

Klinická biochemie II

Pathobiochemie nukleotidů

Metabolismus nukleotidů

- Stavební kameny NK
- Koenzymy

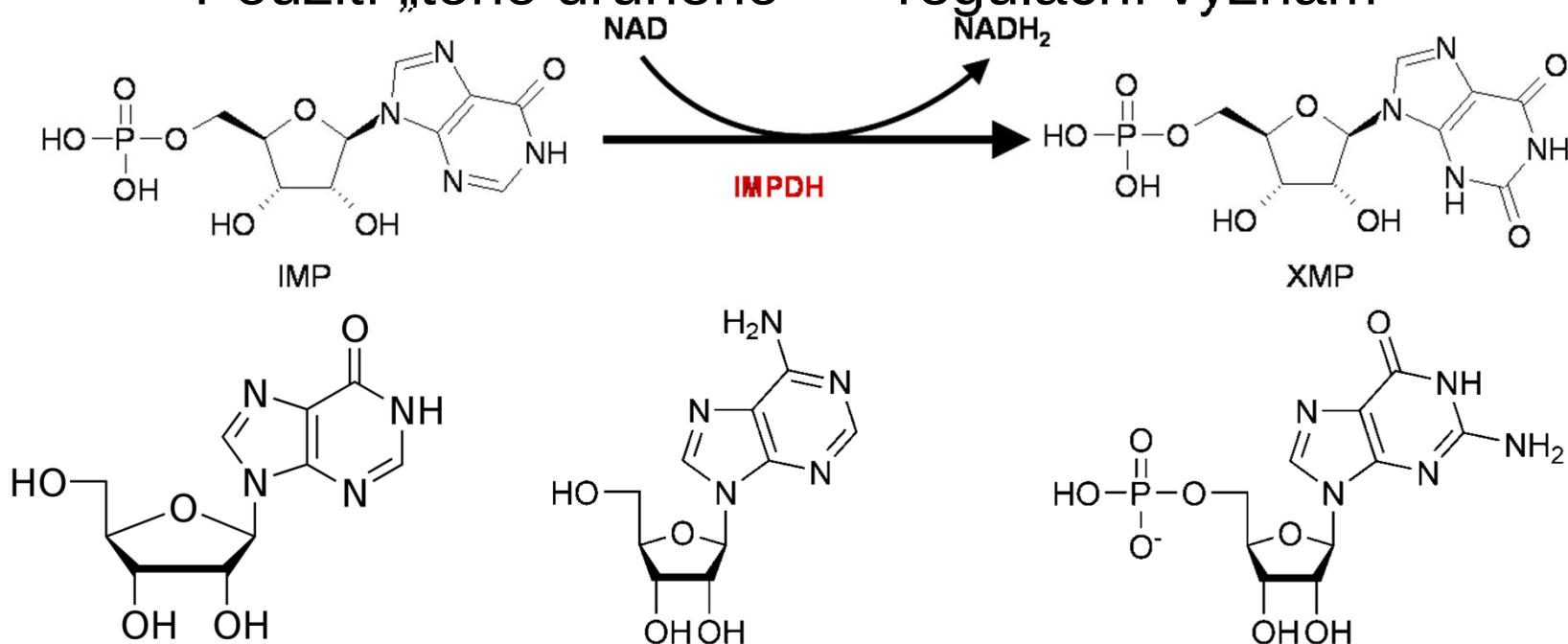


Metabolismus purinových nukleotidů

- Ribosa-5-P + ATP $\rightarrow$ 5-P-ribosa-1-difosfát
(fosforybosylpyrofosfát, PRPP)
 - *Ribosafosfátdifosfokinasa*
- PRPP + Gln $\rightarrow$ 5-P-ribosylamin
 - *Amidofosforibosyltransferasa*
(*fosforibosyldifosfátamidotransferasa*)
- 5-P-ribosylamin + Gly + ATP $\rightarrow$ glycinamidribosid-5'-P $\rightarrow$ inosin-5'-P (IMP)
 - Připojením 1-C štěpů (formyl-, HCO_3^-) a $-\text{NH}_2$ (z Asp, Gln)
 - Prvně se uzavírá 5-ti, pak se připojí 6-ti

Metabolismus purinových nukleotidů

- IMP → AMP (Asp, GTP)
- IMP → XMP → GMP (Gln, ATP)
 - Použití „toho druhého“ → regulační význam



Metabolismus purinových nukleotidů

- Regulace:
 - Tvorba PRPP
 - Inhibice (ADP, GDP)
 - Stimulace (P_i)
 - Tvorba fosforibosylamidu
 - Nejdůležitější regulační místo
 - *Amidofosforibosyltransferasa* inhibována purinovými nukleotidy
 - Křížová reakce:
 - ATP pro GMP
 - GTP pro AMP
 - Tvorba ve vyváženém množství

Metabolismus purinových nukleotidů

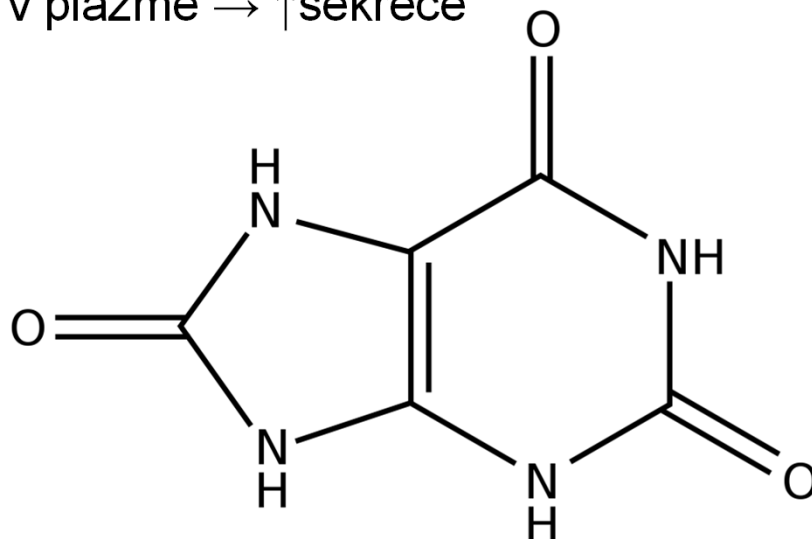
- Odbourávání
 - **KM**, allantoin, urea, glyoxylát
 - AMP → adenosin (defosforylace)
 - AMP → IMP (deaminace); sval
 - IMP → inosin → hypoxanthin + Rib-1-P → xanthin → KM
 - GMP → guanosin → guanin + Rib-1-P → xanthin → KM

Metabolismus purinových nukleotidů

- Opětovné využití purinových derivátů
 - Volné báze se oxidují jen částečně na KM
 - Část reaguje s PRPP → nukleosidmonofosfáty
 - „Salvage pathway“
 - *Adeninfosforibosyltransferasa* (adenin → AMP)
 - *Hypoxanthinguaninfosforibosyltransferasa* (hypoxanthin → IMP; guanin → GMP)
 - Oba enzymy inhibovány konečným produktem

Metabolismus purinových nukleotidů

- Hladina KM v krvi; vylučování KM
 - Tubuly: prakticky úplná resorpce; aktivním transportem se secernuje
 - Takže KM v moči → hlavně **sekrečním pochodem**
 - 1,2 – 1,6 % KM přítomné v primárním GF se vyloučí
 - ↑KM v plazmě → ↑sekrece



Poruchy purinového metabolismu

- Hyperurikémie a dna
 - $KM > 400 \mu\text{mol/l}$
 - Příčiny:
 - Snížené vylučování
 - Zvýšená biosyntéza
 - Chybná regulace

Poruchy purinového metabolismu

- Hyperurikémie a dna
 - Porucha vylučování KM
 - 70-75 % případů
 - Molekulární příčina neznámá
 - Postižen obousměrný resorpční sekreční systém
 - Rozpustnost KM → krystaly → dna

Poruchy purinového metabolismu

- Hyperurikémie a dna
 - Nadprodukce KM
 - 5-15 %
 - Nejsou vysvětleny metabolické pochody vedoucí ke zvýšené biosyntéze
 - Enzymové defekty:
 - Částečný nedostatek *hypoxanthinoguaninfosforibosyltransferasy*
 - Úplná nepřítomnost: Leschův-Nyhanův sy
 - » X-chromosomální a recesivní
 - Zvýšená aktivita *ribosafosfátdifosfokinasy*
 - Porucha v regulaci *amidofosforibosyltransferasy*
 - Zvýšená aktivita *XOD*

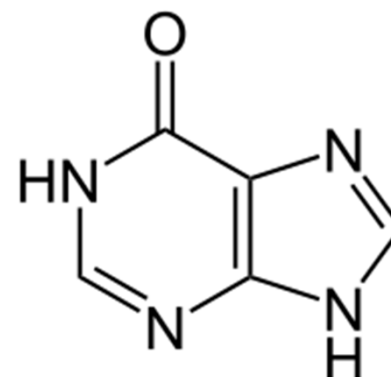
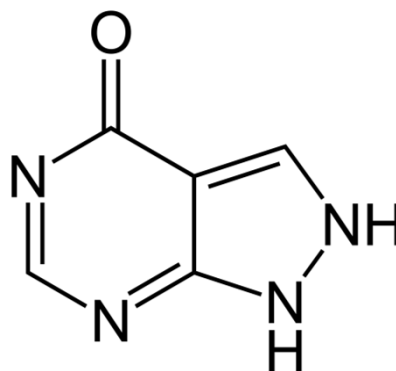


Poruchy purinového metabolismu

- Hyperurikémie a dna
 - Sekundární hyperurikémie
 - Jiné metabolické poruchy
 - Nedostatek *Glc-6-fosfatasy*
 - » ↑laktát a acetoacetát soutěží s urátem o transportery v tubulech
 - Zvýšený obrát NK
 - » Leukémie, hemolytická anémie
 - Chronická nedostatečnost ledvin

Poruchy purinového metabolismu

- Hyperurikémie a dna
 - Klinický obraz dny
 - Zánětlivé změny kloubů (kloub palce nohy)
 - *Circulus vitiosus*
 - Terapie
 - Kolchicin
 - Probenecid, sulfinpyrazin
 - Allopurinol



Poruchy purinového metabolismu

- Leschův-Nyhanův syndrom
 - Nedostatek *hypoxanthinuaninfosforibosyltransferasy*
 - Úloha při opětovném využití purinů
 - ↑PRPP, KM
 - X-vázaná dědičnost
 - Arthritis chybí
 - Těžké poruchy funkce ledvin
 - Neurologické symptomy
 - Sebezmrzačení
 - *Fosforibosyltransferasa* v CNS ?

Poruchy purinového metabolismu

- Nedostatek *adenosindeaminasy* a *purinnukleosidfosforylasy*
 - Těžké poruchy IS u dětí
 - Nedostatek *adenosindeaminasy*:
 - $\uparrow$ dATP, ATP, cAMP
 - Nedostatek *nukleosidfosforylasy*:
 - $\uparrow$ dGTP
 - Allosterická inhibice *ribonukleotidreduktasy* → nedostatečné množství všech 4 prekurzorů → porucha syntézy DNA
 - Porucha vývoje lymfocytů

Poruchy purinového metabolismu

- Xanthinurie
 - AR
 - Chybí XOD
 - KM pod 60 $\mu\text{mol/l}$
 - Xanthinové kameny

Metabolismus pyrimidinových nukleotidů

- Biosyntéza
 - $\text{Gln} + \text{CO}_2 + \text{ATP} \rightarrow \text{karbamoyl-P}$
 - Kondenzace s Asp $\rightarrow$ karbamoylaspartát $\rightarrow$ uzavření cyklu $\rightarrow$ dihydroorotát
 - Katalyzováno jedním enzymem s 3 aktivními centry
 - Dihydroorotát $\rightarrow$ dehydrogenace na orotát
 - $+ \text{PRPP} \rightarrow \text{orotidin-5'-P} \rightarrow \text{dekarboxylace} \rightarrow \text{UMP}$
 - Opět katalyzováno jedním enzymem s 2 aktivními centry

Metabolismus pyrimidinových nukleotidů

- Biosyntéza
 - Regulace:
 - První stupeň allostericky
 - Uridinové nukleotidy (-)
 - PRPP (+)
 - Dekarboxylace orotidin-P
 - UMP (-)



Metabolismus pyrimidinových nukleotidů

- Odbourávání
 - UMP → hydrolysa → uridin
 - Uridin → uracil (fosforylasa)
 - Uracil → dihydrouracil (uracilreduktasa)
 - Hydrolytické rozštěpení kruhu → β -ureidopropionová kyselina → hydrolytické odštěpení ureidoskupiny → β -Ala, CO_2 , NH_3
 - Thymin → β -aminobutyrate → 2-methyl-3-oxo-propionát → methmalonyl-CoA → sukcinyl-CoA

Poruchy pyrimidinového metabolismu

- Hereditární orotacidurie
 - Snížená aktivita orotátfosforibosyltransferasy a dekarboxylasy
 - ↑orotát
 - AR
 - Homozygoti vzácně
 - Plody umírají již intrauterinně

Poruchy pyrimidinového metabolismu

- Hereditární orotacidurie
 - Hypochromní megaloblastická anémie
 - Rezistentní k B₁₂, folátu, železu
 - Porucha tělesného a duševního vývoje
 - Jehličkové krystaly orotátu v moči
 - Terapie:
 - Dodání konečných produktů → zásah zpětnovazebné inhibice



Poruchy pyrimidinového metabolismu

- Hyper- β -aminoisobutyriaturie
 - Porucha v odbourávání T

