

Beide Enzyme können gehemmt werden und führen dann zu einer **Inhibierung der Synthese von dTMP** (s. Abb. 9, S. 6):

- Die Thymidylat-Synthase wird durch **Fluoruracil** (= 5FU) gehemmt und
- die Dihydrofolat-Reduktase durch **Aminopterin** und **Methotrexat** (= MTX).

Übrigens...

Bei Tumorerkrankungen – z.B. sich schnell ausbreitenden akuten Leukämien – kann man versuchen, durch Chemotherapien eine Heilung zu erreichen. Diese Tumorzellen teilen sich sehr schnell = verdoppeln ihre DNA sehr schnell. Werden Chemotherapeutika wie **Fluoruracil**, **Aminopterin** oder **Methotrexat** gegeben, die die Herstellung des Nucleotids **dTMP** inhibieren und somit die Zellteilung verlangsamen, gibt dies dem menschlichen Immunsystem die Chance, gegen die Tumorzellen anzukämpfen.

Exkurs Folsäure

Das Vitamin Folsäure ist aufgebaut aus einem Pteridinring, p-Aminobenzoensäure und einem Glutamatrest. Der menschliche Körper kann den Pteridinring nicht synthetisieren und muss daher Folsäure aus pflanzlicher Nahrung oder von Darmbakterien produziert aufnehmen. Tetrahydrofolat ist die aktive Form der Folsäure und wird im menschlichen Körper als Kohlenstoff-Donator bei einer Vielzahl von Reaktionen verwendet. Einige Reaktionen werden immer wieder im Physikum gefragt und sind daher hier aufgelistet:



Tetrahydrofolat

- liefert die Methylgruppe von Thymin im dTMP bei der Pyrimidinbasen-Synthese,
- liefert die Kohlenstoffatome C₂ und C₈ für die Purinbasen-Synthese,
- liefert eine Formylgruppe für N-Formyl-Methionin,
- sorgt für die Methylierung von Homocystein zu Methionin,
- sorgt für die Methylierung von Glycin zu Serin,
- ist notwendig für den Abbau von Histidin.

Der Folsäure-Stoffwechsel kann gehemmt werden, indem die Dihydrofolat-Reduktase durch **Aminopterin** und **Methotrexat** blockiert wird, oder **5-Fluoruracil** die Thymidylat-Synthase hemmt und somit dUMP nicht zu dTMP umgewandelt werden kann. Das ist ein Mechanismus, der vorne schon für die Synthese der Pyrimidinbasen beschrieben wurde (s. Abb. 9, S. 6). Es kann aber auch die Synthese der Folsäure in den Darmbakterien gehemmt werden, indem das Antibiotikum **Sulfonamid** verabreicht wird.

Übrigens...

- Ein Mangel an Folsäure kann zu **Anämie** und **Immunschwächen** führen.
- Ein Folsäuremangel in der Schwangerschaft kann **Neuralrohrdefekte** des Kindes nach sich ziehen.

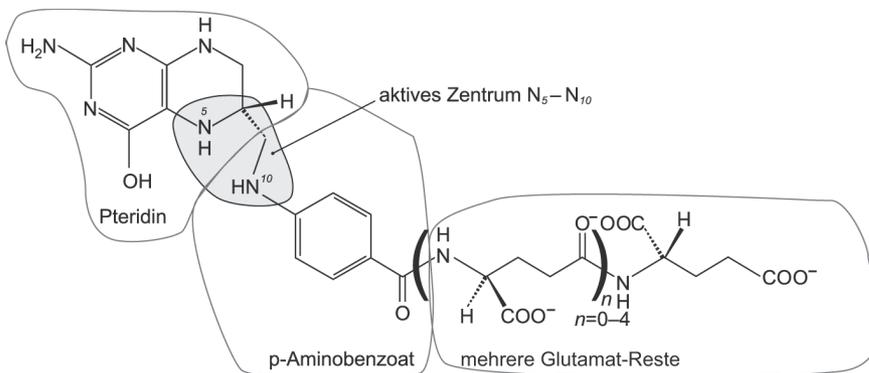


Abb. 10: Struktur Tetrahydrofolsäure