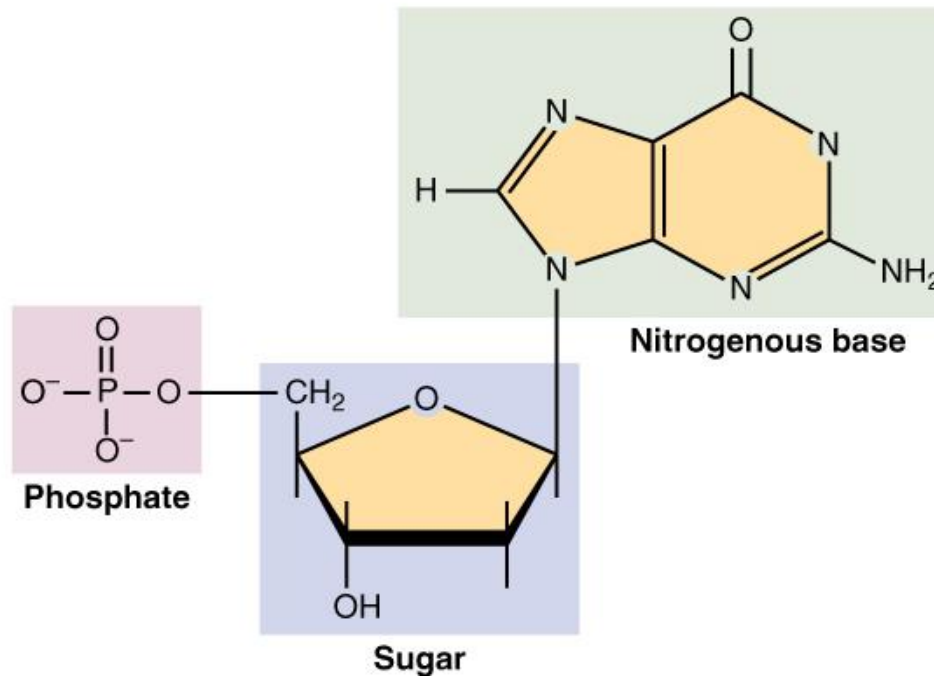


Nukleotidnedbrytning



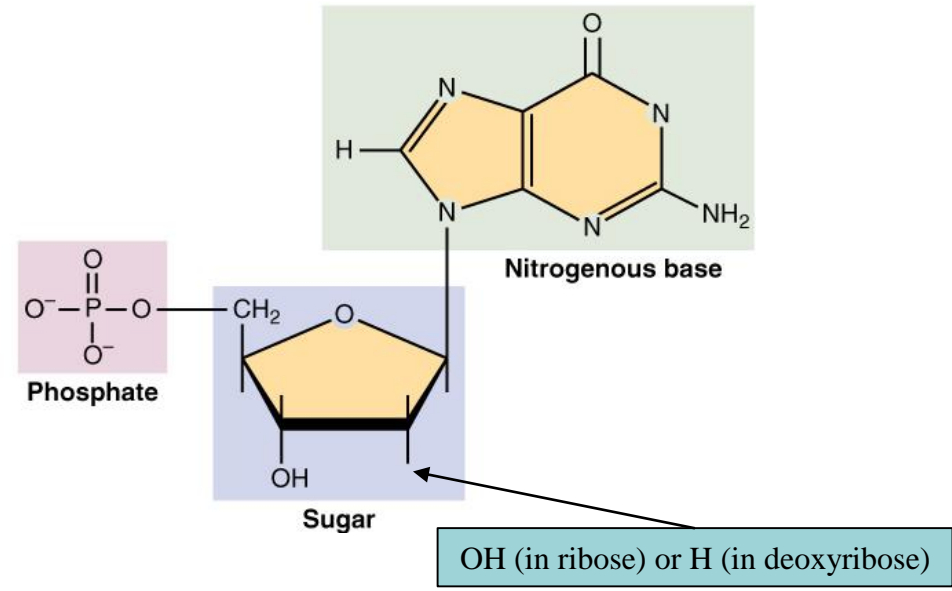
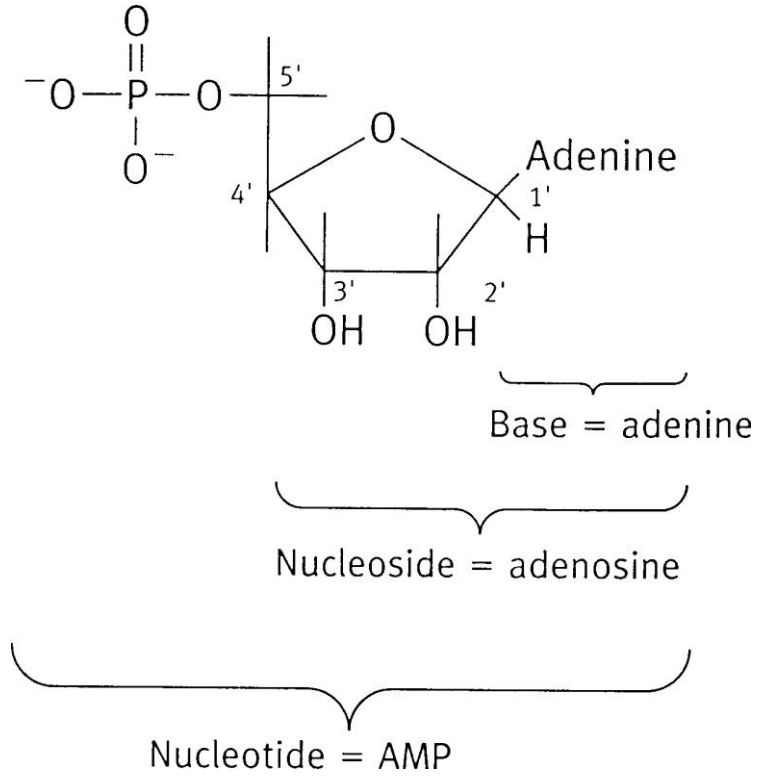
LPG001

Martin Lidell

Lecture outline

- ❑ Nucleotides – short repetition of structural parts
- ❑ Functions of nucleotides
- ❑ Degradation of nucleic acids from food sources
- ❑ Degradation of purine nucleotides
- ❑ Degradation of pyrimidine nucleotides
- ❑ Two diseases related to purine nucleotides
 - Gout – a very common disease
 - Adenosine deaminase deficiency – a very rare disease

What is a nucleotide?



- Nucleotide = Phosphate(s) + Pentose + Nitrogenous base
- Nucleoside = Pentose + Nitrogenous base

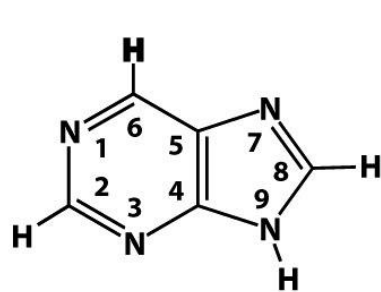
Adenosine monophosphate

The nitrogenous bases

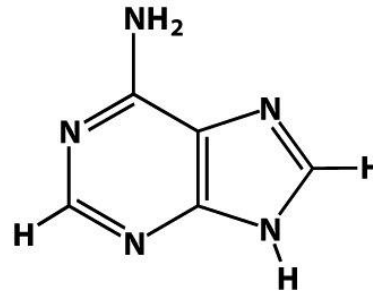
– *purines and pyrimidines*

Five bases

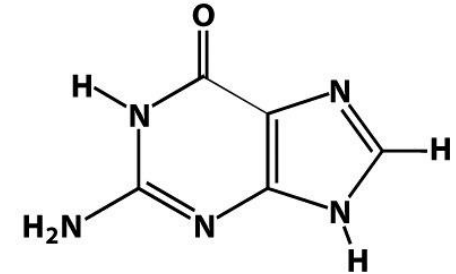
PURINES



Purine



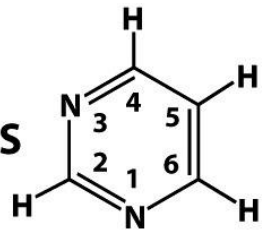
Adenine



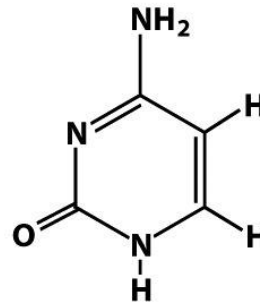
Guanine

Two rings; two purines

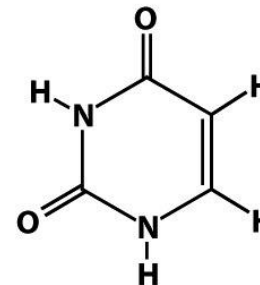
PYRIMIDINES



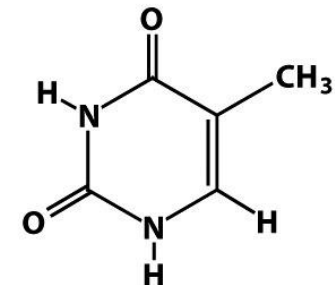
Pyrimidine



Cytosine



Uracil
(in RNA)



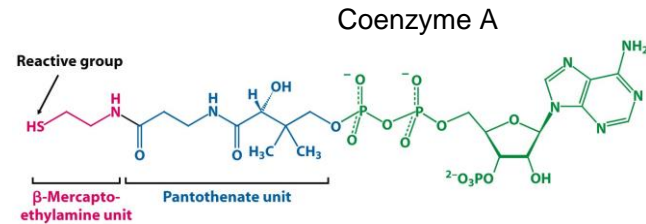
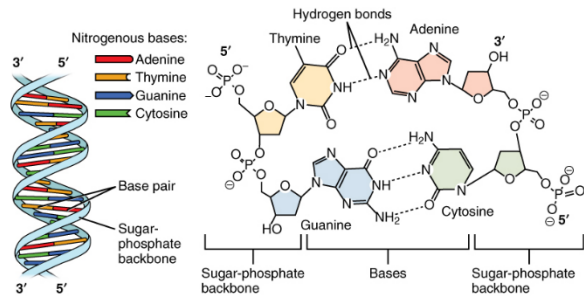
Thymine
(in DNA)

Figure 4-4
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Three pyrimidines; pyramide from above; CUT

Functions of nucleotides

– some examples

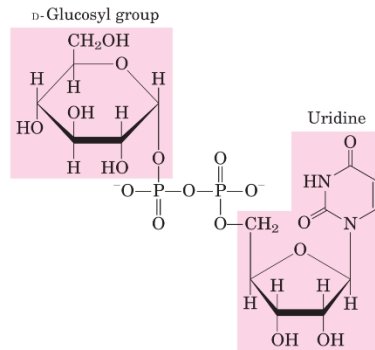


★ Building blocks for DNA and RNA
(store and translate genetic information)

★ Building blocks for important biomolecules

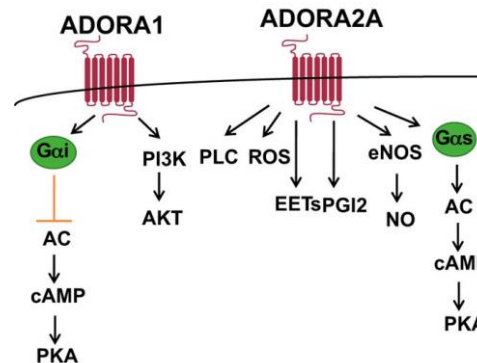
★ "Activators" of biomolecules
used for biosynthesis

★ Signaling molecules
(both extra- and intracellular)

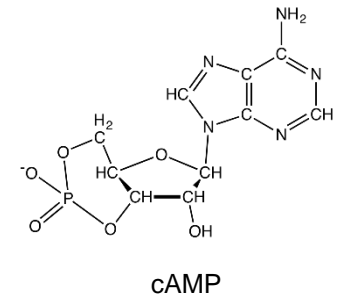


UDP-glucose
(a sugar nucleotide)

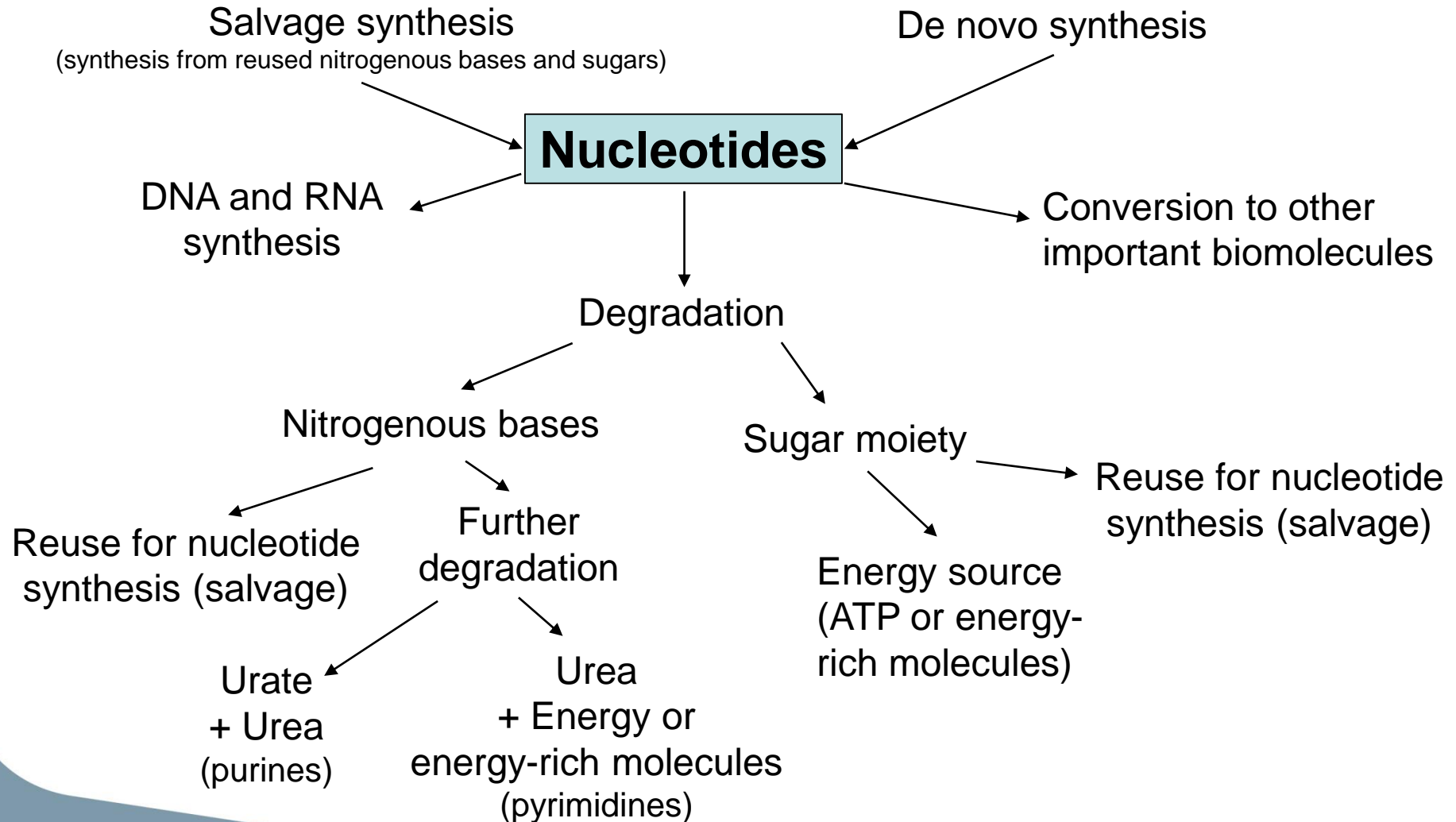
UDP-Glucose
(activated form of glucose; glucose donor in
glycogen synthesis)



Adenosine signaling
(a nucleoside)

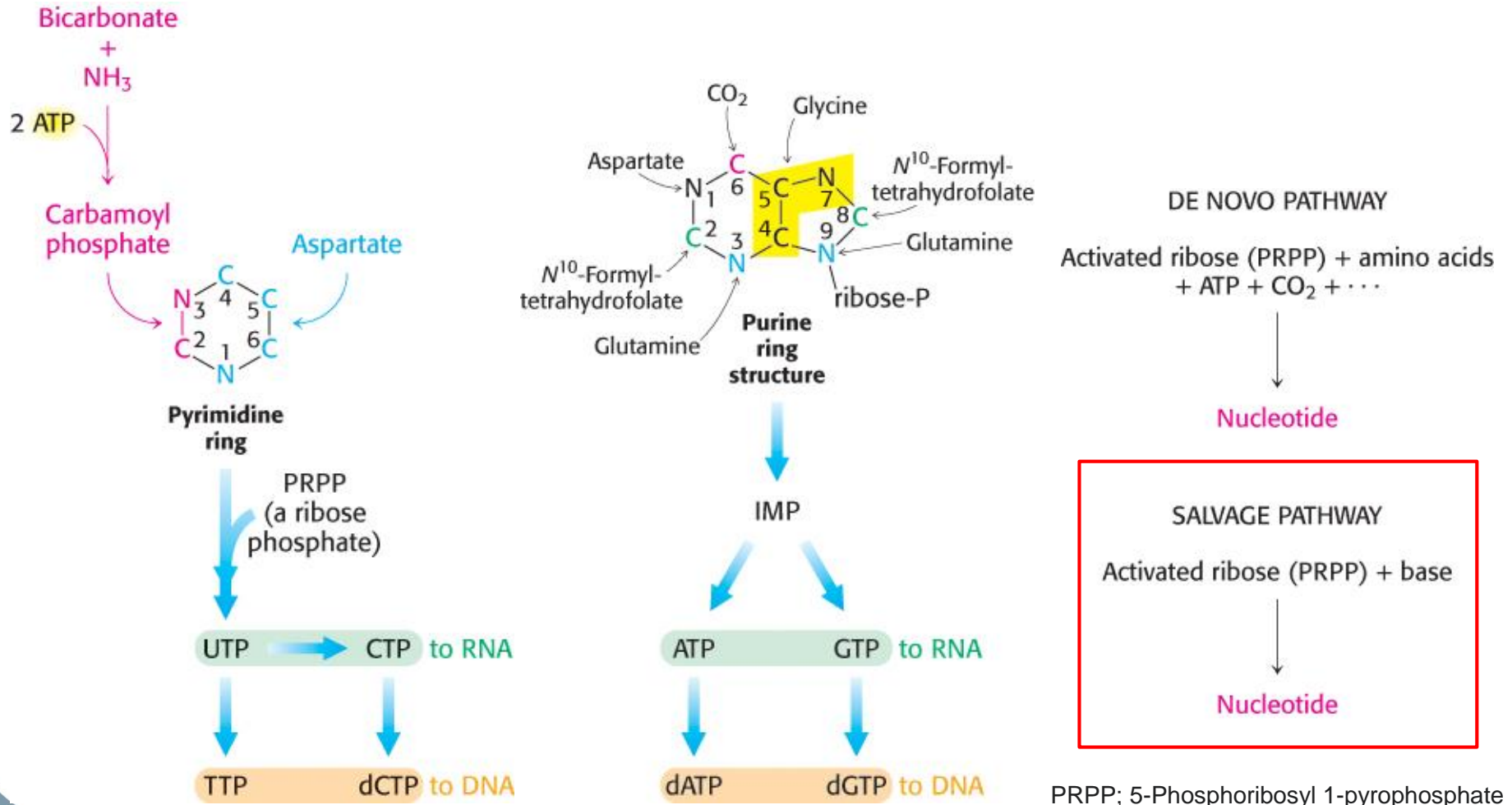


Overview of nucleotide metabolism



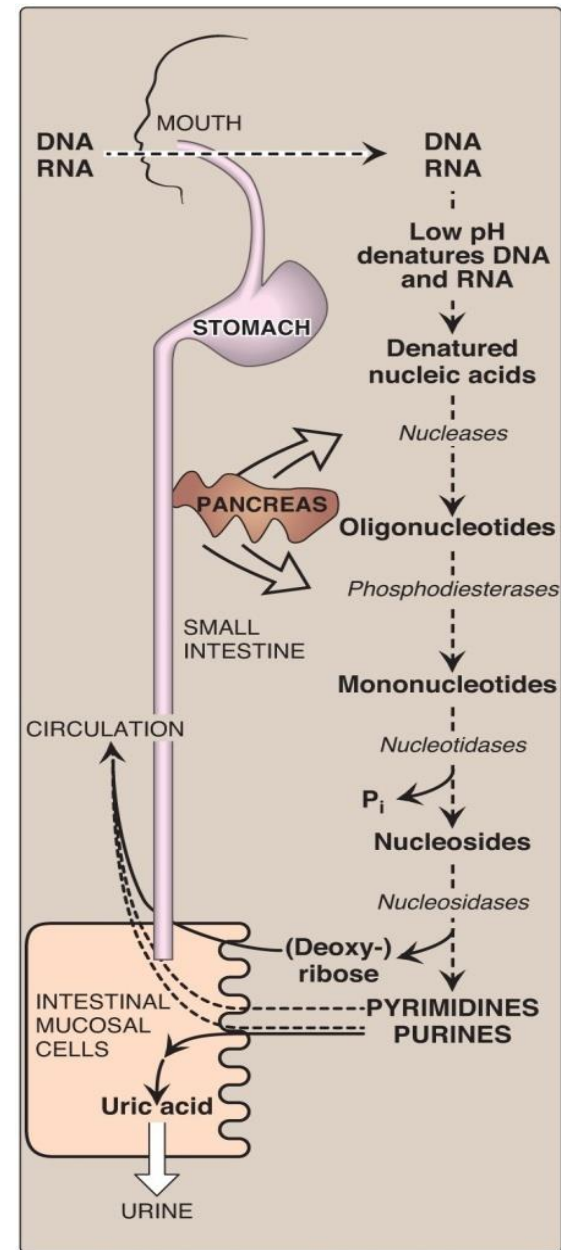
Expensive with de novo synthesis of nucleotides

– *the salvage pathway is cheaper*

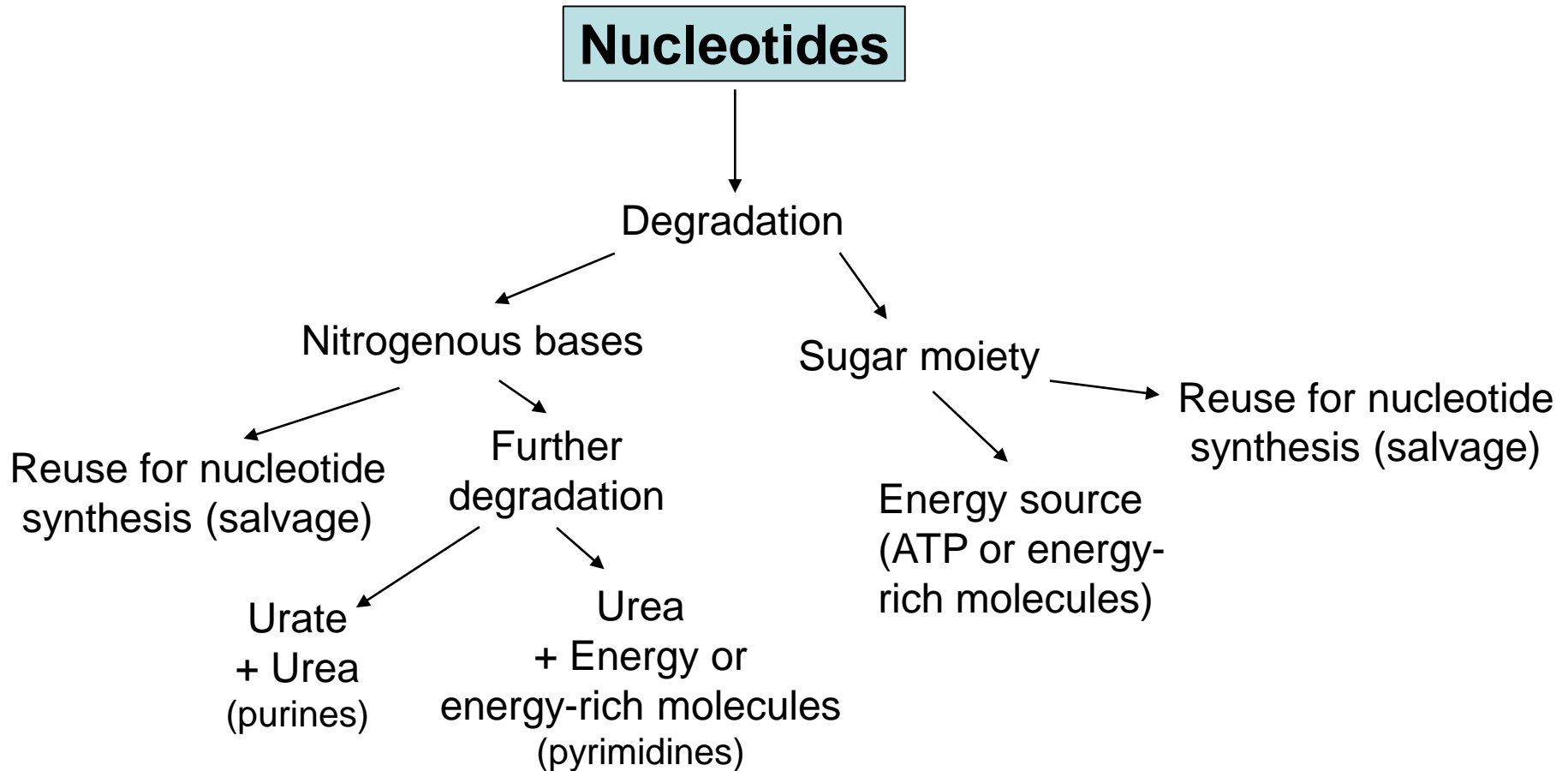


Degradation of nucleic acids from food sources

- ❑ Degradation of dietary nucleic acids occur in the small intestine
- ❑ Nucleases, secreted by the pancreas, hydrolyze RNA and DNA to oligonucleotides
- ❑ Oligonucleotides are further hydrolyzed by pancreatic phosphodiesterases, producing mononucleotides
- ❑ In the intestinal mucosal cells (intestinal epithelial cells), nucleotidases remove the phosphate groups, releasing nucleosides that are further degraded to free bases and sugars by nucleosidases
- ❑ The liberated bases can potentially be used in salvage pathways for nucleotide synthesis (however, at least the purines appear to be degraded to a large extent already in the intestinal cells)



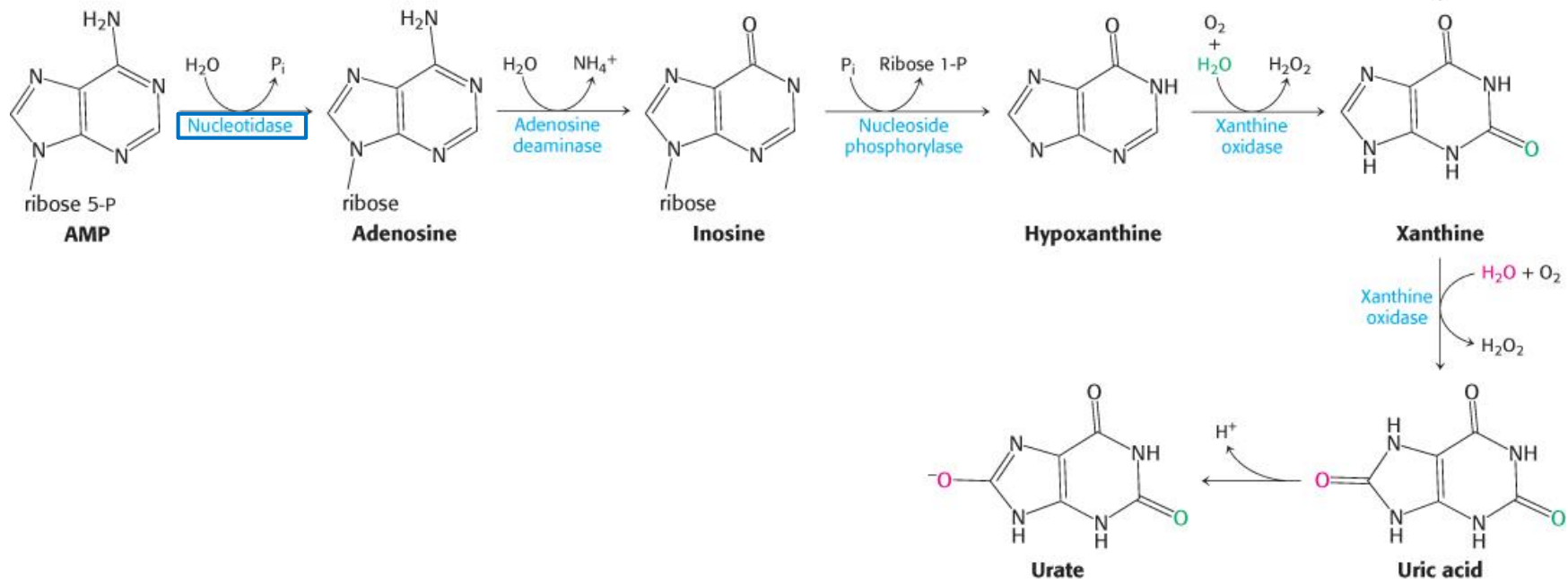
Nucleotide degradation pathways



Degradation of purine nucleotides

– formation of uric acid

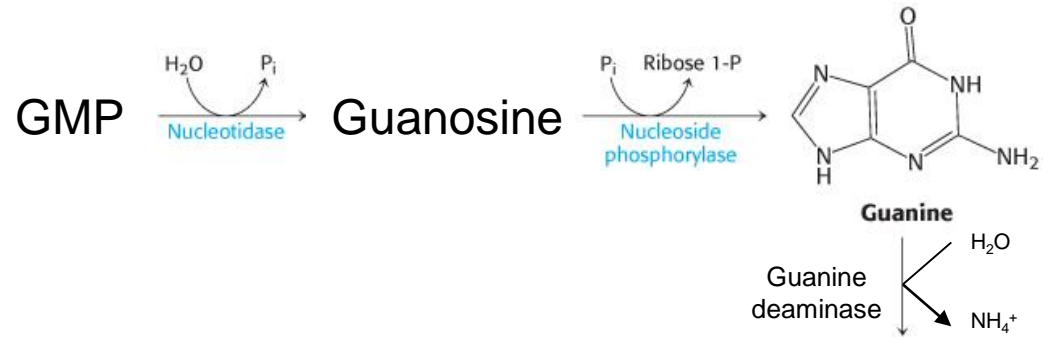
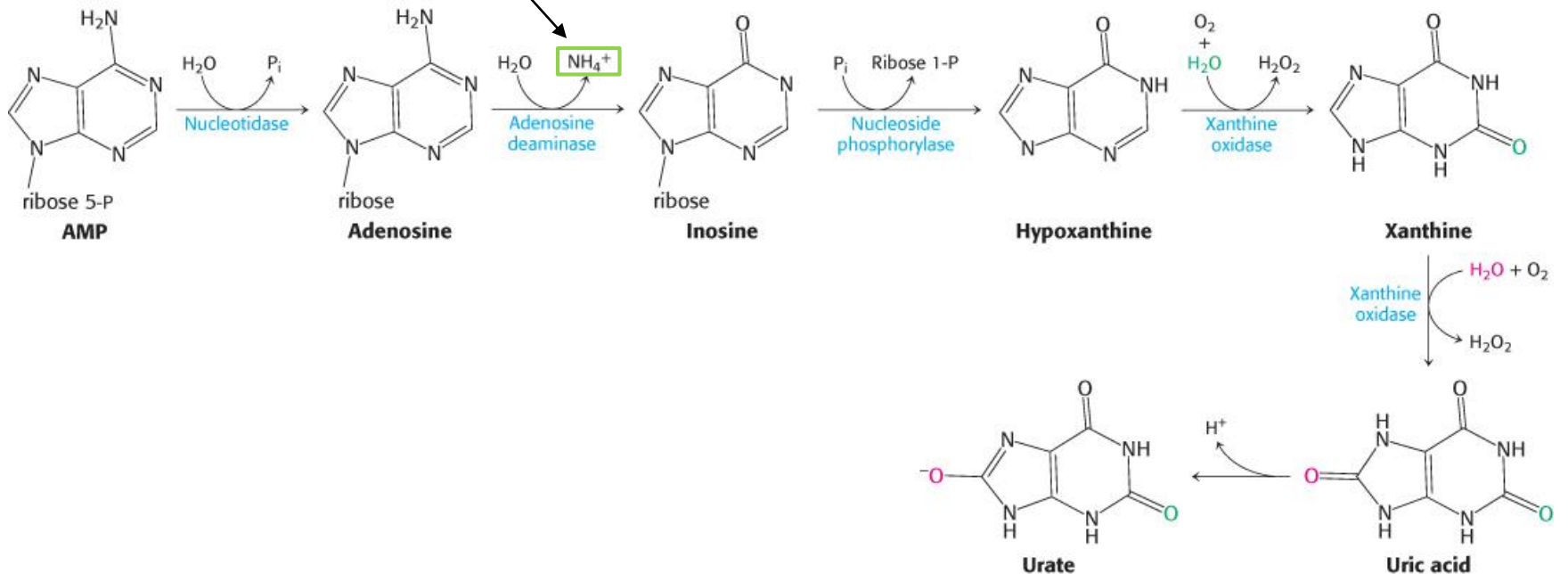
Nucleotidases converts the nucleotides into nucleosides



Adenosine deaminase an important enzyme in the degradation of adenosine

Adenosine is deaminated to inosine by adenosine deaminase

Toxic ammonia converted into urea in the liver

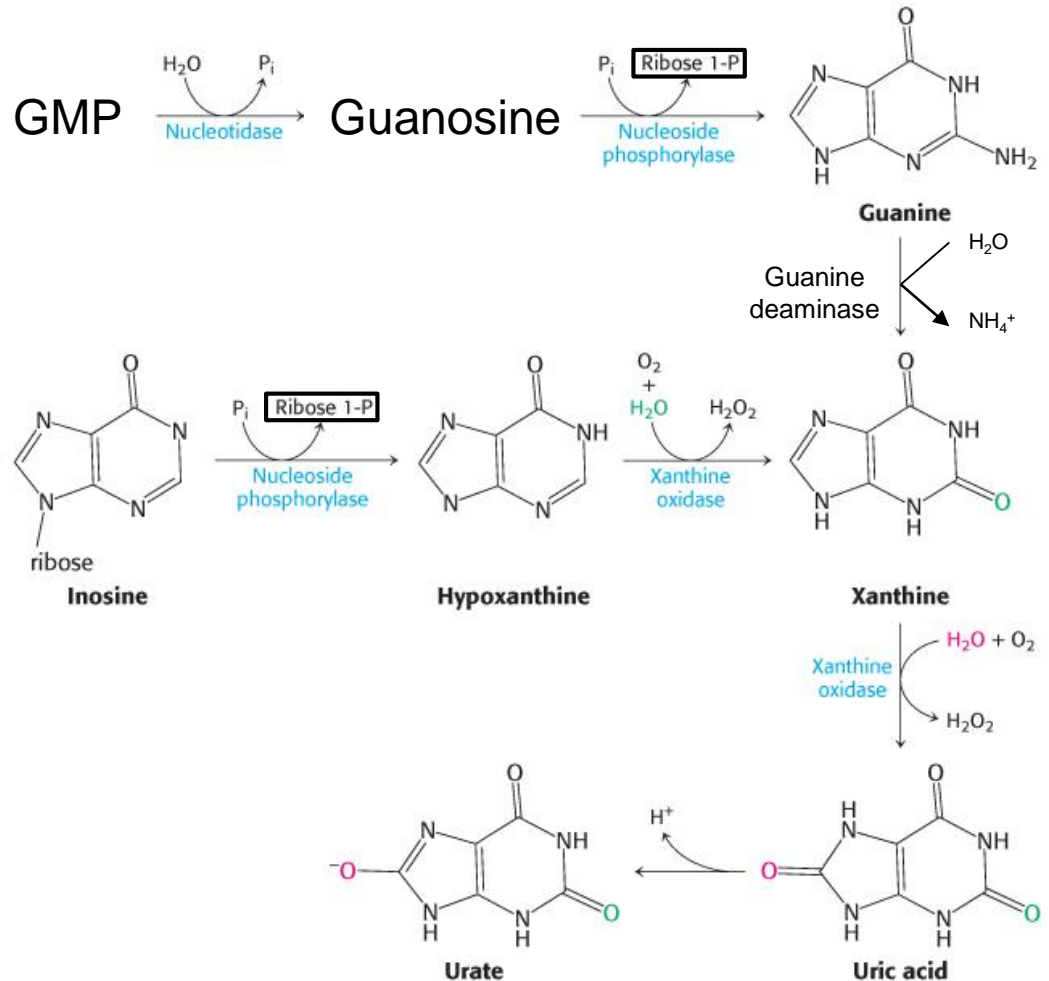


The sugar parts are removed by nucleoside phosphorylase

Options for sugar phosphates:

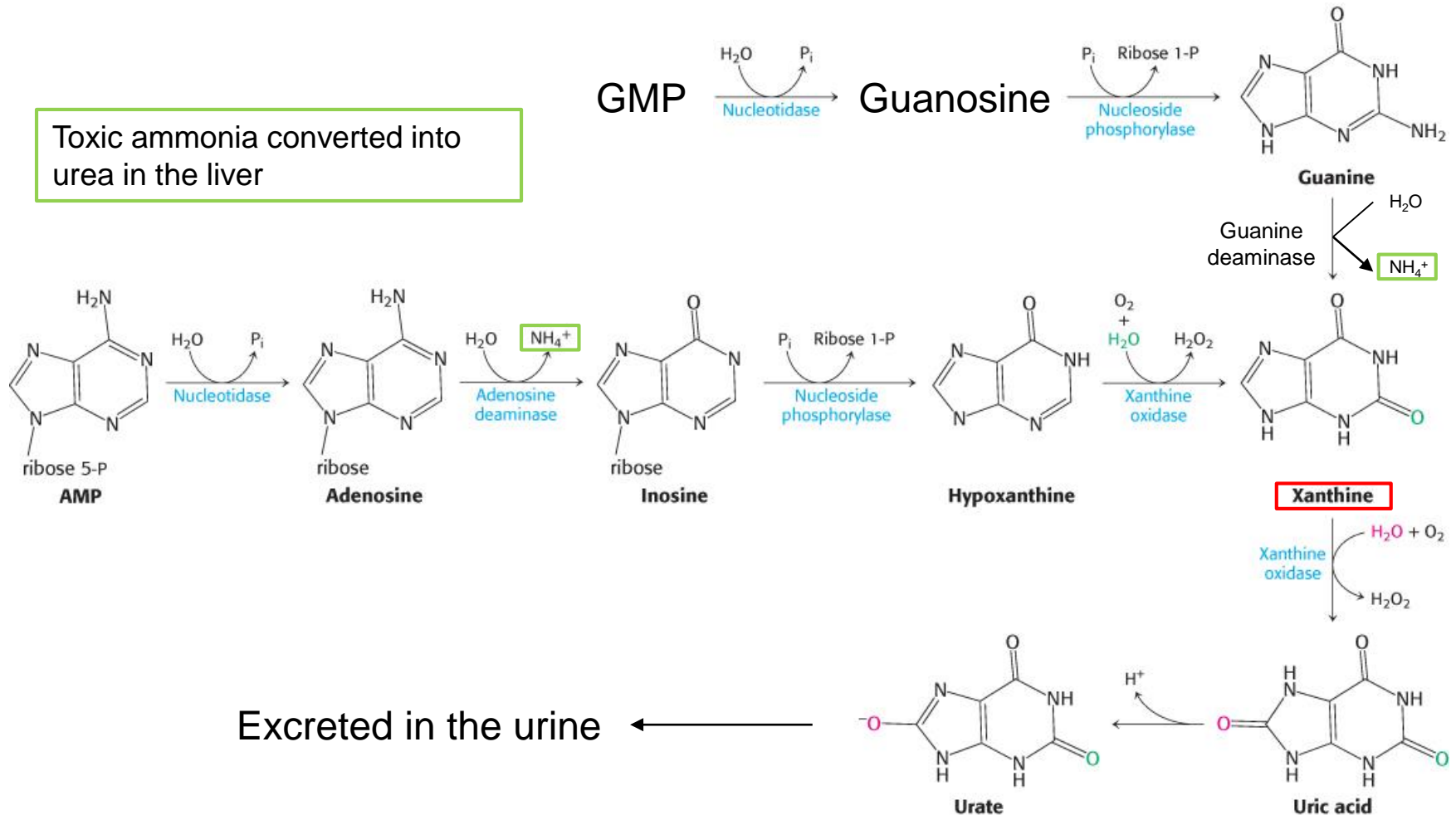
1. Reuse for nucleotide synthesis (convert to PRPP)

2. Use for energy production or generation of energy-containing molecules



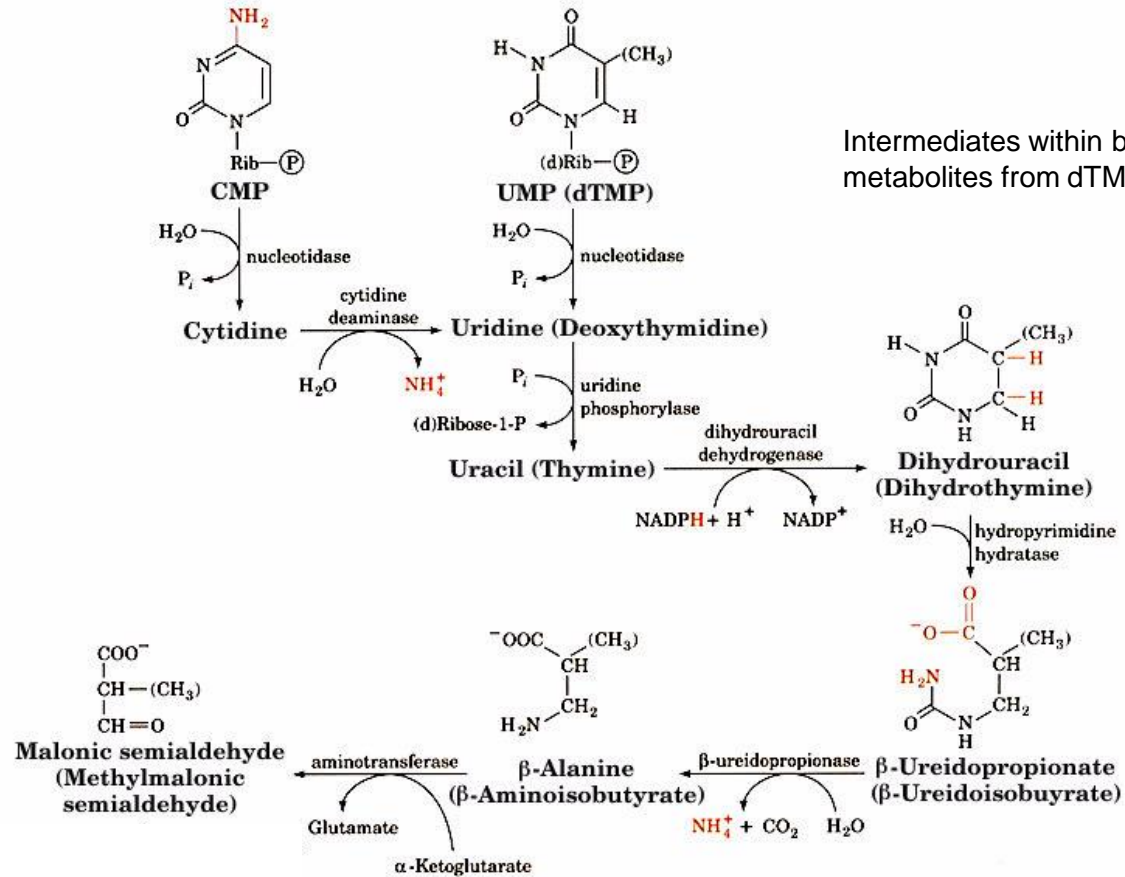
GMP and AMP degradation converge at the level of xanthine that is further metabolized to uric acid

Toxic ammonia converted into urea in the liver



Excreted in the urine

Degradation of pyrimidine nucleotides

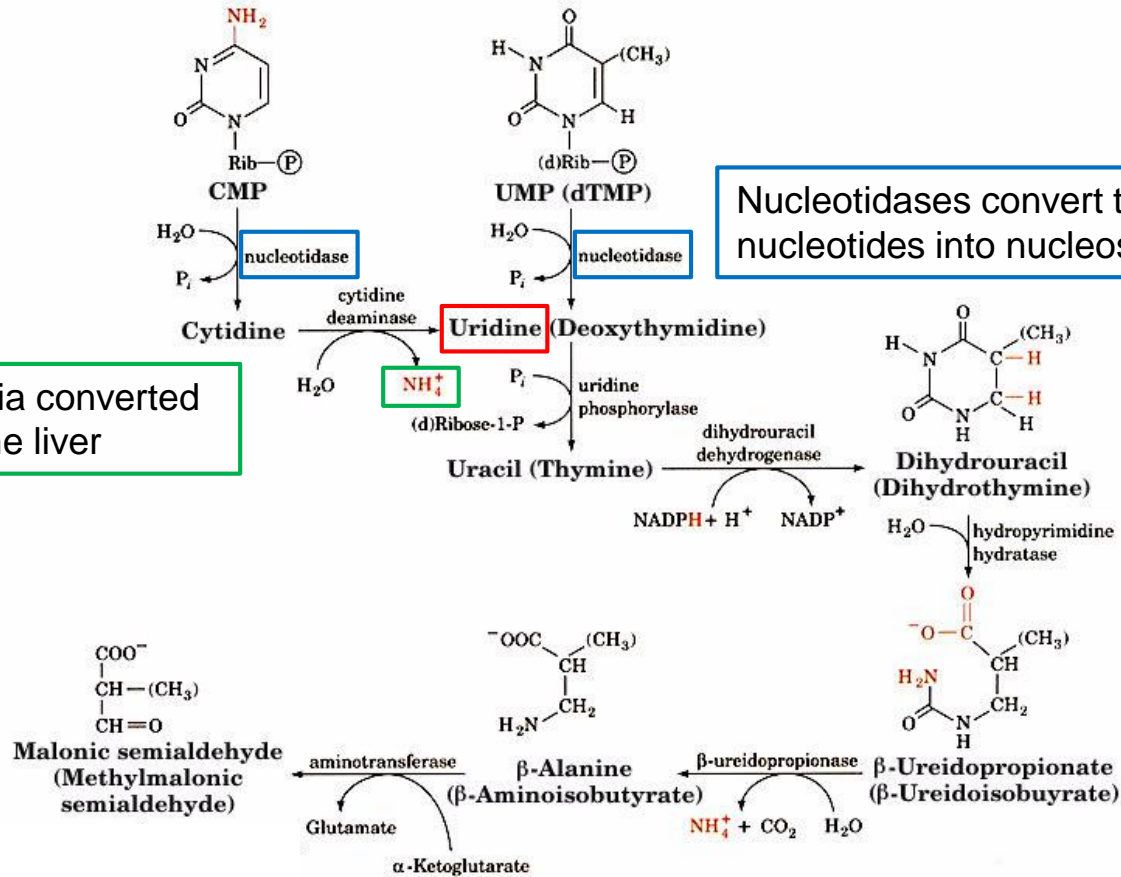


Intermediates within brackets refer to metabolites from dTMP degradation

CMP and UMP degradation converge at the level of uridine

Toxic ammonia converted into urea in the liver

Nucleotidases convert the nucleotides into nucleosides



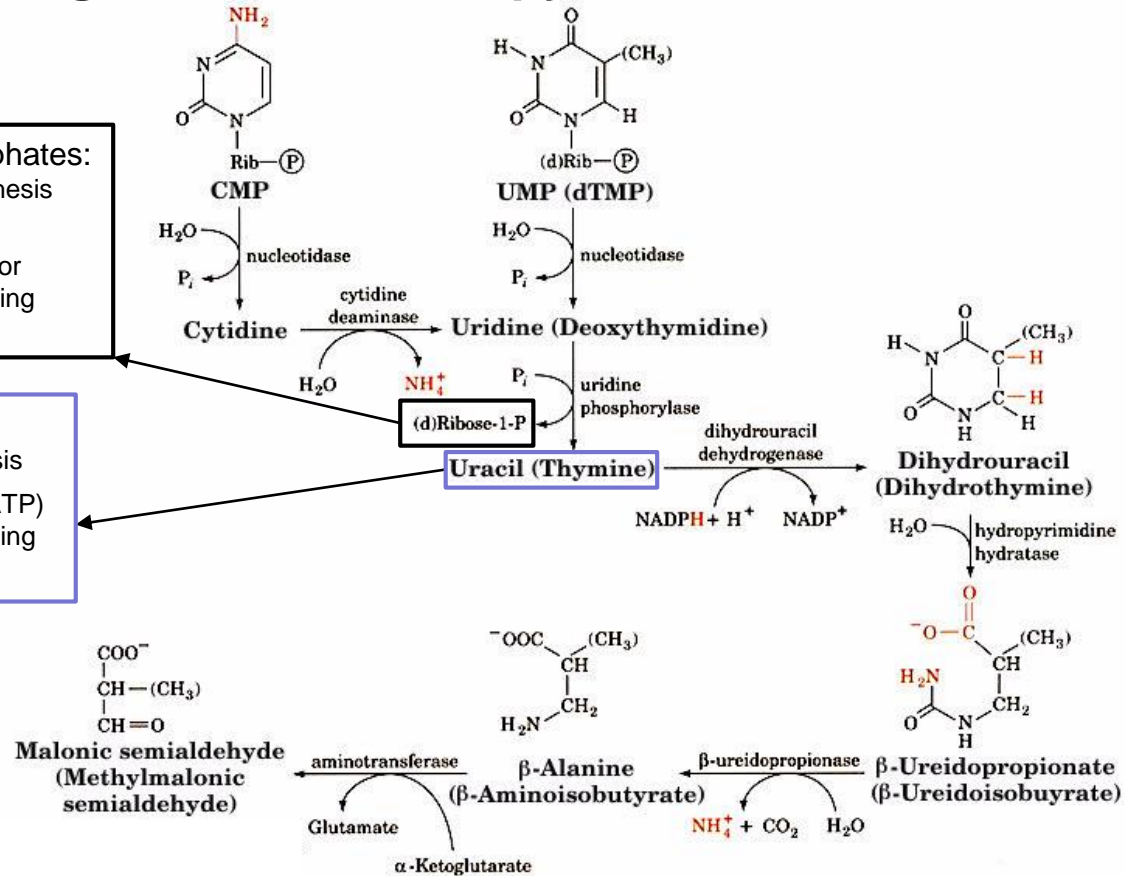
The sugar part is removed by a phosphorylase to generate the free pyrimidine bases

Options for sugar phosphates:

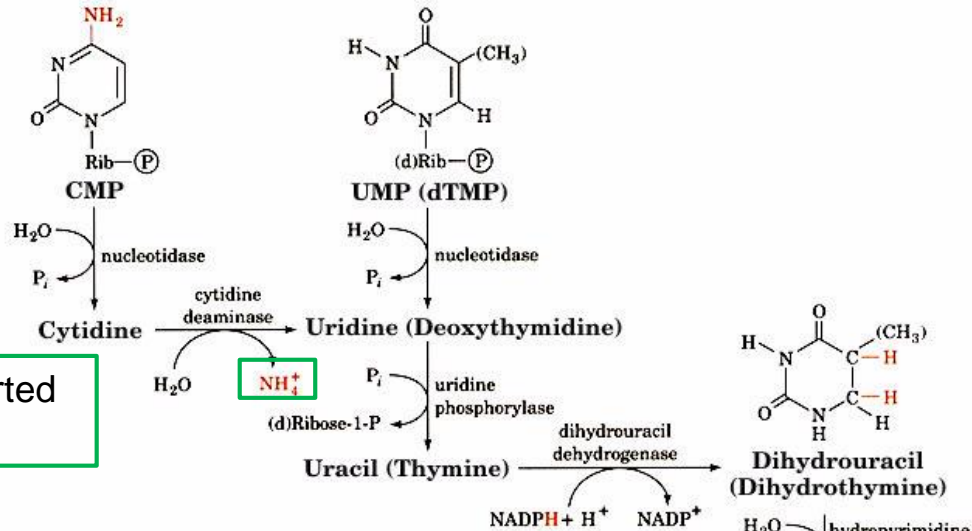
1. Reuse for nucleotide synthesis (convert to PRPP)
2. Use for energy production or generation of energy-containing molecules

Options for free bases:

1. Reuse for nucleotide synthesis
2. Use for energy production (ATP) or generation of energy-containing molecules

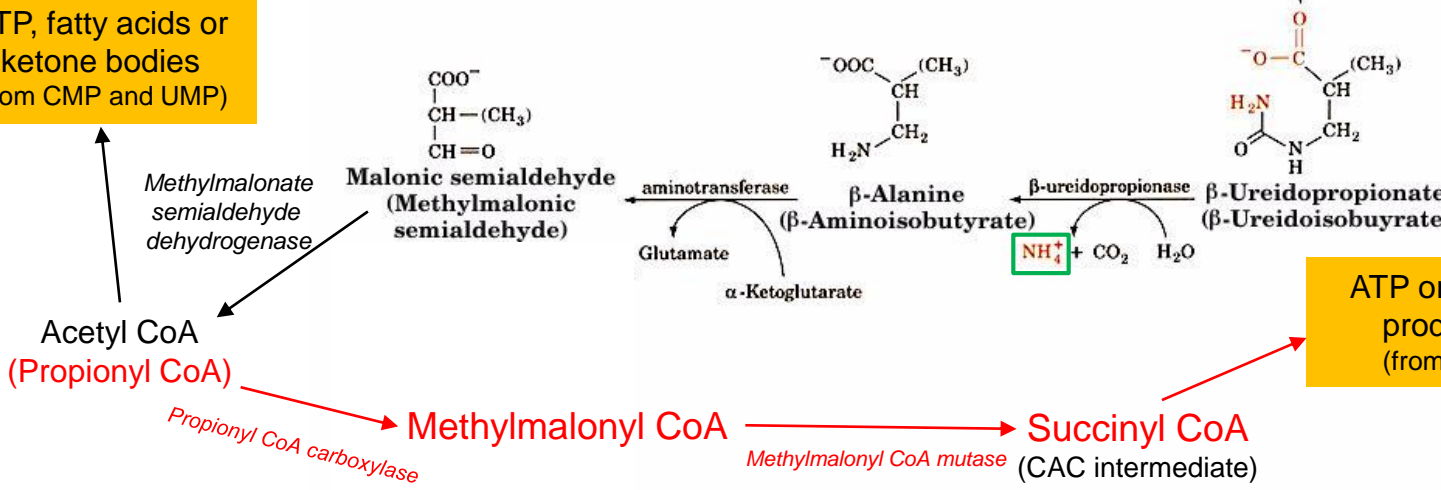


Complete degradation of nitrogenous bases for ATP production or generation of energy-containing molecules

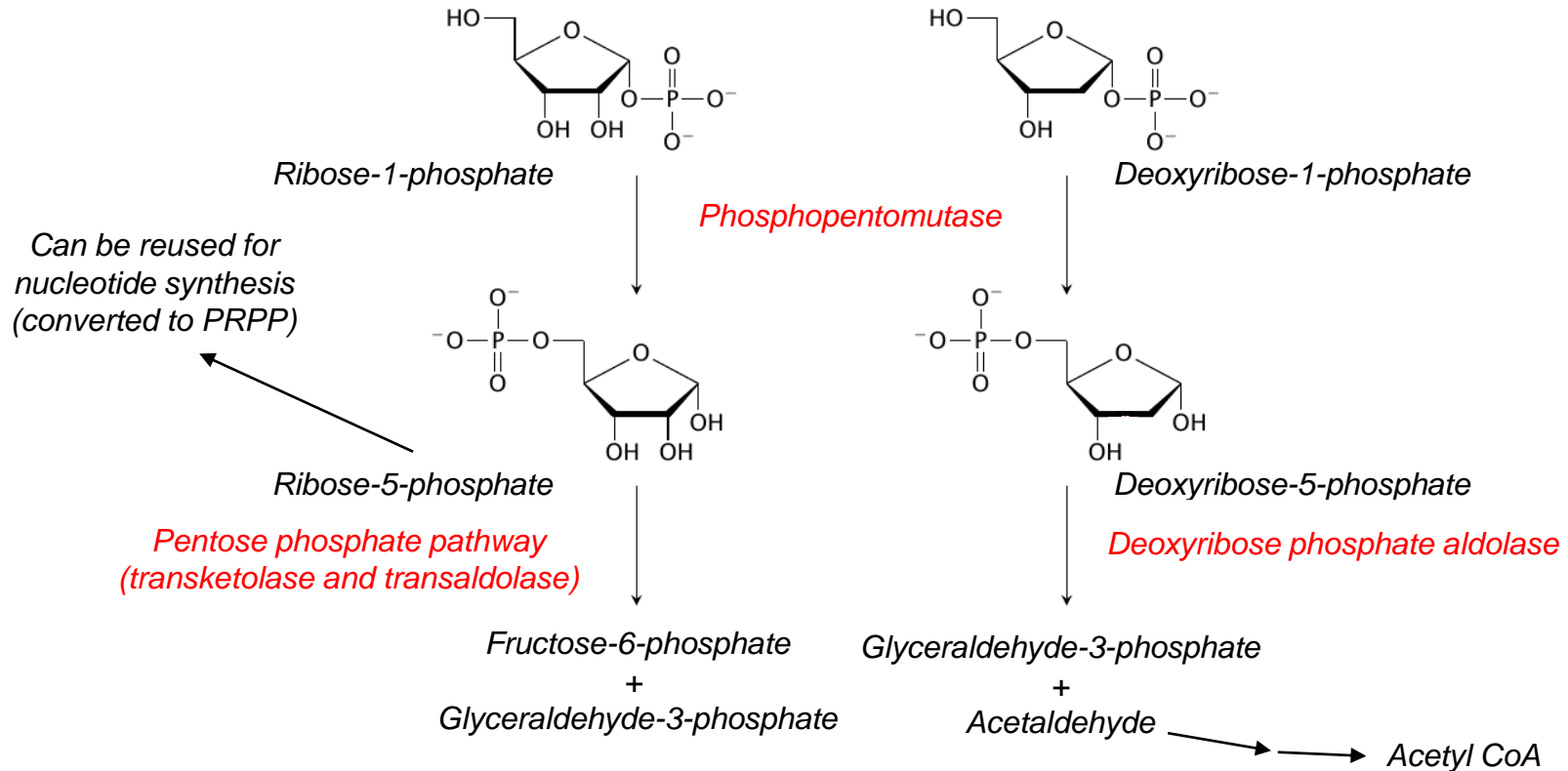


ATP, fatty acids or ketone bodies (from CMP and UMP)

ATP or glucose production (from dTMP)



What happens with the sugar moiety produced during nucleotide degradation?



Endproducts used for energyproduction or generation of energy-containing molecules

- ❑ Fructose-6-phosphate and glyceraldehyde-3-phosphate: ATP or glucose production
- ❑ Acetyl CoA: ATP, fatty acids or ketone bodies

Full degradation of pyrimidines and purines

Pyrimidines

- ❑ Generate ammonia (NH_3) that is converted into UREA by the liver and excreted in the urine
- ❑ Metabolites that can be used for energy production (ATP) or converted into energy-containing molecules such as glucose (liver), fatty acids and ketone bodies

Purines

- ❑ Primarily generate URIC ACID (urate) that is excreted in the urine (some ammonia is also produced; converted into urea by the liver)

Gikt

– från "the disease of kings" till folksjukdom

- ❑ Vid för höga uratnivåer i blodet ($>6-7\text{mg/dl}$) fälls urat ut som saltkristaller (ofta natriumurat)
- ❑ Kristallerna lägger sig i leder, senor och omgivande vävnad (vanligast är stortåns grundled) och orsakar där inflammation
- ❑ Vanligaste artitsjukdomen (uppskattad förekomst i Sverige, 1-2% av befolkningen)
- ❑ De höga uratnivåer i blodet beror antingen på ökad syntes eller på minskad utsöndring av urat
- ❑ Beror oftast på livsstilsfaktorer, läkemedelsbehandling eller annan sjukdom
- ❑ Preventiva åtgärder inkluderar bland annat
 - Minskat intag av alkohol. Vid metabolism av etanol bildas laktat som kompetitivt hämmar utsöndring av urat i tubuli
 - Minskat intag av purinrika livsmedel (främst inälvsmat, sardiner, ansjovis och musslor, men även övrig fet fisk, skaldjur och kött)



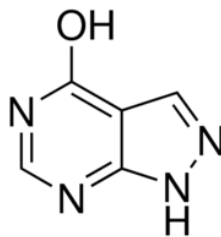
Läkemedelsbehandling av gikt

Strategi 1:

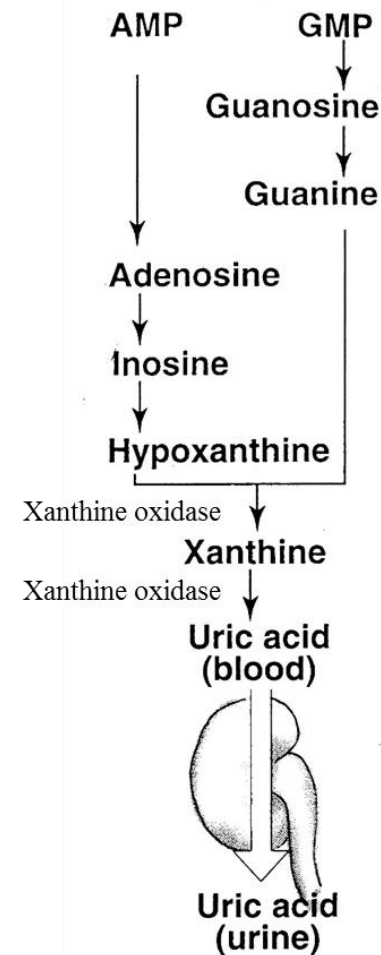
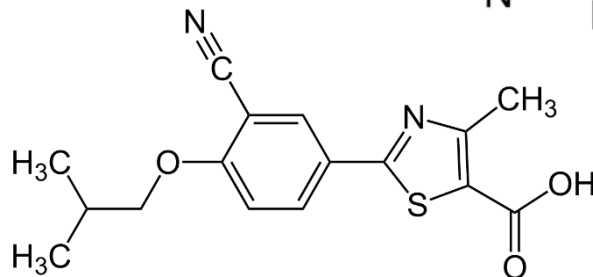
Hämma bildningen av urat genom att hämma enzymet xantinoxidas som ansvarar för sista steget i nedbrytningen av puriner.

Exempel på läkemedelssubstanser som hämmar produktionen av urinsyra:

Allopurinol (hypoxantinanalog)



Febuxostat



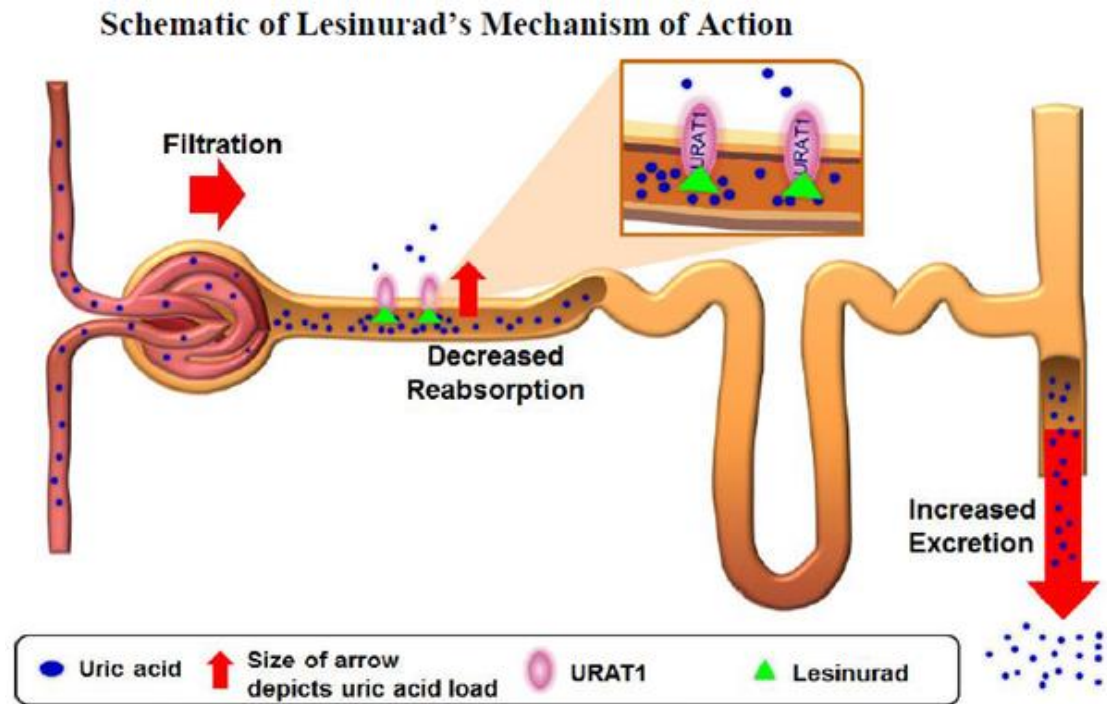
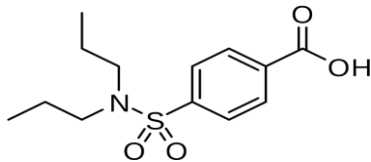
Läkemedelsbehandling av gikt

Strategi 2:

Hämna reabsorptionen av urat från urinen i njurtubuli genom att inhibera urattransportörer (dessa återför normalt en stor del av utsöndrat urat till blodet). Ger sänkta uratnivåer i blodet då mer urat avgår med urinen.

Exempel på substans:

Probenecid

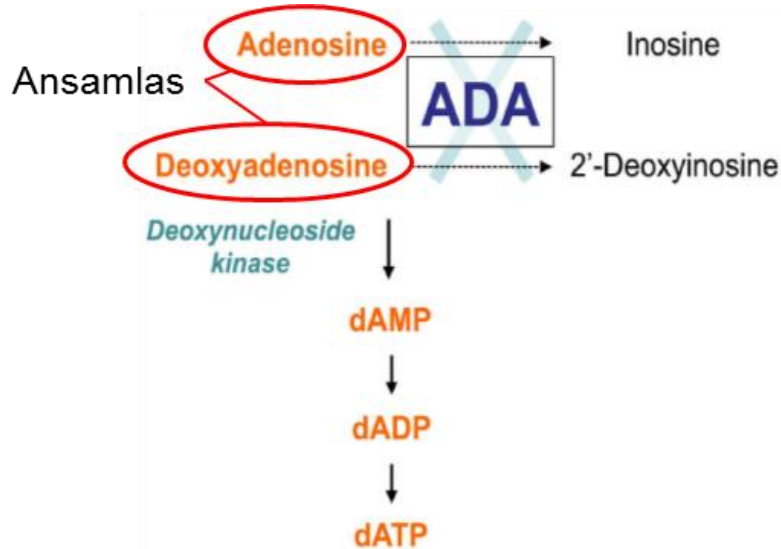


Svår kombinerad immunbrist (SCID)

- ❑ SCID (Severe Combined Immunodeficiency)
Samlingsnamn på ett flertal ovanliga sjukdomar som beror på avsaknad av immunceller som T- och B-lymfocyter, vilket leder till ett defekt immunsystem.
- ❑ Utan behandling leder SCID till svår infektionsbenägenhet och drabbade individer avlider ofta redan under det första levnadsåret.
- ❑ Adenosindeaminasbrist; mycket ovanlig form av SCID i Sverige
- ❑ Autosomal recessiv nedärvning (mutationer i *ADA* genen orsakar dysfunktionellt adenosindeaminas)
- ❑ En närmast total brist på immuncellerna T- och B-lymfocyter ses vid adenosindeaminasbrist

Svår kombinerad immunbrist (SCID)

– till följd av adenosindeaminasbrist



Behandling

Går ut på att ge tillgång till "friskt enzym"

- Hematopoetisk stamcellstransplantation (benmärgstransplantation) från frisk donator
- Enzymsubstitutionsbehandling, dvs enzymet ges som läkemedel (PEG-konjugat ADA injiceras subkutant)
- Genterapi; "frisk ADA-gen" introduceras i individens egna hematopoetiska stamceller

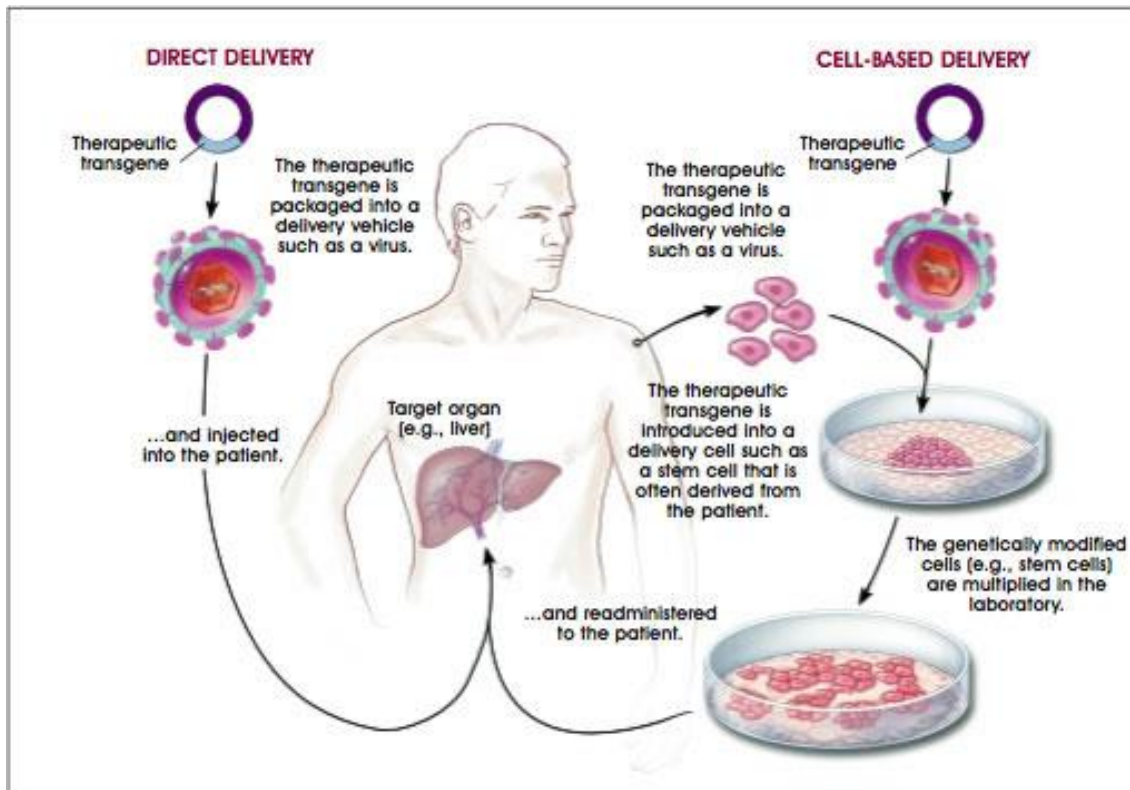
Möjlig koppling mellan enzymdefekt och avsaknad av immunceller:

Muterat adenosindeaminas som förlorat sin funktion → ansamling av deoxyadenosin som omvandlas till dATP → syntes av övriga deoxyribonukleotider hämmas (dATP hämmar ribonukleotidreduktas) → syntes, replikation och reparation av skadat DNA hämmas → påverkar framförallt snabbt prolifererande celler (celltyper med hög omsättning) som då genomgår apoptos ("programmerat självmord")

T- och B-lymfocyter under utveckling är mycket snabbt prolifererande celler och tros därför påverkas i speciellt hög grad av tillståndet.

Genterapi vid adenosindeaminasbrist

Har utförts på ett fåtal individer där det inte varit möjligt att hitta lämplig donator



Virus, med en frisk kopia av ADA genen tillverkas.

De virus man använder saknar förmågan att ge upphov till sjukdom men har kvar egenskapen att bygga in nya gener i vår arvs massa.

Virussen infekterar sedan hematopoetiska stamceller isolerade från den sjuka individens benmärg och för på så sätt in den friska genen i dessa celler.

Cellerna ges tillbaka till den sjuka individen som därmed har fått "friska stamceller" som kan bilda friska T-lymfocyter.

Sammanfattning av nukleotidnedbrytning

- Nukleotider har flera viktiga funktioner förutom att bilda nukleinsyror DNA och RNA
- Fem kvävebaser
 - Två puriner; Två ringar; GA
 - Tre pyrimidiner; pyramid från ovan; CUT
- *De novo* syntes av nukleotider är dyrt vilket gör att baserna och sockerenheterna återvinns i hög grad
- Om fullständig nedbrytning av nukleotider
 - Sockerdelen kan användas direkt som energikälla (ATP) eller omvandlas till energirika produkter
 - Kvävebaserna
 - Puriner:** URINSYRA (URAT) + mindre mängd urea
 - Pyrimidiner:** UREA + energirika molekyler som kan användas för direkt produktion av ATP eller omvandlas till energirika produkter
- Defekter nukleotidmetabolism kan orsaka sjukdom
 - Gikt; mycket vanlig artritsjukdom; uratkristaller i leder pga höga uratnivåer i blodet
 - Adenosinedeaminasbrist (form av SCID); mycket ovanlig sjukdom; defekt adenosinnedbrytning orsakar närmast total brist på T- och B-lymfocyter; mycket infektiöskänsliga

Nukleotidnedbrytning

Läsanvisningar

Detta föreläsningsmaterial

*Biochemistry, 10th ed, Berg et al.
2023 W.H. Freeman, Macmillian Learning*

Kapitel 26: sidorna 809-810

Instuderingsfrågor

Finns upplagt på Canvas

Har ni några frågor?

Hör gärna av er till mig med ett meddelande på Canvas