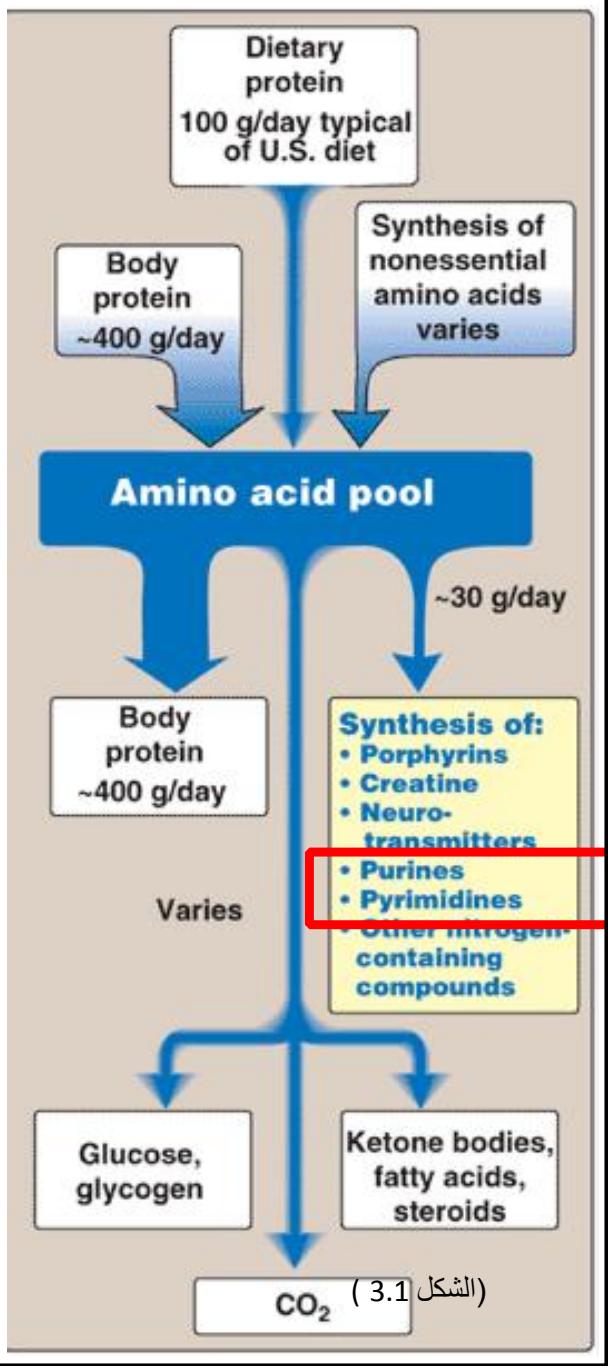
Metabolism 2
(BIOC 312)
(part 4)

Nucleotide Metabolism

Part 4

Dr. Othman Baothman

DNA and RNA -- the molecules responsible for the genetic code and protein synthesis -- contain purine and pyrimidine derivatives,



(الشكل 3.1)

- **The Nucleic Acids**
- The nucleic acids are the building blocks of living organisms. You may have heard of DNA described the same way. Guess what? **DNA** is just one type of **nucleic acid**.

What is the importance of nucleotides?

ما أهمية الأحماض النووية

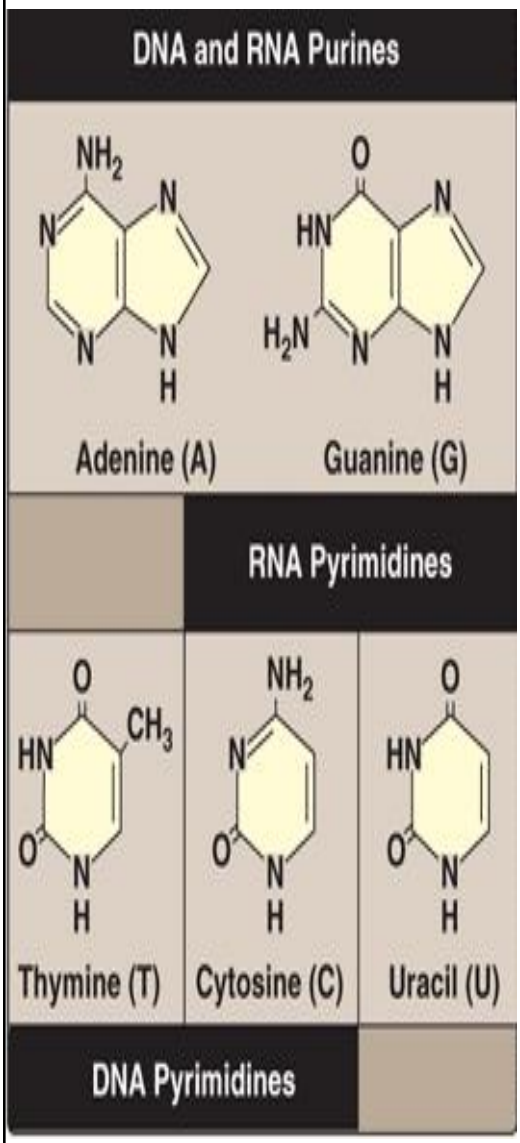
- Ribonucleoside and deoxyribonucleoside phosphates (nucleotides) are essential for all cells. Without them, neither DNA nor RNA can be produced.
- Nucleotides also serve as carriers of activated intermediates in the synthesis of some carbohydrates, lipids, and proteins,.
- Structural components of several essential **coenzymes**, for example, **coenzyme A**, **FAD**, **NAD^+**, and **$NADP^+$**.
- Serve as **second messengers** in **signal transduction pathways**, such as cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP)
- Play an important role as “energy currency” in the cell.
- Are Important regulatory compounds for many of the pathways of intermediary metabolism, inhibiting or activating key enzymes.
- The purine and pyrimidine bases found in nucleotides can be synthesized de novo, or can be obtained through salvage pathways that allow the reuse of the preformed bases resulting from normal cell turnover or from the diet.

Nucleotide Structure

- These nucleotides are made of three parts:

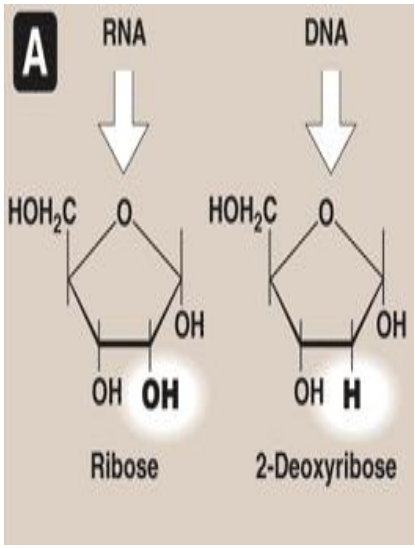
1. A five-carbon **sugar**
2. A base that has nitrogen (N) atoms belong to two families of compounds, the purines and the pyrimidine.
3. An ion of phosphoric acid known as phosphate ($PO4^{3-}$)

Purine and pyrimidine structures



الحمض النووي RNA و DNA تحتوي على نفس قواعد البيورين: الأدينين (A) والجوانين.(G) كل من الحمض النووي RNA وتحتوي على السيتوزين بيريميدين (C) لكنهما يختلفان في قاعدة بيريميدين الثانية : حيث يحتوي DNA على الثايمين (T) في حين يحتوي RNA على اليوراسيل . و U تختلف في ذلك فحسب T لديه مجموعة الميثيل. [ملاحظة: تم العثور على قواعد غير عادية أحيانا في بعض الأنواع من الحمض النووي و RNA

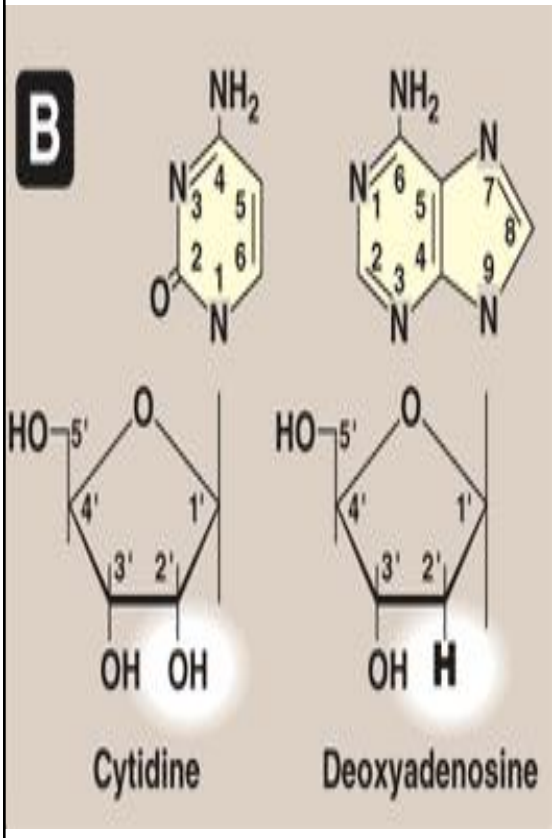
Nucleosides



The addition of a pentose sugar to a base produces a nucleoside. If the sugar is ribose, a **ribonucleoside** is produced; if the sugar is 2-deoxyribose, a **deoxyribonucleoside** is produced (Figure 22.3A). The ribonucleosides of A, G, C, and U are named adenosine, guanosine, cytidine, and uridine, respectively. The deoxyribonucleosides of A, G, C, and T have the added prefix, “deoxy-,” for example, deoxyadenosine.

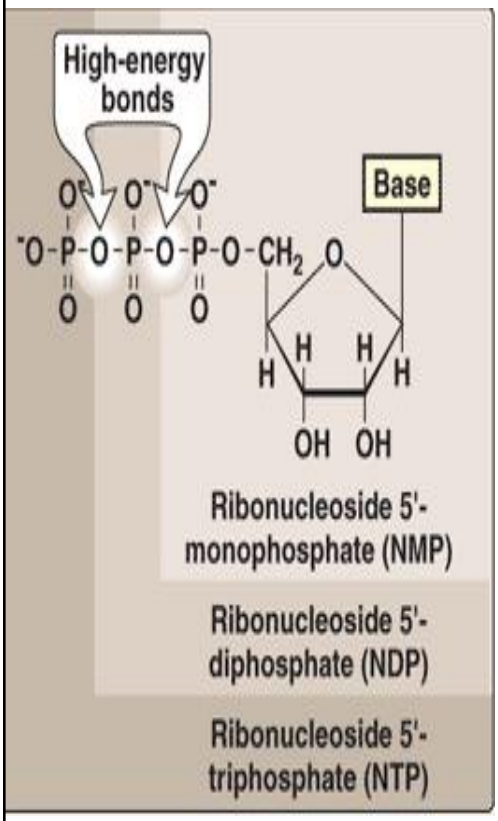
إضافة سكر البنتوز إلى قاعدة نتروجينية تنتج نوكليوزيد. إذا كان السكر هو الريبوز، يتم إنتاج ريبونوكليوزيد، وإذا كان السكر هو 2-ديوكسي ريبوز، يتم إنتاج ديوكسي ريبونوكليوتيد (انظر الى الشكل المقابل). تتم تسمية ribonucleosides من A، G، C، U والأدينوزين، غوانوزين، سيتيدين، ويوريدين، على التوالي.
و deoxyribonucleosides من A، G، C، Tويكون بادئة أضاف، "ديوكسي"، على سبيل المثال، deoxyadenosine.

Numbering nucleosides



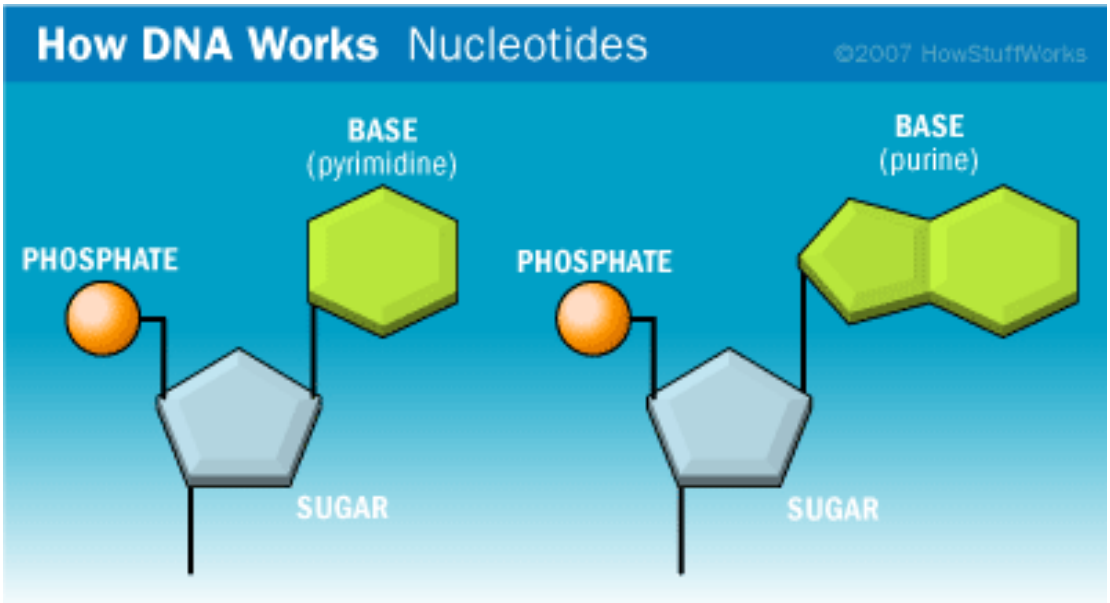
The carbon and nitrogen atoms in the rings of the base and the sugar are numbered separately (Figure 22.3B).

Nucleotides

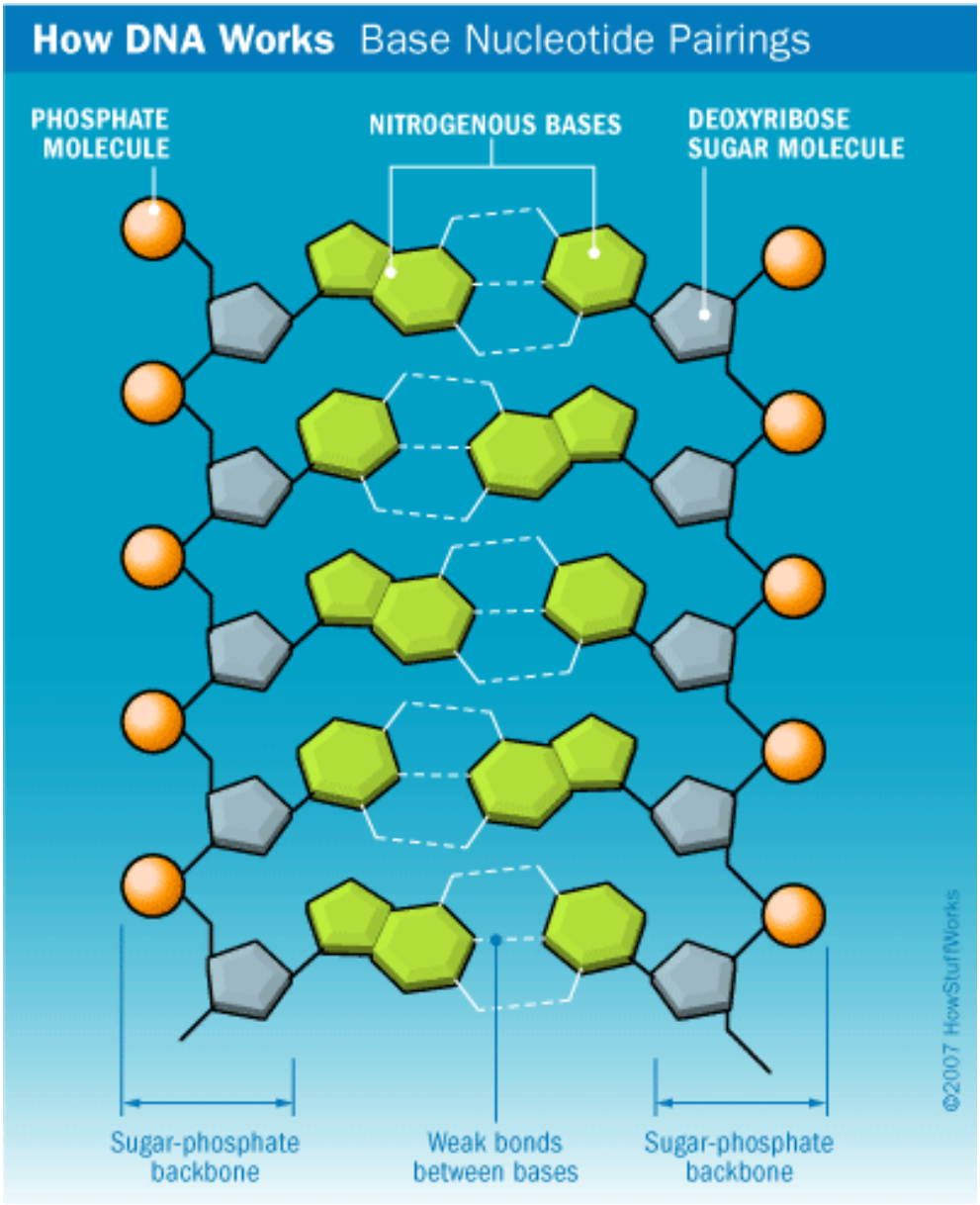


Nucleotides are composed of a **nitrogenous base** (adenine = A, guanine = G, cytosine = C, uracil = U, and thymine = T), a **pentose**, and one, two, or three **phosphate groups** (see the figure). A and G are purines; C, U, and T are pyrimidines. If the sugar is **ribose**, the nucleotide is a **ribonucleoside phosphate** (for example, AMP), and it can have several functions in the cell, including being a component of **RNA**. If the sugar is **deoxyribose**, the nucleotide is a **deoxyribonucleoside phosphate** (for example, dAMP), and will be found almost exclusively as a component of **DNA.**

DNA


How DNA Works Nucleotides
©2007 HowStuffWorks
BASE
(pyrimidine)
PHOSPHATE
SUGAR
BASE
(purine)
PHOSPHATE
SUGAR

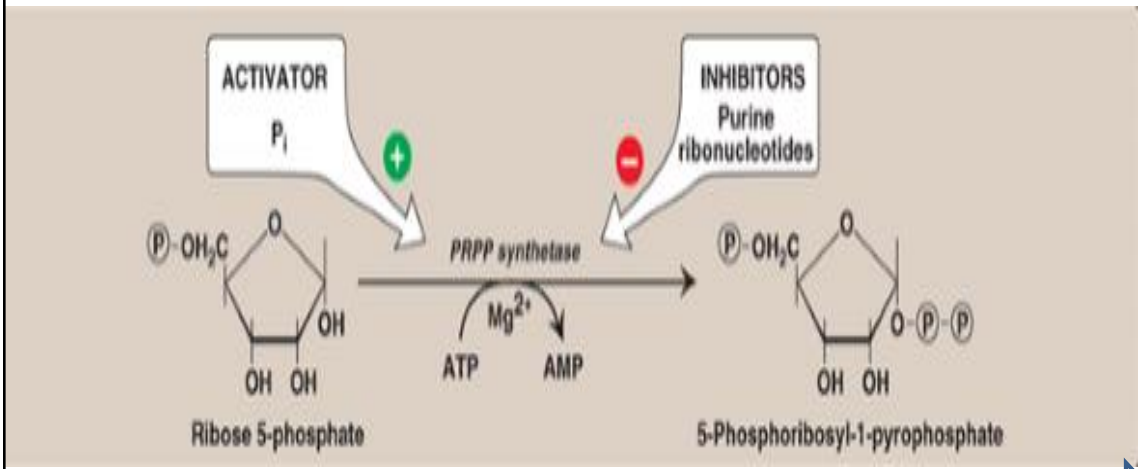
Strands of DNA are made of the sugar and phosphate portions of the nucleotides, while the middle parts are made of the nitrogenous bases. The nitrogenous bases on the two strands of DNA pair up, purine with pyrimidine (A with T, G with C), and are held together by weak hydrogen bonds.

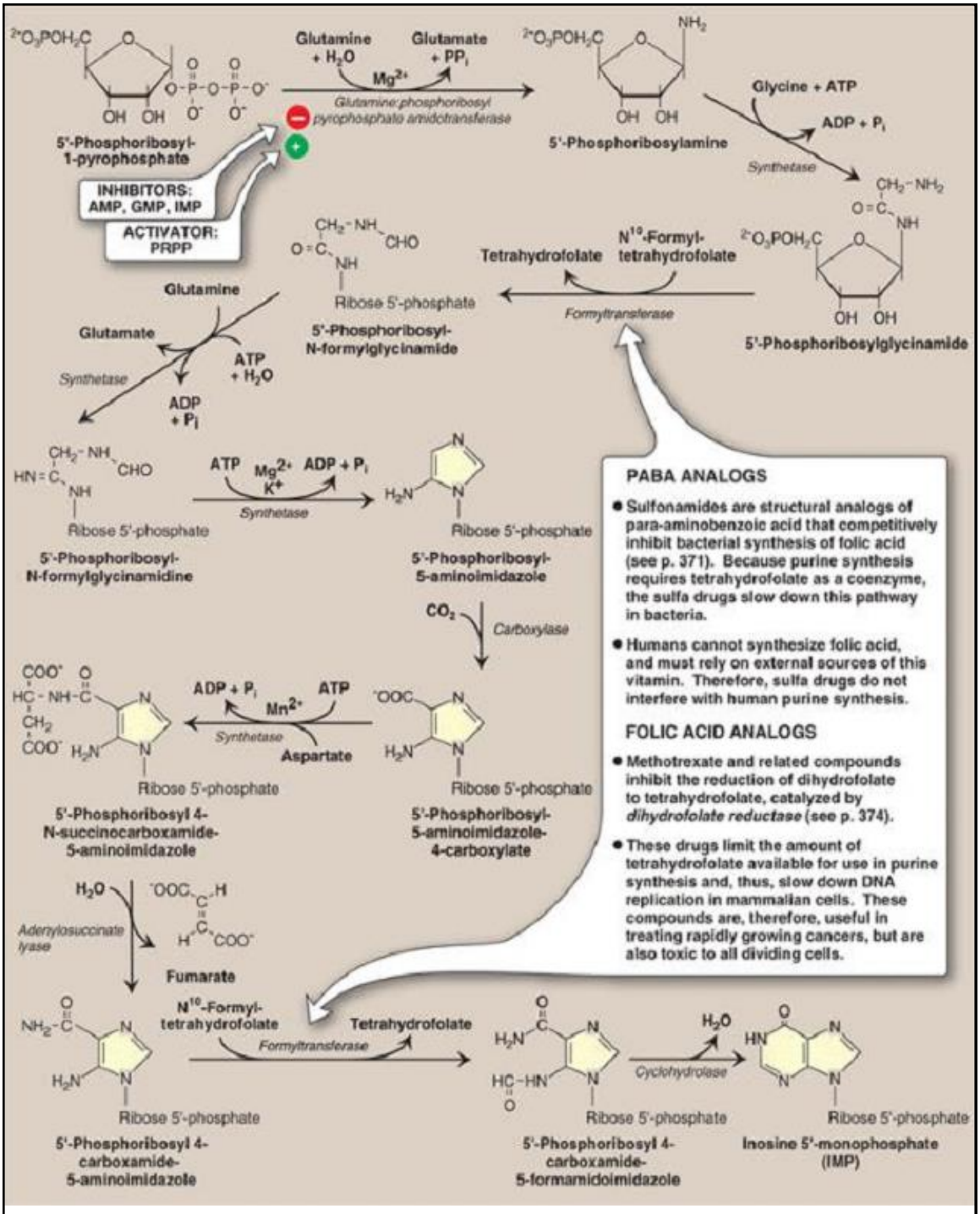


Synthesis of Purine Nucleotides

- Synthesis of 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)

The committed step in purine synthesis uses 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate **(PRPP**, an "activated pentose" that provides the ribose-phosphate group for de novo purine and pyrimidine synthesis and purine salvage) and nitrogen from glutamine to produce phosphoribosyl amine. The enzyme is glutamine:PRPP amidotransferase, and is inhibited by AMP, GMP, and IMP (the end products of the pathway) and activated by PRPP.





Synthesis of purine nucleotides, showing the inhibitory effect of some structural analogs

Inhibitors of purine synthesis drugs

- **Sulfonamides** : inhibit the growth of rapidly dividing microorganisms without interfering with human cell functions
- **Methotrexate:** Similar to folic acid, are used to control the spread of cancer by interfering with the synthesis of DNA and RNA.
- **Trimethoprim:** Similar to folic acid, has strong antibacterial activity because of its selective inhibition of bacterial dihydrofolate reductase.

Synthesis of Purine Nucleotides

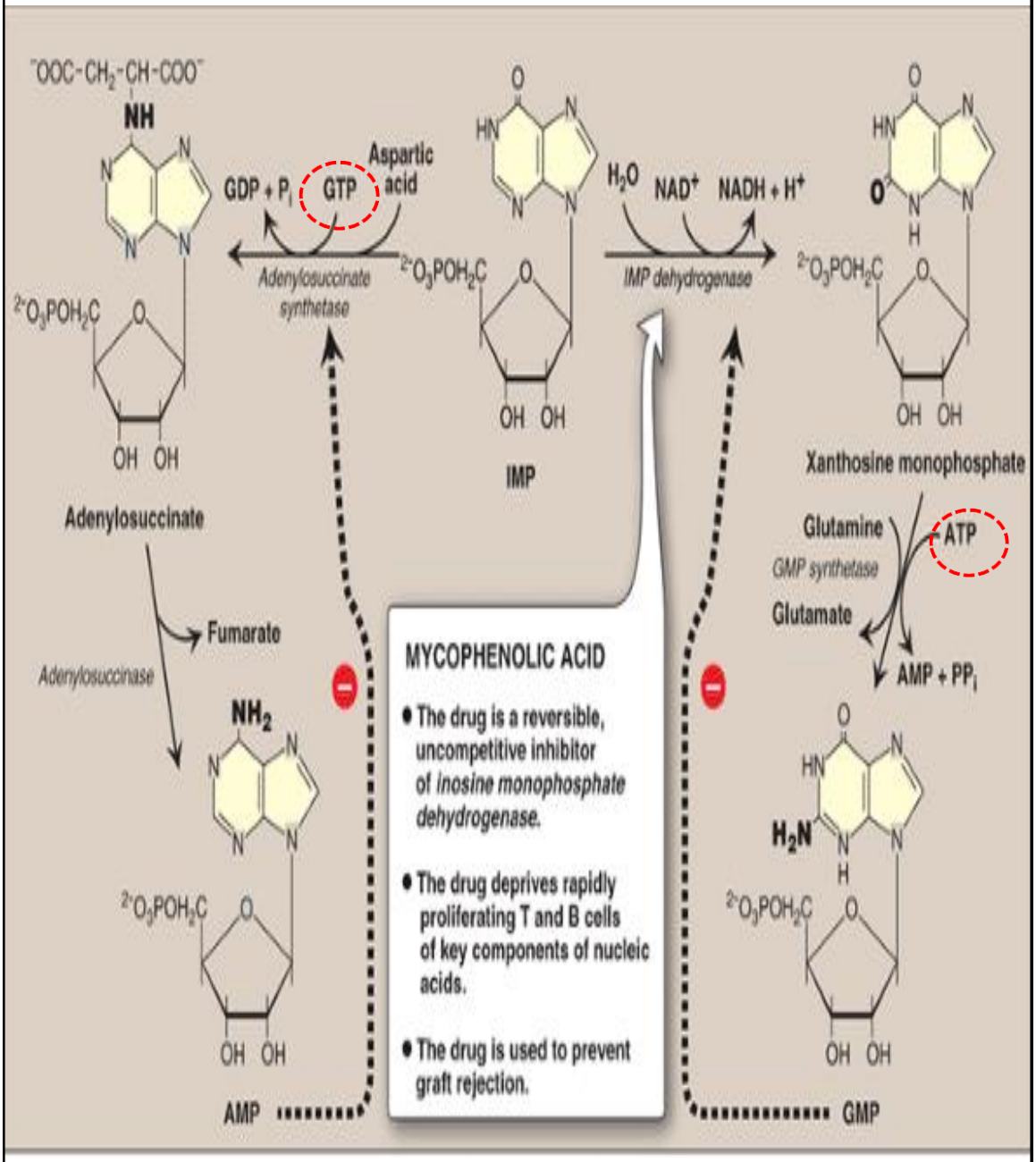
B. Synthesis of 5′-phosphoribosylamine

C. Synthesis of inosine monophosphate, the "parent" purine nucleotide

D. Synthetic inhibitors of purine synthesis

E. Conversion of IMP to AMP and GMP

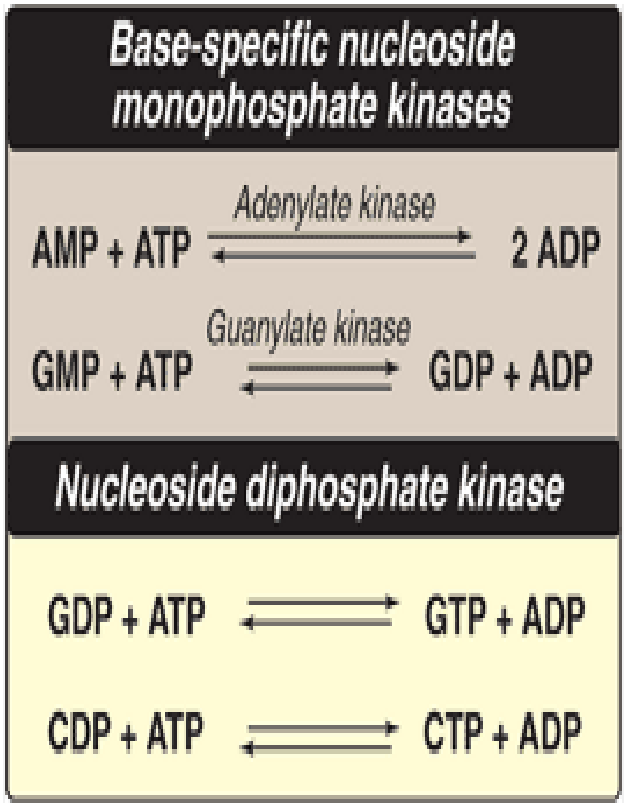
Conversion of IMP to AMP and GMP showing feedback inhibition



- **Mycophenolic acid** is a strong, reversible, uncompetitive **inhibitor of IMP dehydrogenase** that is being used successfully in preventing graft rejection. It blocks the de novo formation of GMP (see above figure), thus stop rapid proliferating cells, including T and B cells, of a key component of nucleic acids.

X

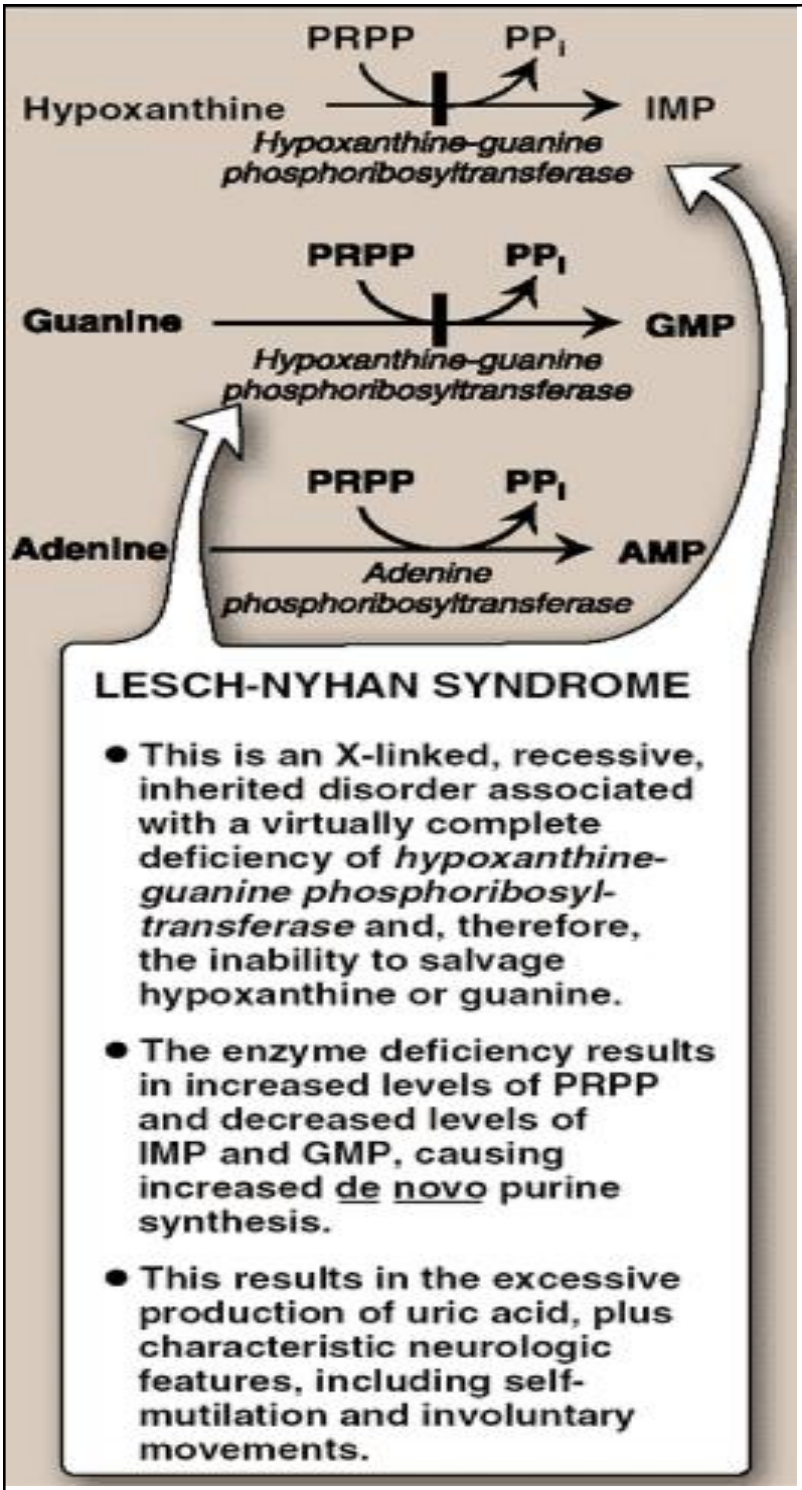
F. Conversion of nucleoside monophosphates to nucleoside diphosphates and triphosphates



Salvage pathway for purines
مسارات انقاذ البيورينات

Purines that result from the normal turnover of cellular nucleic acids, or that are obtained from the diet and not degraded, can be converted to nucleoside triphosphates and used by the body. This is referred to as the “salvage pathway” for purines.

البيورينات التي تنتج عن الدوران الطبيعي الخلوي للأحماض النووية، أو المتحصلة من الغذاء وليست المتدهورة، يمكن تحويلها إلى نوكليوزيد triphosphates واستخدامها من قبل الجسم. ويشار إلى هذه على أنها "مسار الإنقاذ" لالبيورينات.



مسارات انقاذ البيورينات

هذه المتلازمة هي مرتبطة X، اضطراب المتنحية مرتبطة نقص كامل تقريبا من انزيم HGPRT . وهذا ينقص من عدم القدرة على إنقاذ هيبوزانتين أو جوانين، من التي يتم إنتاجها كميات زائدة من حمض اليوريك، مما يؤدي الى اعراض عصبية مثل : تشويه الذات وحركات لا إرادية.

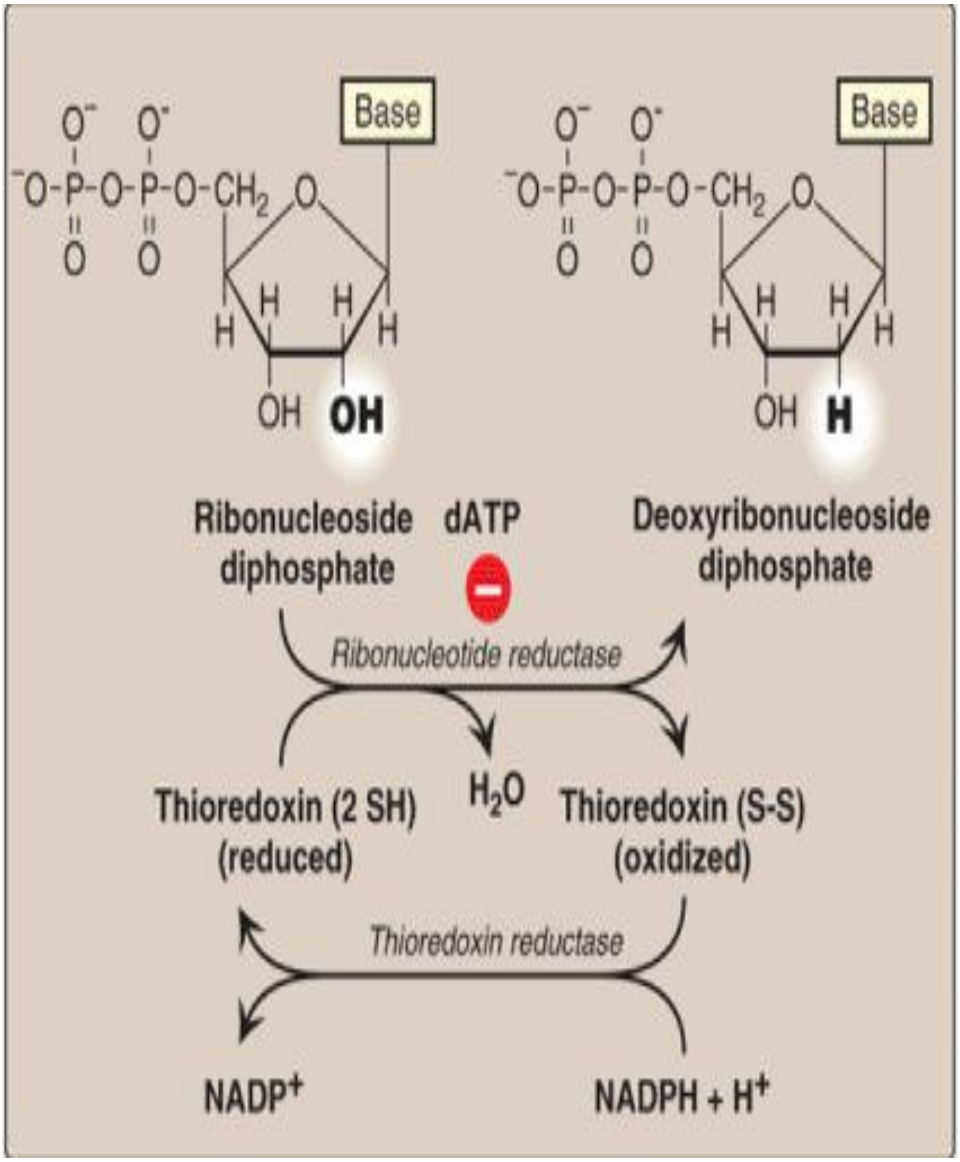
Lesions on the lips of Lesch-Nyhan patients caused by self-mutilation

آفات على شفاه المرضى بمرض ليش نيهان- الناجمة عن تشويه الذات.

Synthesis of Deoxyribonucleotides

- The nucleotides described thus far all contain ribose (ribonucleotides). The nucleotides required for DNA synthesis, however, are 2’-deoxyribonucleotides, which are produced from ribonucleoside diphosphates by the enzyme **ribonucleotide reductase** during the cell cycle.
  - النيوكليوتيدات التي وصفت حتى الآن كلها تحتوي على الريبوز (ribonucleotides). لكن النيوكليوتيدات المطلوبة لتصنيع الحمض النووي DNA، والتي يتم إنتاجها من diphosphates ريبونوكليوزيد من قبل انزيم اختزال ريبونوكليوتيد خلال المرحلة Sمن دورة الخلية

Conversion of ribonucleotides to deoxyribonucleotides.



Regulation of deoxyribonucleotide synthesis

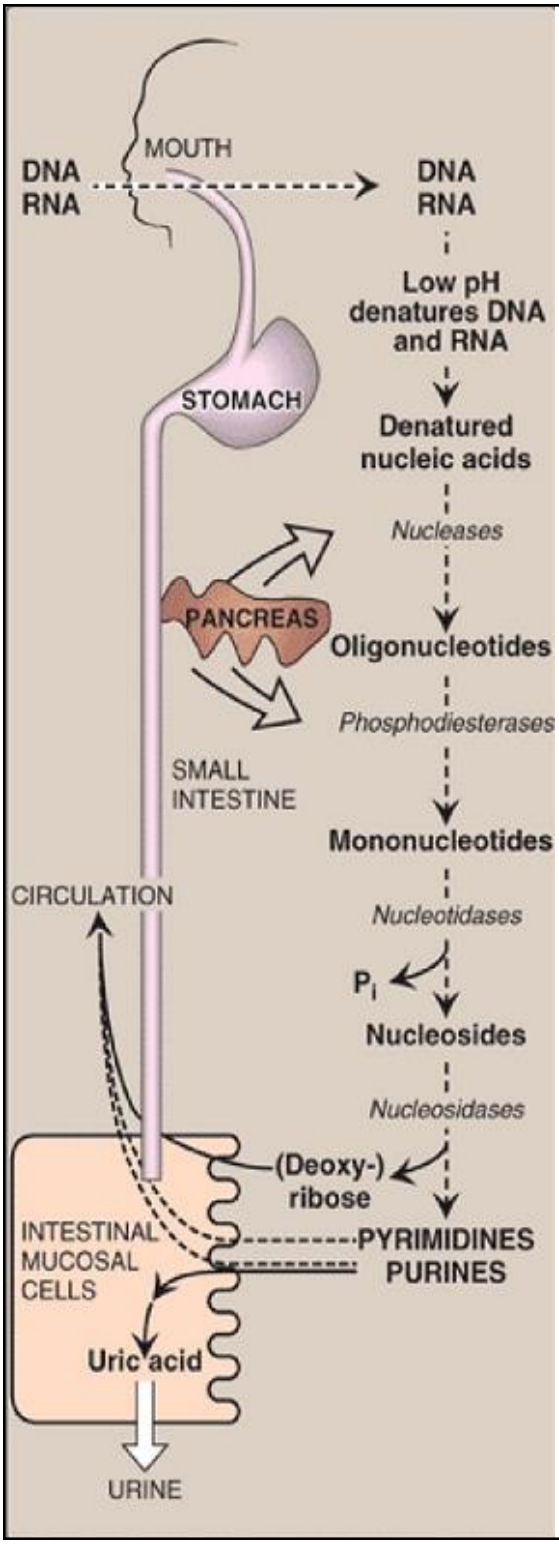
- **Ribonucleotide reductase** is highly regulated, for example, it is strongly inhibited by dATP—a compound that is overproduced in bone marrow cells in individuals having adenosine deaminase deficiency.
  - وهذا الانزيم عالي التنظيم، على سبيل المثال، يثبط بقوة من قبل dATP -المركب الذي ينتج في خلايا نخاع العظام في الأفراد وجود نقص في انزيم adenosine deaminase

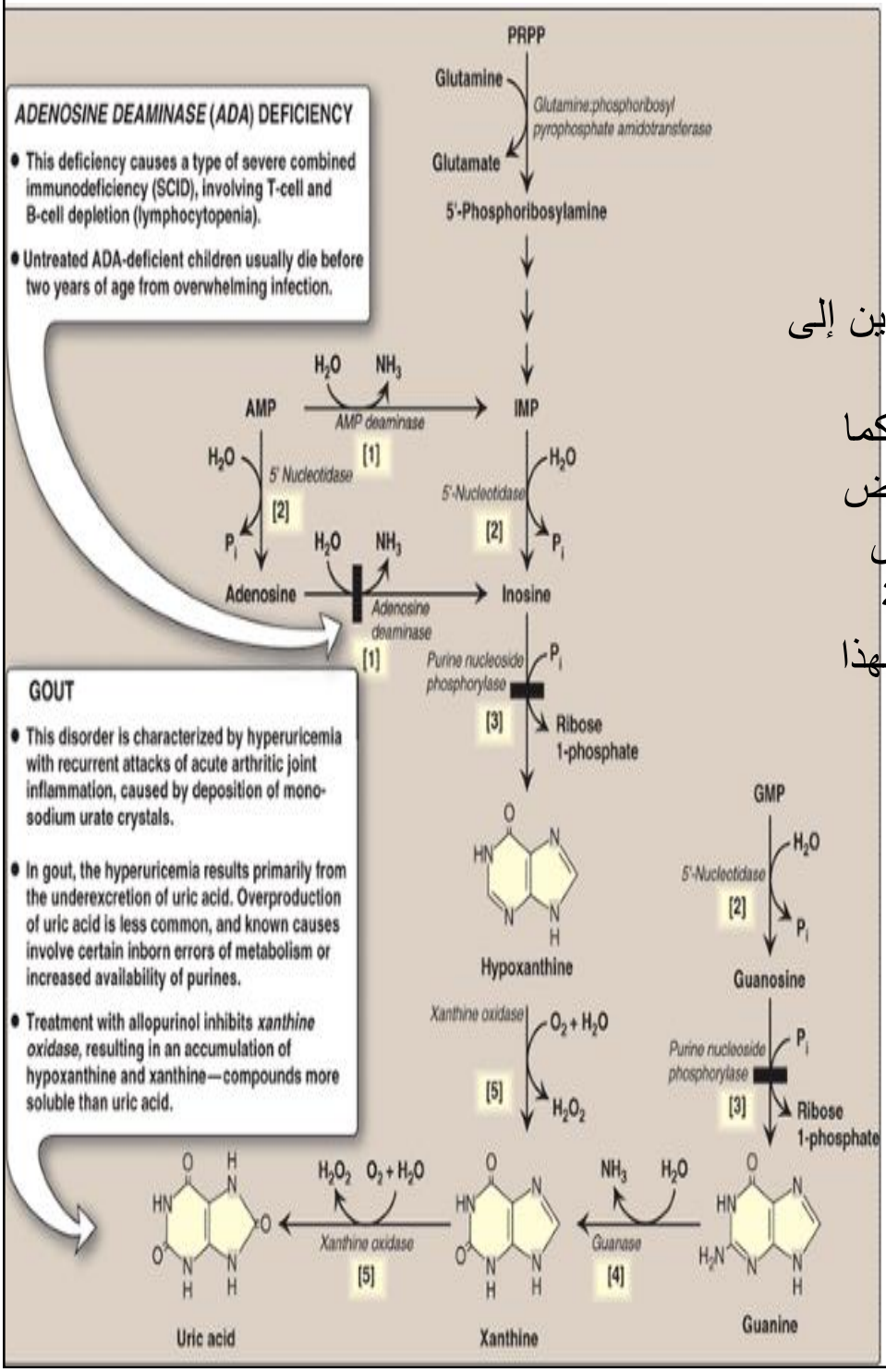
Degradation of Purine Nucleotides
هدم البيورنات

- Degradation of dietary nucleic acids occurs in the small intestine, where a family of pancreatic enzymes hydrolyzes the nucleotides to nucleosides and free bases. Inside cells, purine nucleotides are sequentially degraded by specific enzymes, with **uric acid** as the end product of this pathway

- هدم الأحماض النووية الغذائية يحدث في الأمعاء الدقيقة، حيث توجد عائلة من أنزيمات البنكرياس التي تحلل النيوكليوتيدات إلى النيوكليوسيدات والقواعد الحرة. داخل الخلايا، نيوكليوتيدات البيورين تهدم بالتتابع بواسطة أنزيمات خاصة، مع **حمض اليوريك** كمنتج نهاية هذا المسار.

Digestion of dietary nucleic acids





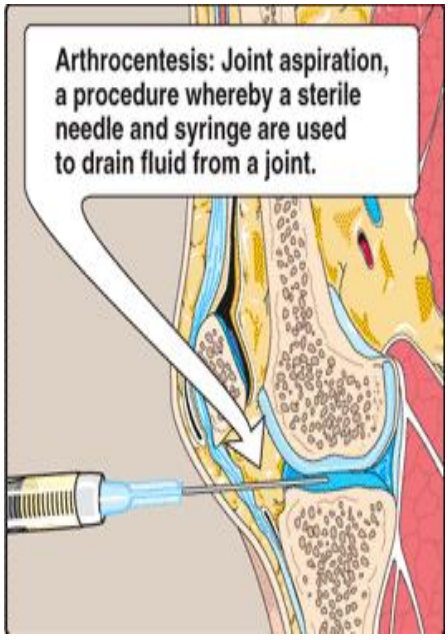
هدم البيورين إلى حمض اليوريك، كما يوضح بعض الأمراض الوراثية المرتبطة بهذا المسار.

Diseases associated with purine degradation

- Gout

- Adenosine deaminase (ADA) deficiency:

Tophaceous gout
النقرس الحصوي

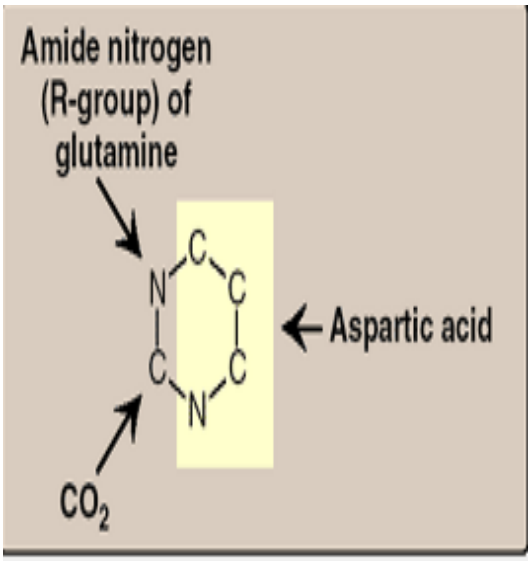


Analysis of joint fluid can help to define causes of joint swelling or arthritis, such as infection, gout, and rheumatoid disease.

تحليل سائل المفاصل يمكن أن تساعد على تحديد أسباب تورم المفاصل أو التهاب المفاصل، مثل العدوى ، والنقرس، ومرض الروماتويد .

Pyrimidine Synthesis

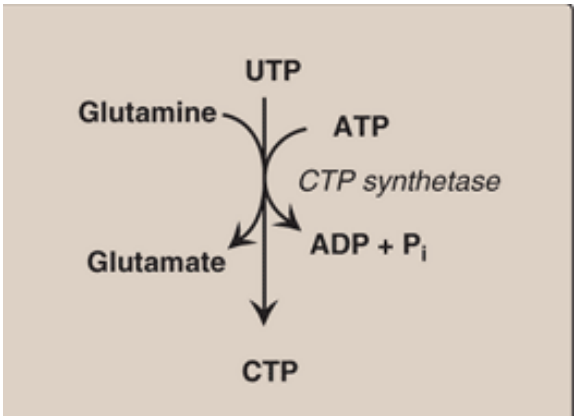
- Unlike the synthesis of the purine ring, which is constructed on a preexisting ribose 5-phosphate, the pyrimidine ring is synthesized before being attached to ribose 5-phosphate, which is donated by PRPP. The sources of the atoms in the pyrimidine ring are glutamine, CO_2, and aspartic acid
- خلافا لتركيب حلقة البيورين، التي شيدت على مركب الريبوز 5 فوسفات الموجود مسبقا، فإن حلقة البيريميدين تصنع قبل أن ترتبط بالريبوز 5 فوسفات، المتبرع من PRPP. مصادر الذرات في حلقة بيريميدين هي الجلوتامين، CO2، وحمض الأسبارتيك.



- Sources of the individual atoms in the pyrimidine ring.
  - مصادر الذرات الفردية في حلقة بيريميدين

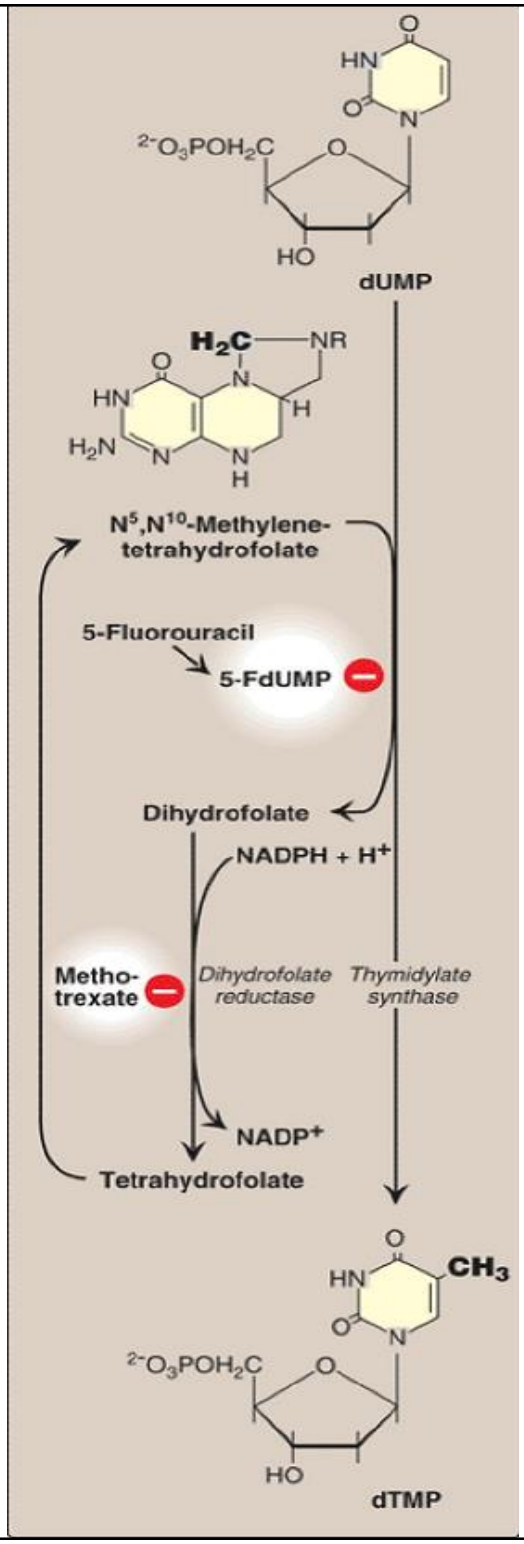
- The first step in pyrimidine synthesis—the production of **carbamoyl phosphate** by **carbamoyl phosphate synthetase** II—is the regulated step in this pathway (it is inhibited by UTP and activated by ATP and PRPP). The UTP produced by this pathway can be converted to CTP. dUMP can be converted to dTMP using **thymidylate synthase**—an enzyme targeted by anticancer drugs such as 5-fluorouracil

- الخطوة الأولى في تصنيع البيريميدين-إنتاج الفوسفات الكربامويل بواسطة مركب الكربامويل الفوسفات II، هو الخطوة المنظمة في هذا المسار (تثبط عن طريق uridine triphosphate (UTP) وتنشط عن طريق ATP و PRPP. ال UTP المنتج من هذا المسار يمكن تحويلها إلى CTP. dUMP يمكن تحويلها إلى dTMP باستخدام انزيم ثيميديلات سينسيز-المستهدف عن طريق الأدوية المضادة للسرطان مثل 5-فلورويوراسيل.



Synthesis of dTMP from dUMP, illustrating sites of action of antineoplastic drugs

مسار تصنيع dTMP من dUMP، موضحاً فيها مواقع الأدوية التي تعمل كمضادات الأورام



Fluorouracil

(**5-FU**) (trademarked as **Adrucil** , **Carac** , **Efudex** and **Efudix**)

- Is a drug that is a pyrimidine analog which is used in the treatment of cancer. It is a suicide inhibitor and works through irreversible **inhibition of thymidylate synthase**.
- Fluorouracil has been given systemically for anal, breast, colorectal, esophageal, stomach, pancreatic and skin cancers (especially head and neck cancers).