

TEK KARBON METABOLİZMASI

Editör
Fatih Özçelik

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçla kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-605-258-688-4	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Tek Karbon Metabolizması	25465
Editör	Baskı ve Cilt
Fatih Özçelik	Sonçağ Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin Dilmen	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.805

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

TEK KARBON METABOLİZMASI

Kitap Hakkında

Sayın Doç. Dr. Fatih Özçelik'in editörü olduğu ve sayın Doç. Dr. Fatih Özçelik, Dr. Öğr. Üyesi Halime Hanım Pençe, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zahit Çıracı'nın hazırlamış olduğu "Tek Karbon Metabolizması" başlıklı çalışmayı inceledim. Kitabın son derece titiz hazırlandığı, yoğun bir bilgi ve emeğin mahsulü olduğu anlaşılmaktadır. Tüm bilgiler yeni bilimsel gelişmeler ışığında sunulmuş, tek karbon metabolizması ile ilgili ihtiyaç duyulacak en ince detaya kadar kaleme alınmıştır. Konunun anlaşılması için hazırlanan şekiller metnin anlaşılmasını kolaylaştırdığı gibi yazıya zenginlik katmıştır. Kitap karmaşık mekanizmaları içinde barındıran biyokimyasal metilasyonlar ve tek karbon metabolizmasının anlaşılmasındaki eksikliğin tamamlanması konusunda önemli bir görevi yerine getirmiş olacaktır. Bu bağlamda bu kitap gerek doktora ve uzmanlık öğrencisi gerekse uzmanlar için yararlı bir kaynak olacaktır.

Kitabın öncelikle biyokimya camiasına ve tüm sağlık camiasına faydalı olması dileğiyle emeği geçen her üç öğretim üyesi yazar arkadaşlarımı kutlar, çabalarının ve başarılarının devamını dilerim.

Prof. Dr. Muhittin A. Serdar
Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Öğretim Üyesi



TEK KARBON METABOLİZMASI

BİRİNCİ BASKININ ÖN SÖZÜ

Vücut fonksiyonlarımızın sürdürülmesinde hayati role sahip olan ve bilim camiasında tek karbon metabolizması olarak isimlendirilen metilasyonlar, DNA sentezi de dâhil olmak üzere birçok biyolojik reaksiyonların gerçekleşmesi ve sürdürülmesi için alternatifi olmayan reaksiyonlardır. Bu metilasyon reaksiyonlarında görev alan metil ve metil türevi grupların transferinin gerçekleştiği reaksiyonlar, oldukça karmaşıktır. Ancak bu karmaşıklığın anlaşılması bu mikro yaşamda cereyan eden olayların çözümlenmesine büyük katkı sağlayacaktır. Neredeyse her hücrede her an sürekli gerçekleşen tek karbon metabolizması, vücudumuzdaki reaksiyonların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu mikro dünyada gerçekleşen hadiseler aslında makro dünyamızın esas kaynağını oluşturmaktadır. Bu yüzden ne kadar karmaşık olsa da bu mikro dünyayı anlamak biz bilim insanlarının asli görevidir.

Öğrenilen her bilgi, edinilen her deneyim aslında bilim camiasına bırakacağımız en değerli mirasımızdır. Bu mirası siz değerli arkadaşarımla, bilim dünyasının yeni üyeleriyle paylaşmak benim için büyük bir haz ve mutluluk kaynağıdır.

Kitabın, tek karbon metabolizması ve metilasyon reaksiyonları konusunda bilgi açlığını gidereceğini umut ediyorum. Tüm çabalara rağmen kitabımızda bazı eksiklikler ve hatalar olabilir. Bize düşecek görev bu eksiklik ve hataları kısmet olursa yeni basımlarda düzeltmek ve geliştirmek olacaktır. Bu kapsamda meslektaşlarımla yapacağı her türlü eleştiri ve öneriyi memnuniyetle karşılayacağımı bildirmek isterim.

Kitabın hazırlanmasında emeği geçen sayın Dr. Öğr. Üyesi Halime Hanım Pençe ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Zahit ıracı'ya, yapıcı ve öğretici eleştirilerini bizden esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Muhittin A. Serdar'a en samimi duygularımla teşekkür ederim.

Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I

Tek Karbon Metabolizmasına Giriş ve Kansere İlişkisi.....	1
<i>Fatih ÖZÇELİK</i>	

BÖLÜM II

Folatın Tek Karbon Metabolizmasındaki Rolü.....	5
<i>Fatih ÖZÇELİK</i>	

BÖLÜM III

Kofaktör Olarak B12 Ve B6 Vitaminlerinin Tek Karbon Metabolizmasındaki Görevi.....	29
<i>Halime Hanım PENÇE</i>	

BÖLÜM IV

Metil Donörü Olarak S-Adenozil Metiyoninin Rolü.....	39
<i>Fatih ÖZÇELİK</i>	
<i>Halime Hanım PENÇE</i>	

BÖLÜM V

Tek Karbon Metabolizmasının Anlaşılmasında Kullanılan Laboratuvar Yöntemleri.....	51
<i>Mehmet Zahit ÇIRACI</i>	

KAYNAKÇA

- Alice C Newman, Oliver D K Maddocks. One-carbon metabolism in cancer. *Br J Cancer*. 2017; 116(12):1499-504.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao et al. Asymetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
- Cao H, Gao M, Zhou H1, Skolnick J. The crystal structure of a tetrahydrofolate-bound dihydrofolate reductase reveals the origin of slow product release. *Commun Biol*. 2018 Dec 12;1:226. doi: 10.1038/s42003-018-0236-y. eCollection 2018.
- Carreras CW, Santi DV. The catalytic mechanism and structure of thymidylate synthase. *Annu. Rev. Biochem*. 1995;64:721-62.
- Clarke R, Bennett DA, Parish S, Verhoef P, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med*. 2012;9(2):e1001177.
- Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2032-2037.
- Dean L. Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. In: Victoria Pratt, Howard McLeod, Wendy Rubinstein, Laura Dean, Brandi Kattman. *Medical Genetics Summaries*. Created: March 8, 2012; Last Update: October 27, 2016.
- Di Pietro E, Sirois J, Tremblay ML, MacKenzie RE. Mitochondrial NAD-Dependent Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase-Methylenetetrahydrofolate Cyclohydrolase Is Essential for Embryonic Development. *Mol Cell Biol*. 2002;22(12):4158-66. doi: 10.1128/MCB.22.12.4158-4166.2002
- Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med*. 1948 Jun 3; 238(23):787-93.
- Gregory S. Ducker, Joshua D. Rabinowitz. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2017;25(1):27-42.
- Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, et al. Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia (> or = 40 micromol/liter). The Hordaland Homocysteine Study. *J Clin Invest*. 1996;98(9):2174-83.

- Hickey SE, Curry CJ, Toriello HV. ACMG Practice Guideline: lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genet Med.* 2013;15(2):153–6.
- Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, Sofat R, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials. *Lancet.* 2011;378(9791):584–94.
- Jing Zhang, Yujun George Zheng. SAM/SAH Analogs as Versatile Tools for SAM-Dependent Methyltransferases. *ACS Chem Biol.* 2016;11(3):583–97.
- Kastanos EK, Woldman YY, Appling DR. Role of mitochondrial and cytoplasmic serine hydroxymethyltransferase isozymes in de novo purine synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 1997;36:14956–64.
- KEGG. One carbon pool by folate - Reference pathway. (https://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?map=map00670&show_description=show) Erişim tarihi: 10/10/2019.
- Locasale JW. Serine, glycine and one-carbon units: cancer metabolism in full circle. *Nat. Rev. Cancer.* 2013 Aug;13(8):572–83.
- MacKenzie RE. Biogenesis and interconversion of substituted folates. In: R. L. Blakley and S. J. Benkovic (ed.), *Folates and pterins: chemistry and biochemistry of folates*, vol. 1. John Wiley & Sons, New York, NY, p. 255–306, 1984.
- Marge A. Brewster. Vitamins. In: Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, editors. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, (3rd edition), Mosby Hardcover, St. Louis, Missouri. pp. 779–784, 1996.
- Mason JB. Biomarkers of nutrient exposure and status in one-carbon (methyl) metabolism. *J Nutr.* 2003;133 Suppl 3(3):941S–947S.
- McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. *Physiol Rev.* 1989; 69(4):1170–98.
- Mejia NR, MacKenzie RE. NAD-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase is expressed by immortal cells. *J. Biol. Chem.* 1985;260:14616–20.
- Mejia NR, MacKenzie RE. NAD-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase in transformed cells is a mitochondrial enzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988;155:1–6.

- Mejia NR, Rios-Orlandi EM, MacKenzie RE. NAD-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-methenyltetrahydrofolate cyclohydrolase from ascites tumor cells. *J. Biol. Chem.* 1986;261:9509-13.
- Osborn MJ, Freeman M, Huennekens FM. Inhibition of dihydrofolic reductase by aminopterin and amethopterin. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958;97(2):429-31.
- Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology. *Cells.* 2018; 7(7): 84. doi: 10.3390/cells7070084
- Pasternack LB, Laude DA, Appling DR. ¹³C NMR analysis of intercompartmental flow of one-carbon units into cholines and purines in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 1994;33:74-82.
- Pelletier JN, MacKenzie RE. Binding and interconversion of tetrahydrofolates at a single site in the bifunctional methylenetetrahydrofolate dehydrogenase/cyclohydrolase. *Biochemistry* 1995;34:12673-80.
- Per Magne Ueland, Øivind Midttun, Amrei Windelberg, Asbjørn Svardal, Rita Skalevik, Steinar Hustad. Quantitative profiling of folate and one-carbon metabolism in large-scale epidemiological studies by mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(12):1737-45.
- Peri KG, MacKenzie RE. Transcriptional regulation of the murine NADP-dependent methylenetetrahydrofolate dehydrogenase-cyclohydrolase-synthetase. *FEBS Lett.* 1991;294:113-5.
- Piper MD, Hong SP, Ball GE, Dawes IW. Regulation of the balance of one-carbon metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 2000;275:30987-95.
- Rébeillé F, Ravanel S, Marquet A, Mendel RR, Smith AG, Warren MJ. Roles of vitamins B5, B8, B9, B12 and molybdenum cofactor at cellular and organismal levels. *Nat Prod Rep* 2007;24(5):949-62.
- Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol.* 2006;5(11):949-60.
- Shannon KW, Rabinowitz JC. Purification and characterization of mitochondrial isozyme of C1-tetrahydrofolate synthase from *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.* 1986;261:12266-71.
- Shiran A, Remer E, Asmer I, Karkabi B, et al. Association of Vitamin B12 Deficiency with Homozygosity of the TT MTHFR C677T Genotype, Hyperhomocysteinemia, and Endothelial Cell Dysfunction. *Isr Med Assoc J.* 2015;17(5):288-92.
- Stover PJ. One-carbon metabolism-genome interactions in folate-associated pathologies. *J. Nutr.* 2009;139(12):2402-5.

- Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Rev* 2004;62:S3–12;discussion:S3.
- Swanson DA, Liu ML, Baker PJ, Garrett L, Stitzel M, Wu J, Harris M, Bannerjee R, Shane B, Brody LC. Targeted disruption of the methionine synthase gene in mice. *Mol. Cell. Biol.* 2001;21:1058-65.
- Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 28:997-1000.
- van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *American journal of human genetics.* 1998;62(5):1044-51.
- Vickers TJ, Murta SM, Mandell MA, Beverley SM. The enzymes of the 10-formyl-tetrahydrofolate synthetic pathway are found exclusively in the cytosol of the trypanosomatid parasite *Leishmania major*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 2009;166(2):142-52.
- Wanby P, Brattstrom L, Brudin L, Hultberg B, Teerlink T. Asymmetric dimethylarginine and total homocysteine in plasma after oral methionine loading. *Scand J Clin Lab Invest.* 2003; 63(5):347-53.
- West MG, Horne DW, Appling DR. Metabolic role of cytoplasmic isozymes of 5,10-methylenetetrahydrofolate dehydrogenase in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochemistry* 1996;35:3122-32.