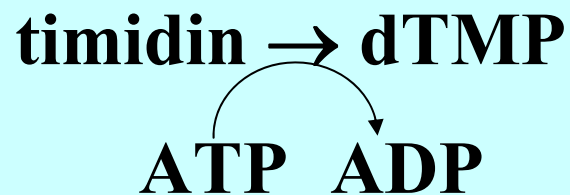
*A virális DNS (RNS)-szintézis gátlószerei
(herpeszvírusok, HIV: retrovirális reverz transzkriptáz gátlása)*

Dezoxinukleozidok “mentő” reakciói

Timidin kináz (dTK)

⇒ S-fázis függő enzim

⇒ Szűk szubsztrát specifitás



Herpes Simplex Vírus (HSV) dTK: széles szubsztrát specifitás

Pl. aciklovír, ganciklovír (dezoxinukleozid analógok)

HSV-dTK tudja csak aktiválni, humán-dTK nem



HSV-dTK tartalmú sejtek elpusztulnak

Felhasználás:

Herpes vírus elleni gyógyszerek (Aciklovír)

Öngyilkos génterápia (Ganciklovír, AIDS)

Nukleotid anyagcsere Összefoglalás 1.

	<i>„de novo” szintézis</i> <u>purin</u>	<i>szintézis</i> <u>pirimidin</u>
„szabad” bázis	nincs	van (orotsav)
PRPP alloszterikus aktivátor	igen	igen
C ₁ -THF-donor	igen	nem (kiv. timidin!)
Asp szerepe	N-donor	beépül a gyűrűbe
aminocsoportok eredete	Asp, Gln	Gln
a gyűrű atomjainak eredete	Gly, Asp, Gln, C ₁ -THF, CO ₂	Asp CO ₂ , Gln

Nukleotid anyagcsere Összefoglalás 2.

„salvage” (mentő) útvonal

	<u>purin</u>	<u>pirimidin</u>
főleg bázisok mentése	igen	nem
főleg nukleozidok mentése	nem	igen
Ko-szubsztrát- szükséglet	PRPP	ATP

Nukleotid anyagcsere Összefoglalás 3.

Lebontás

	<u>purin</u>	<u>pirimidin</u>
teljes gyűrű kiválasztása	igen	nem
dezaminálás	igen	igen
betegségek	hiperuricemia SCID	orotsavas aciduria