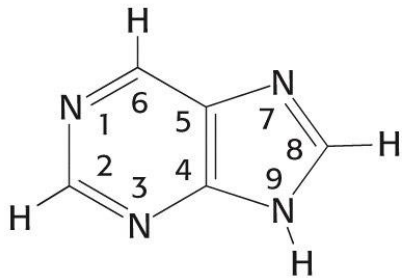


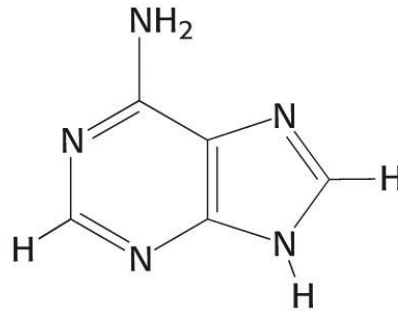
Poruchy metabolismu purinů a pyrimidinů

Puriny a pyrimidiny

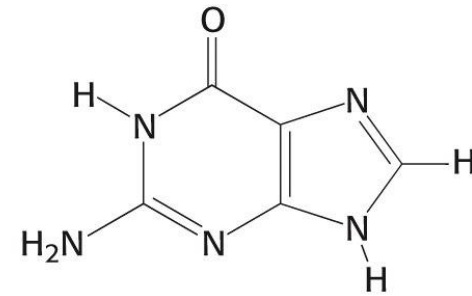
PURINES



Purine

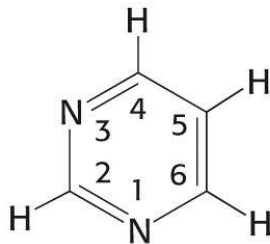


Adenine

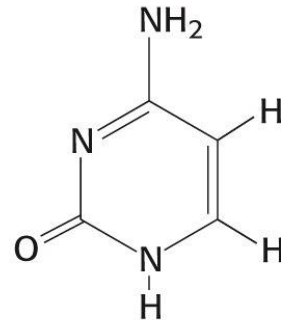


Guanine

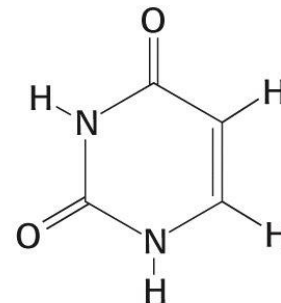
PYRIMIDINES



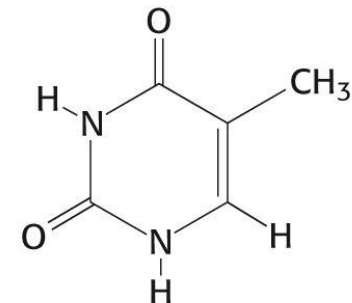
Pyrimidine



Cytosine



Uracil



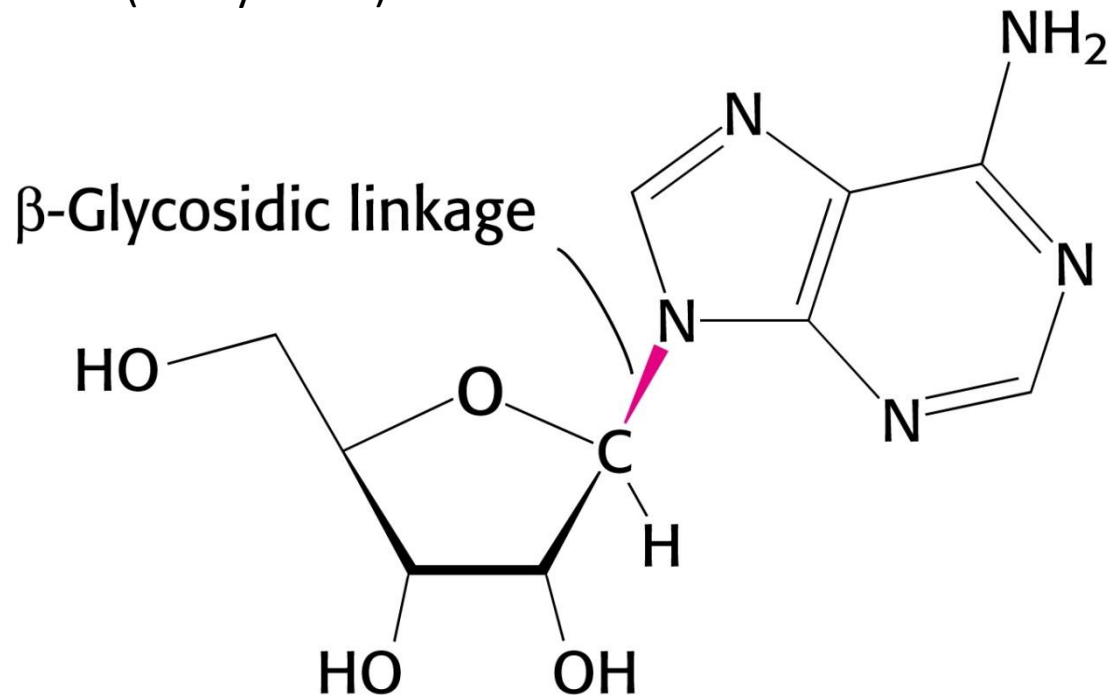
Thymine

RNA

DNA

Nukleosidy, N-glykosidová vazba

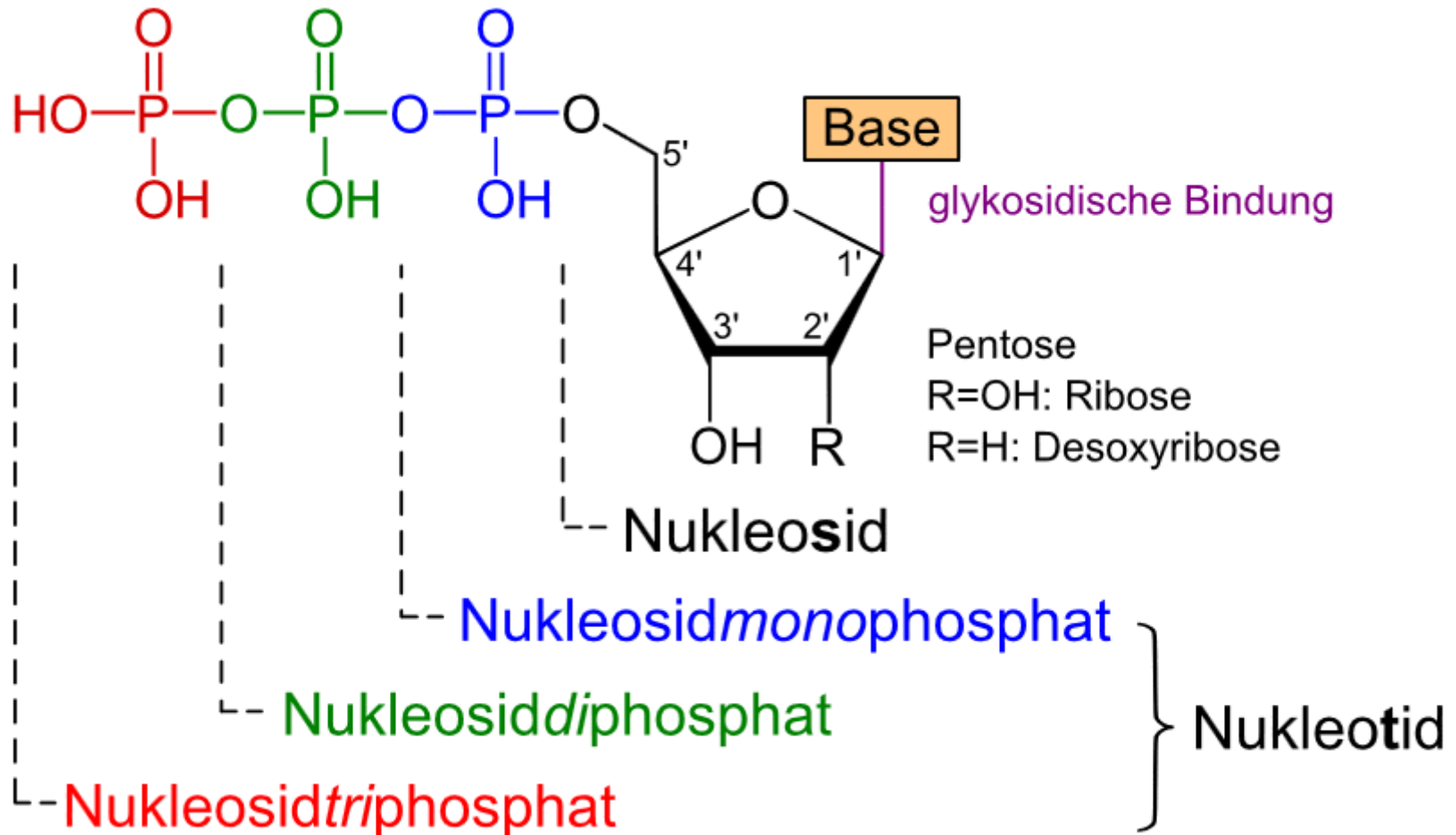
báze + ribóza (deoxyribóza)



RNA: adenosin, guanosin, cytidin, uridin

DNA: deoxyadenosin, deoxyguanosin, deoxycytidin, thymidin

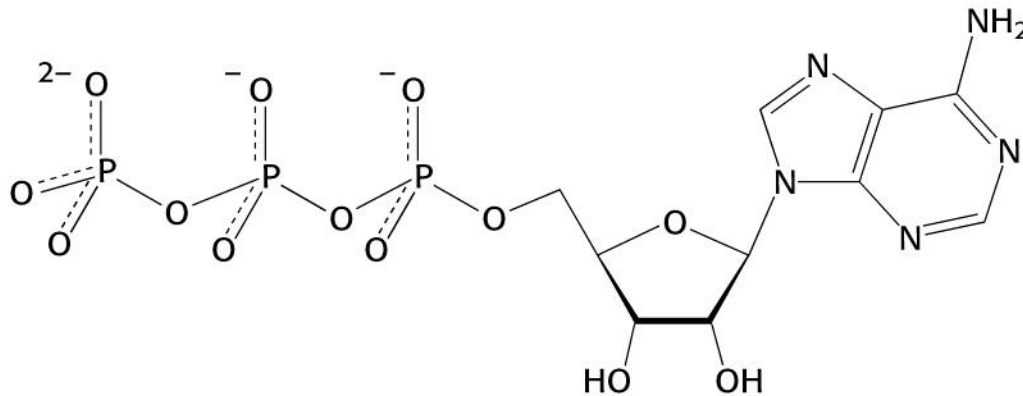
Základní struktura NK



File:Nucleotide nucleoside general.svg. [online]. 5.9.2013 [cit. 2014-07-23]. Dostupné z: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nucleotide_nucleoside_general.svg

Nukleotidy

báze + ribóza (deoxyribóza) + k. fosforečná

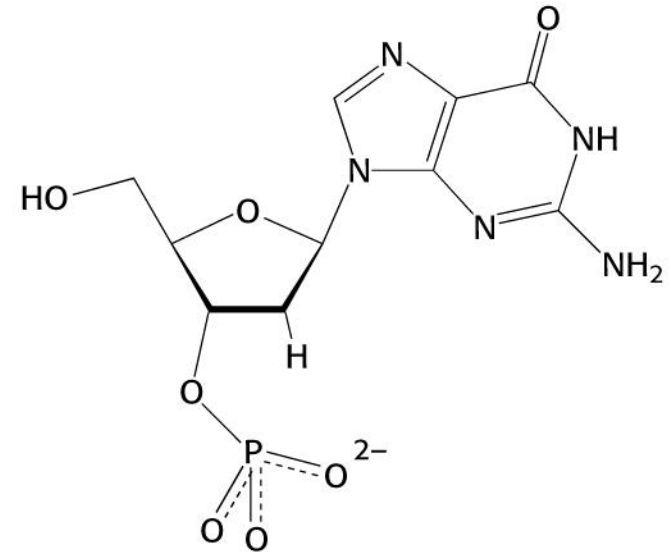


adenosin-5'-trifosfát

5'-ATP

5'-nukleotid - nejčastější

deoxyguanosin-3'-monofosfát

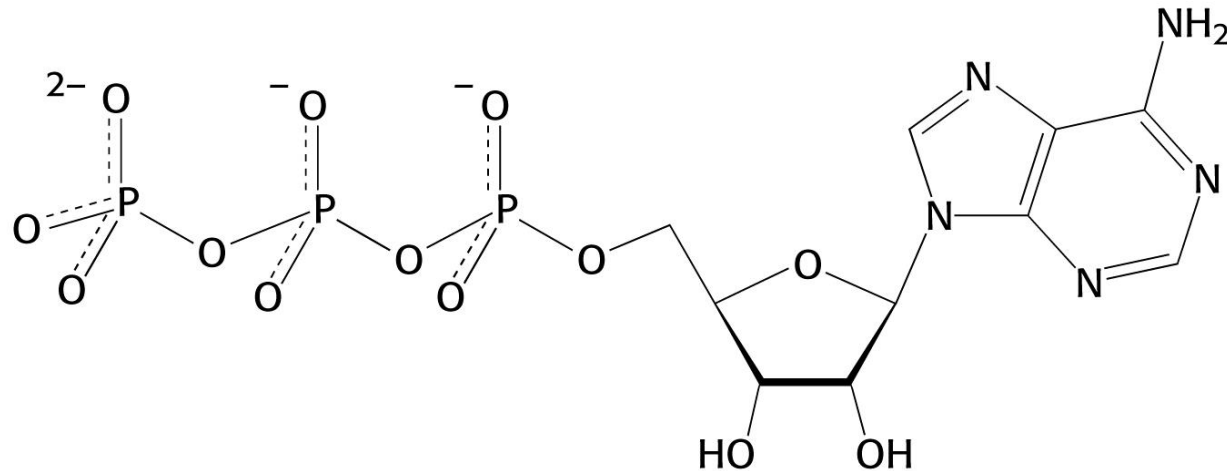


3'-dGMP

3'-nukleotid

Nukleotid = nukleosid spojený esterovou vazbou s fosfátovými skupinami

Adenosin-5'-trifosfát (ATP)



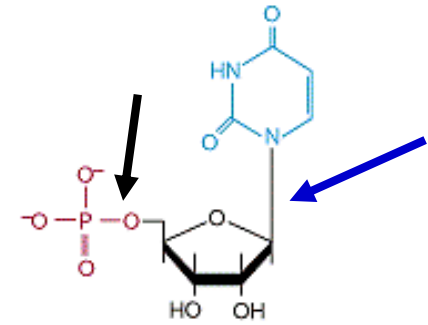
5'-ATP

trifosfát připojený k cukru na C5'

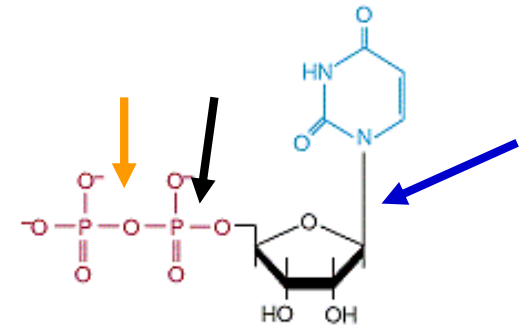
adenosin připojený k cukru na C1'

Ribonukleotidy

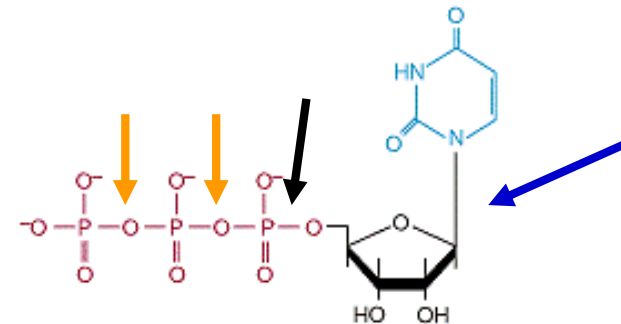
- * N-glykosidová vazba
- * esterová vazba
- * anhydridové vazby



Uridine 5'-monophosphate (UMP)



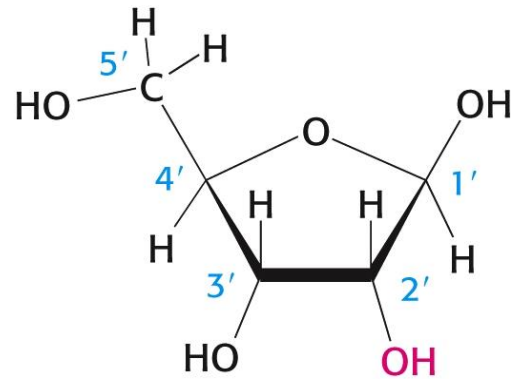
Uridine 5'-diphosphate (UDP)



Uridine 5'-triphosphate (UTP)

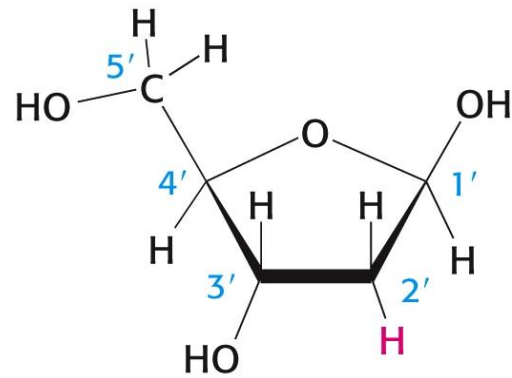
Rozdílné cukry v RNA a DNA

RNA



Ribose

DNA



Deoxyribose

Purinové a pyrimidinové nukleotidy

- nezbytné pro všechny buňky
- hlavně 5-nukleosid*di* a *trifosfáty*
- **ribonukleotidy**: celková koncentrace poměrně konstantní (mM), mění se jen jejich poměr (*nejvíce: ATP*)
- **deoxyribonukleotidy**: hladina závisí na buněčném cyklu (μM)

Rozdělení nukleotidů

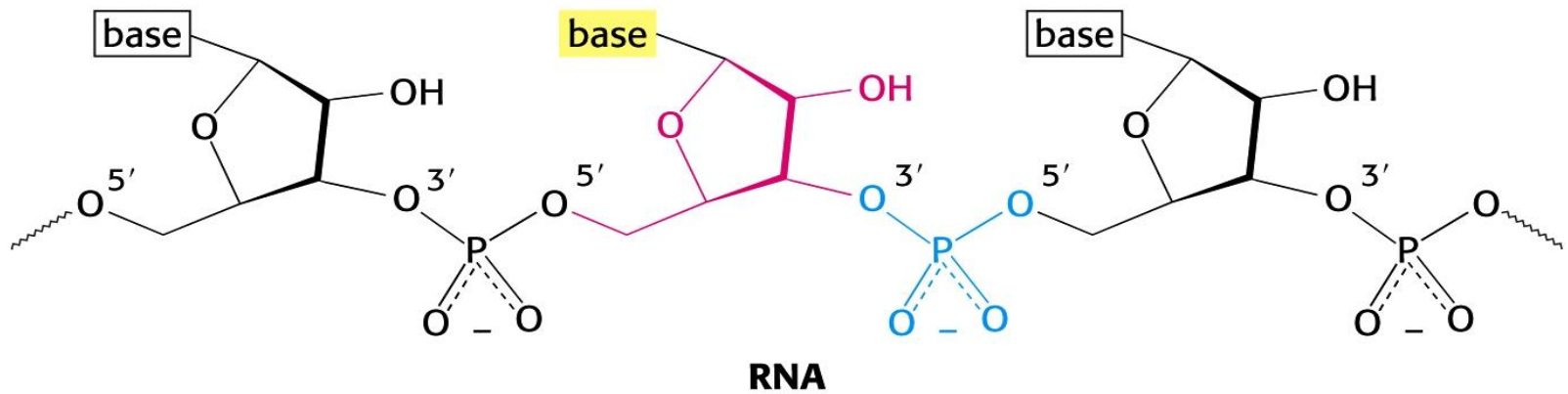
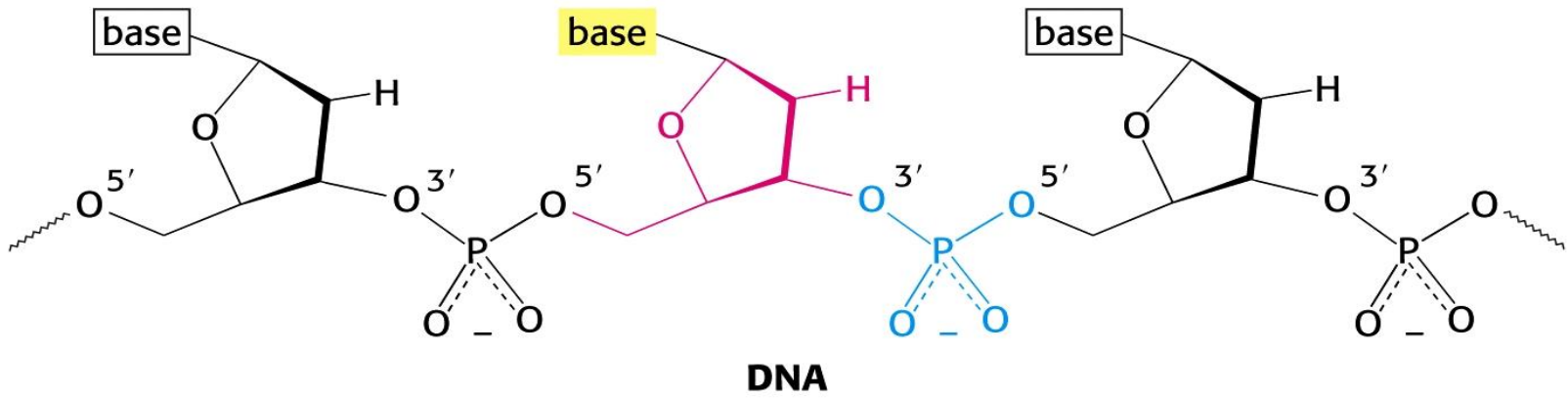
- **purinové**: obsahují adenin, guanin, hypoxanhin nebo xanthin
- **pyrimidinové**: obsahují cytozin, uracil nebo thymin
- **ribonukleotidy** (obsahují ribózu)
- **deoxyribonukleotidy** (obsahují deoxyribózu)
 - vznikají redukcí ribonukleosid difosfátů (NADPH)

Vlastnosti nukleotidů

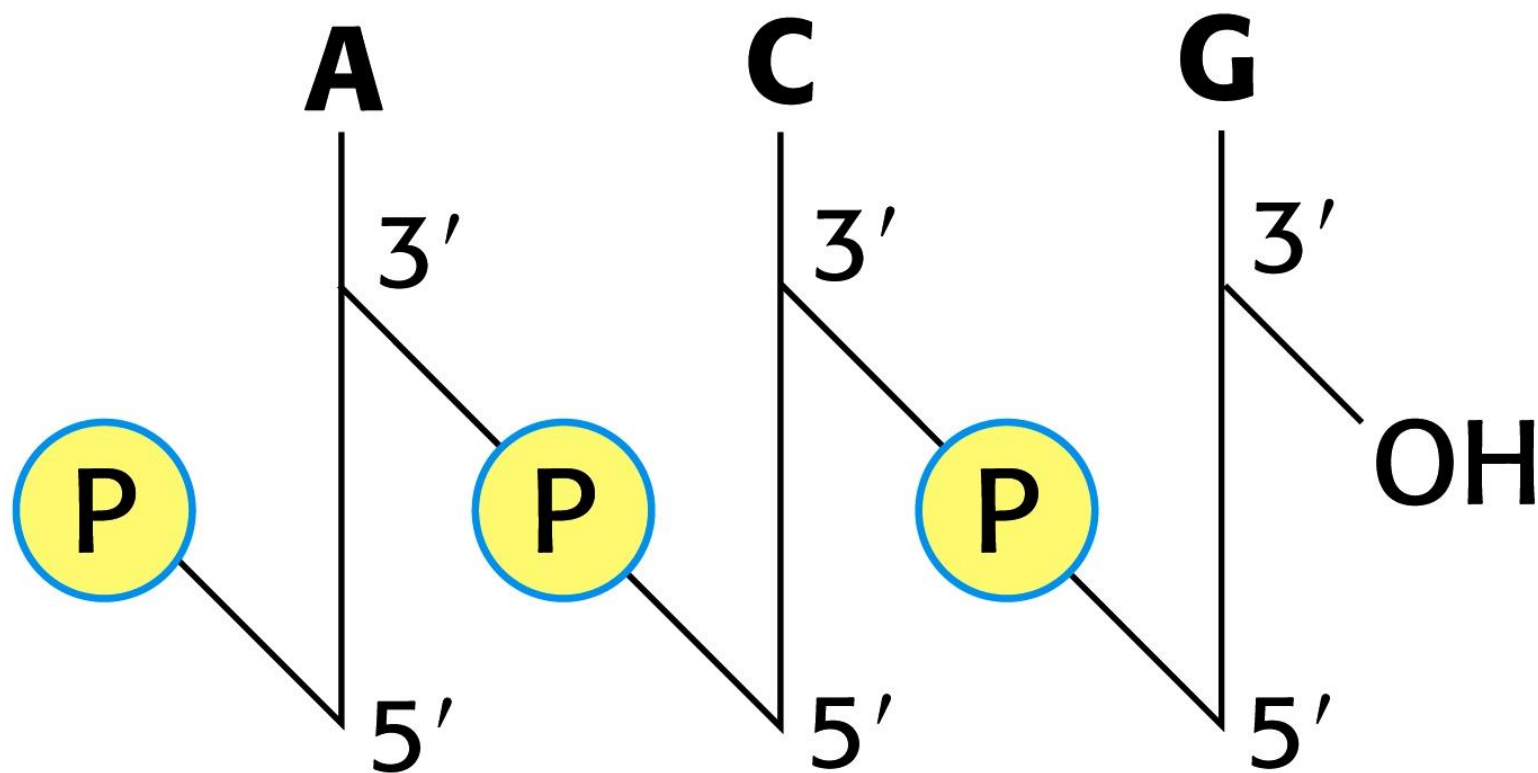
- silná absorpce UV záření (260 nm)
- puriny méně stabilní v kyselém prostředí než pyrimidiny
- **polární** koncové fosfátové skupiny
 - názvy: adenylát nebo kyselina adenylová,...

Struktura DNA a RNA

3'-to-5' fosfodiesterová vazba



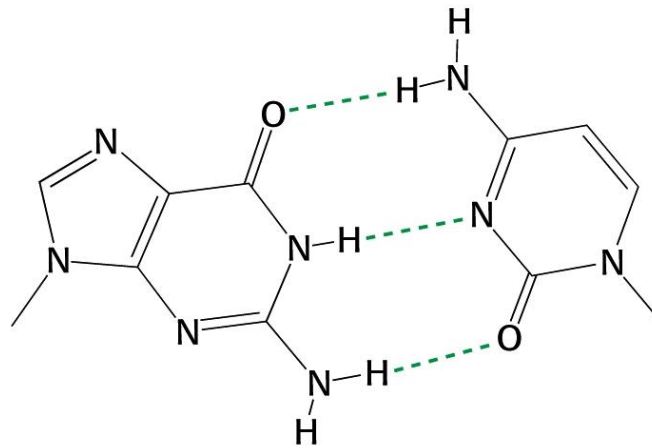
Struktura DNA řetězce



5'-konec, připojení fosfátu

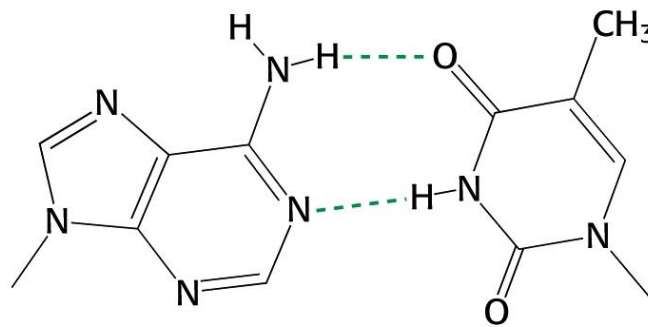
3'-konec, volná hydroxylová skupina

Párování bází



Guanine

Cytosine



Adenine

Thymine

Nukleotidy v metabolismu

1) energetický metabolismus

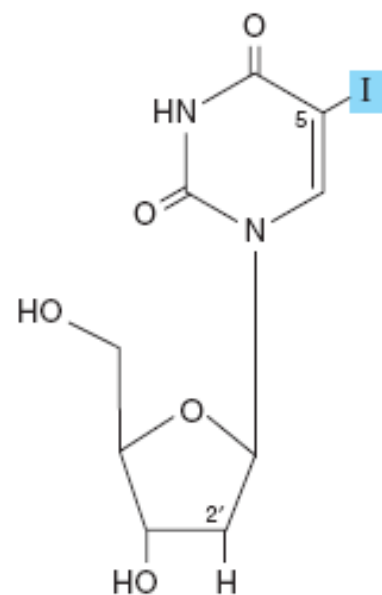
ATP - hlavní biologický přenašeč volné energie - „energetická konzerva“
(30 kJ/mol / odštěpení fosfátu)

- fosfotransferasové reakce (kinasy)
- svalová kontrakce, aktivní transport

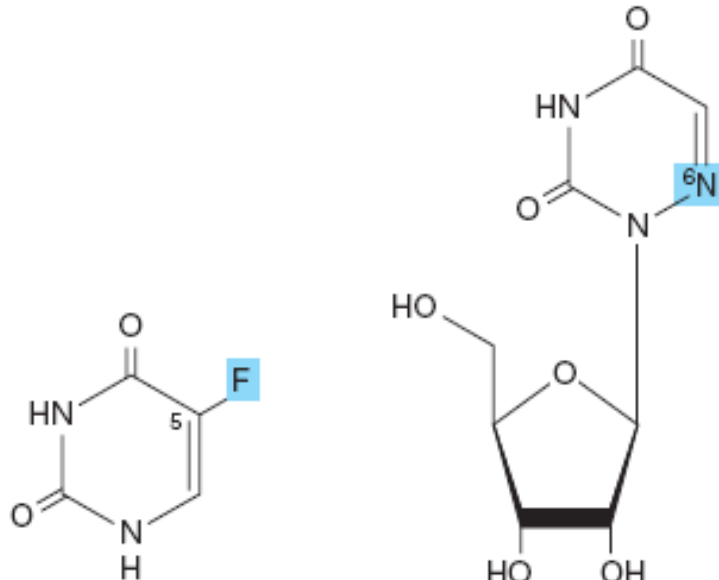
2) monomerní jednotky RNA a DNA

- substráty pro syntézu: nukleosidtrifosfáty

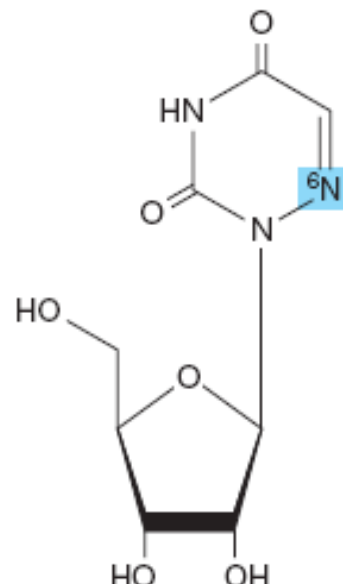
Analoga bází a nukleosidů se používají jako cytostatika



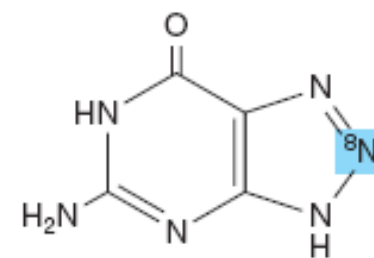
5-Iodo-2'-deoxyuridine



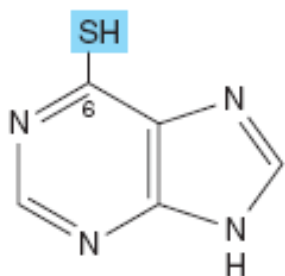
5-Fluorouracil



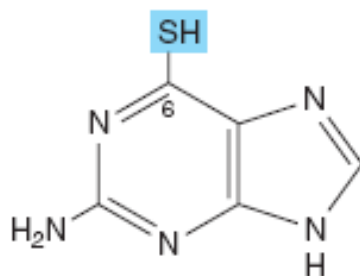
6-Azauridine



8-Azaguanine



6-Mercaptopurine

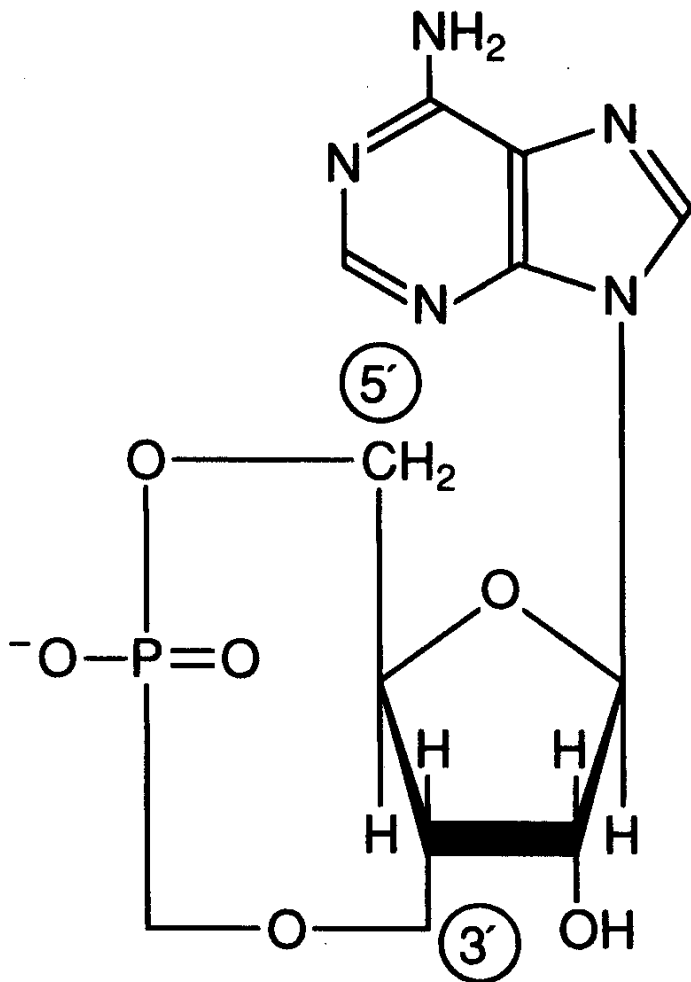


6-Thioguanine

Figure 33-12. Selected synthetic pyrimidine and purine analogs.

3) mediátory metabolických procesů, druhý posel

cAMP, cGMP („druhý posel“)



**Cyklický
adenosinmonofosfát
(cAMP)**

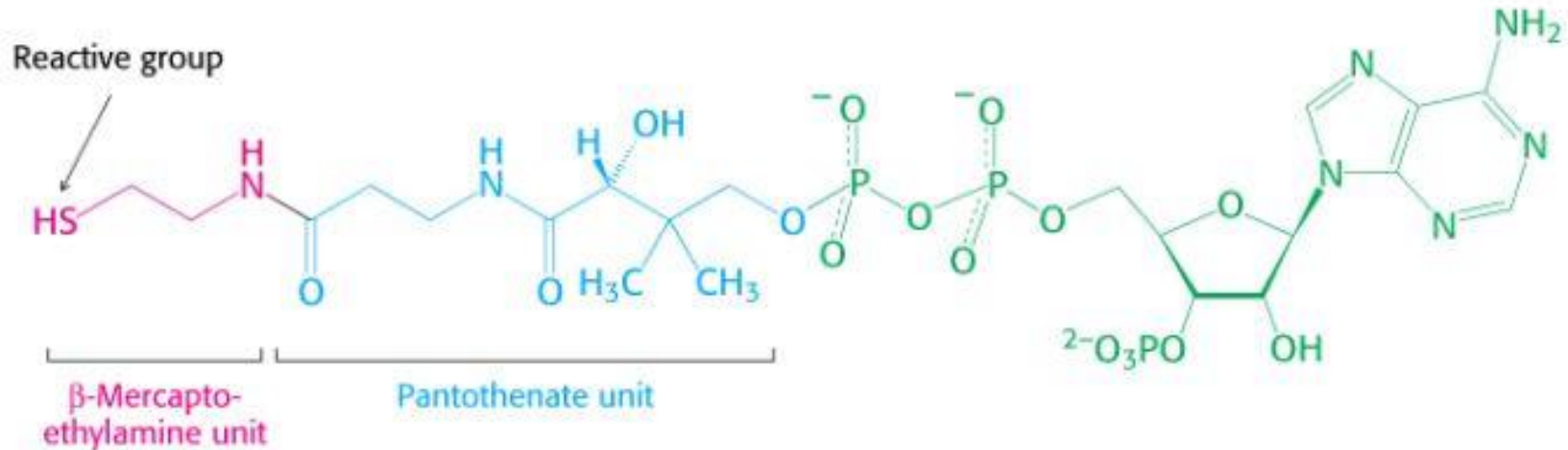
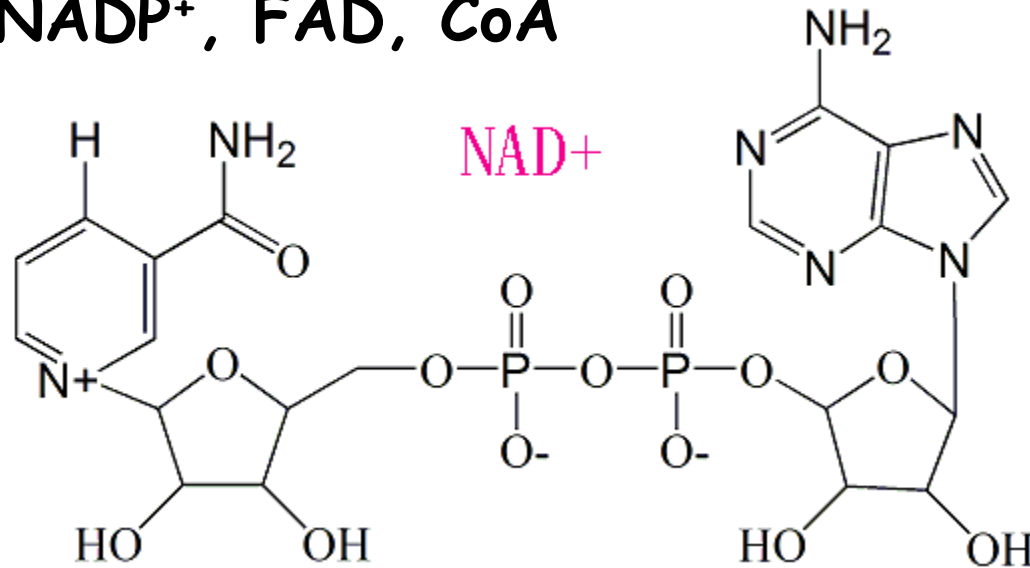
Obrázek převzat z

<http://www.benbest.com/health/cycAMP.gif>

(leden 2008)

4) součásti koenzymů

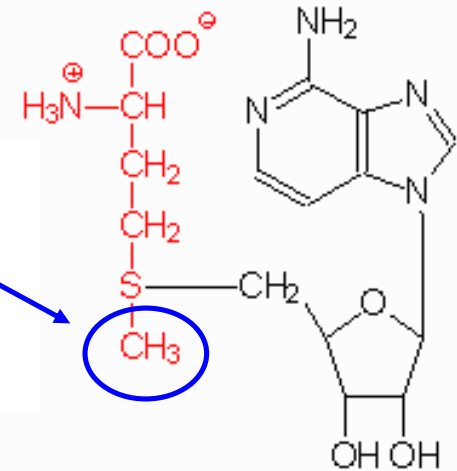
➤ NAD^+ , NADP^+ , FAD , CoA



Obrázky převzaty z <http://lxyanq.myweb.uqa.edu/bcmb8010/pic/NAD+.gif> a <http://oregonstate.edu/instruct/bb450/stryer/ch14/Slide26.jpg> (leden 2008)

5) aktivace intermediátů

- UDP-Glc, GDP-Man, CMP-NANA
- CDP-cholin, ethanolamin, diacylglycerol
- SAM → methylace
- PAPS → sulfatace

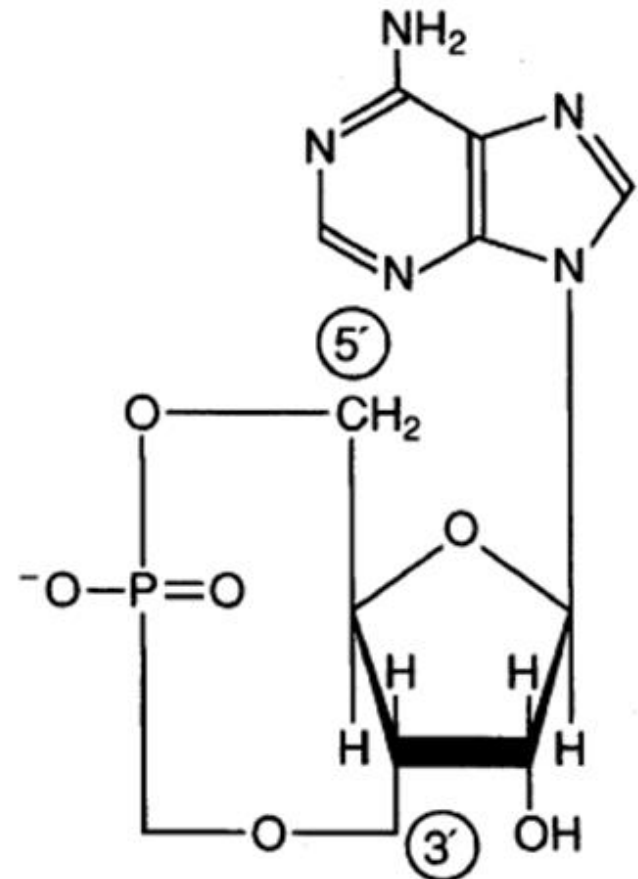


6) allosterické efekty

- regulace klíčových enzymů metabolických drah

Role nukleotidů

1. Součást makroergních sloučků (30 kJ/mol, GTP)
2. Součást NK
3. Součást druhých posílů (cAMP)
4. Součást kofaktorů (NAD, FA, NADP, CoA...)
5. aktivace intermediátů
6. allosterické efekty



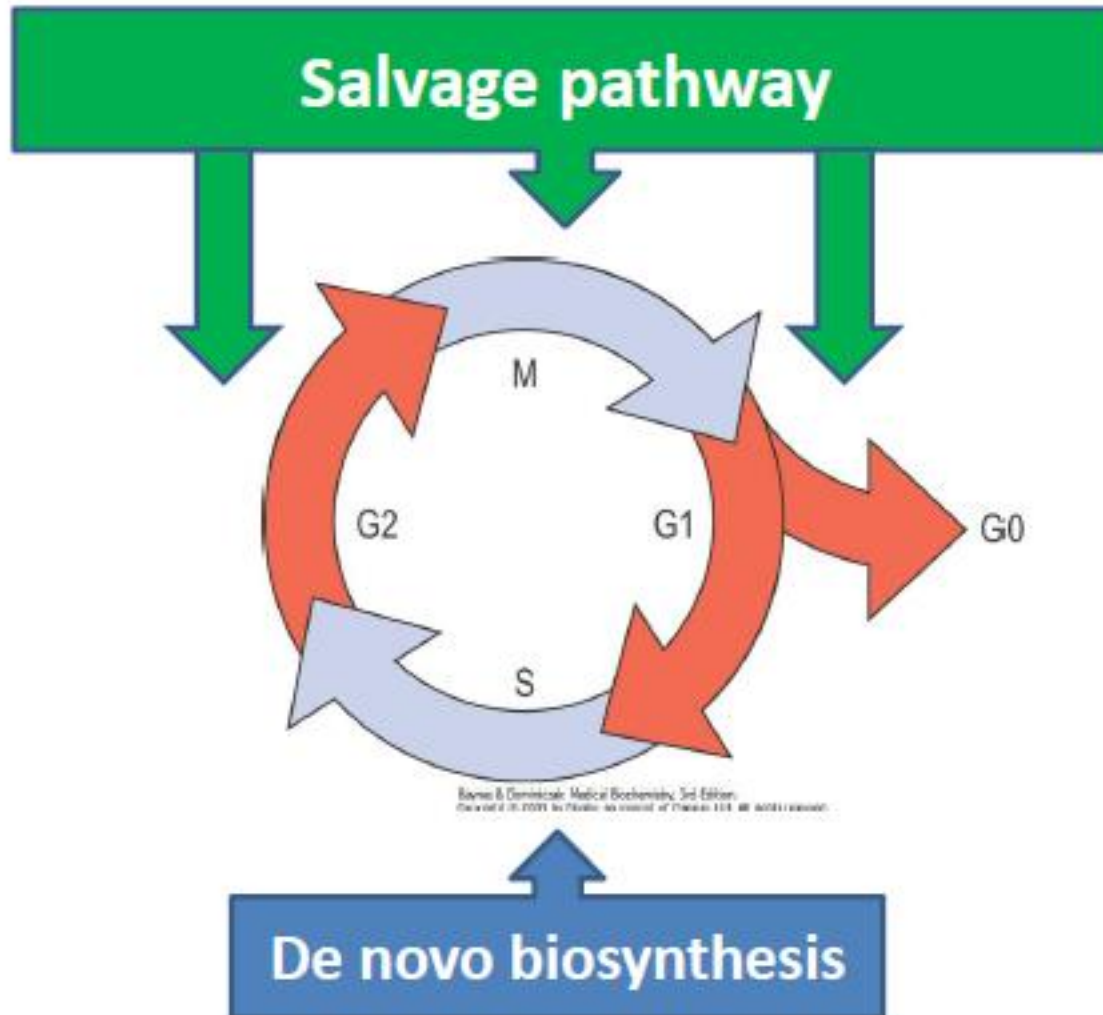
TEST

<http://www.benbest.com/health/cycAMP.gif>

Biosyntéza purinů/pyrimidinů

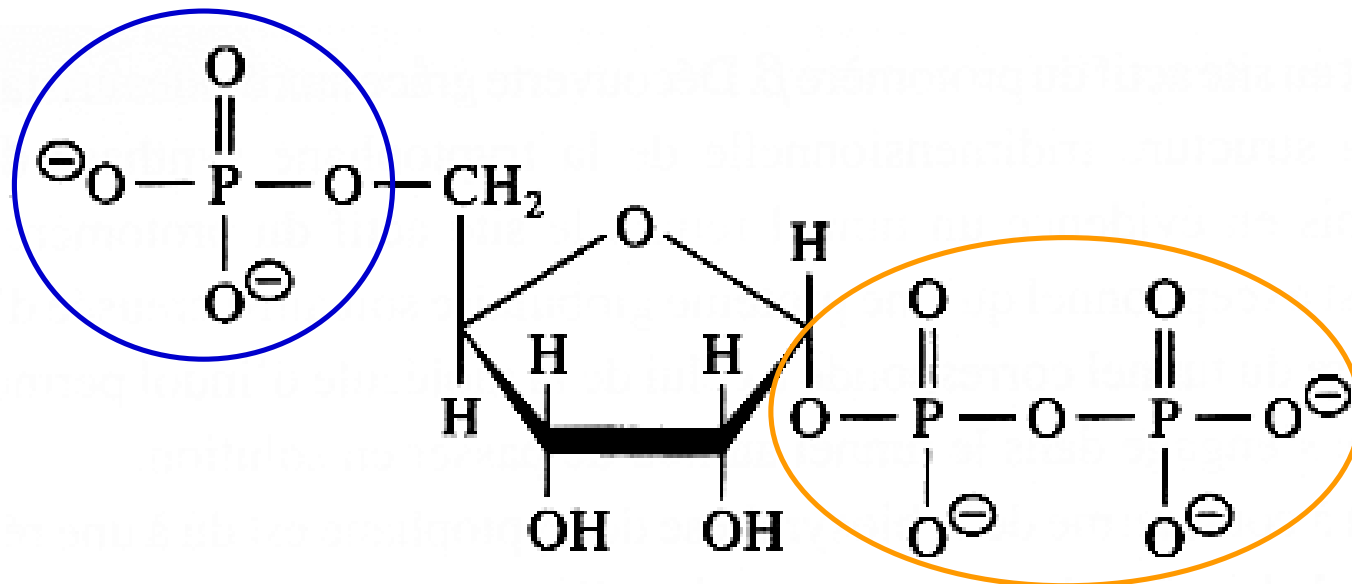
- Nejsou esenciální
- **Zdroje:**
 - syntéza *de novo* (energeticky náročná) nebo
 - **Setřící způsob - syntéza z produktů degradace - „salvage reactions“**
- v játrech (cytoplazma), koenzym: **tetrahydrofolát**
- je třeba **cukr** (ribóza), **AK** (glycin, glutamin, aspartát), **pentóza** (z pentózového cyklu)
- biosyntéza je koordinována
- **Trávení:**
 - **potrava** (trávení pomocí pankreatických endonukleáz: ribonukleázy, deoxyribonukleázy), nukleosidy+ fosfáty, hydrolýza nukleosidázami na dusíkaté báze+pentozy, většina těchto purinů je vyloučena z těla ve formě urátů, aniž by se zabudovala do bb. struktur

Cell cycle and P/P synthesis



PRDP = 5-fosforibozyl-1-difosfát

PRPP = fosforybozyl-pyrofosfát



5-Phosphoribosyl 1-pyrophosphate
(PRPP)

**! společný substrát pro syntézu !
purinů i pyrimidinů**

Obrázek převzat z [http://ead.univ-](http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/9AAaromatiques/8PRPP.gif)

[angrs.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/9AAaromatiques/8PRPP.gif](http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/2N2NH3aaetUree/2Figures/9AAaromatiques/8PRPP.gif) (leden 2008)

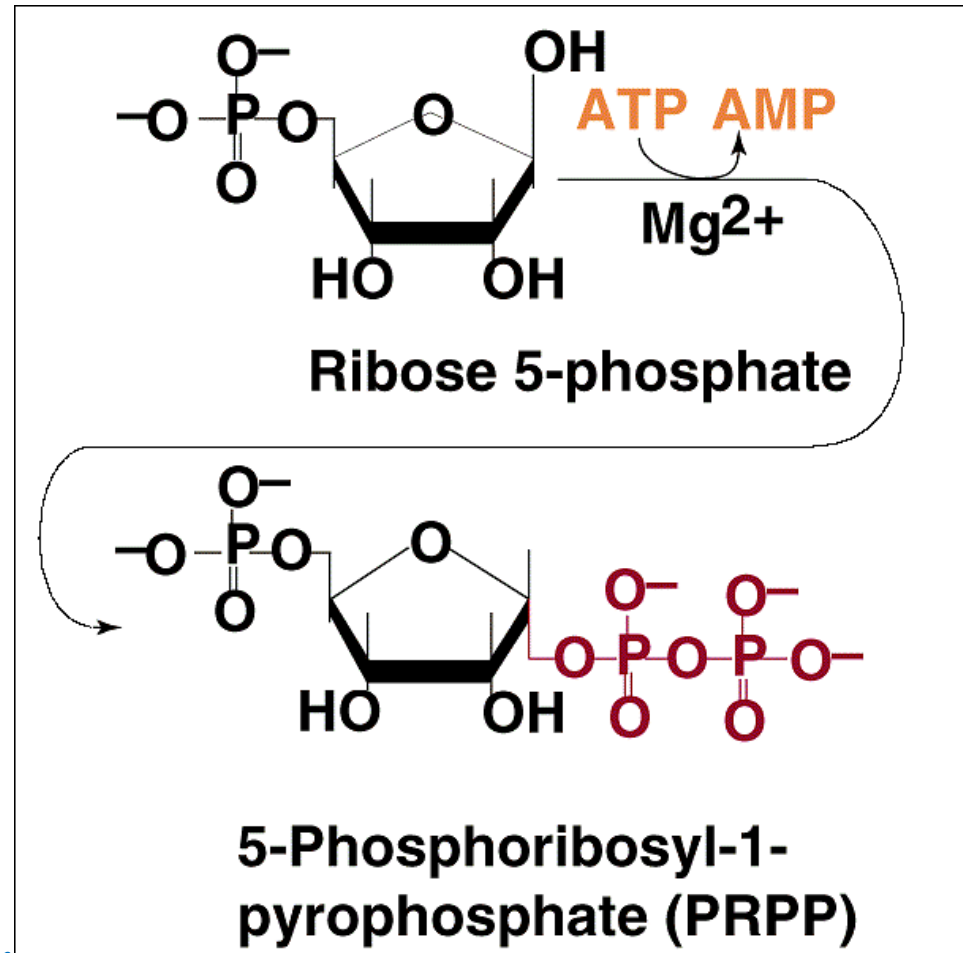
PRDP = 5-fosforibozyl-1-difosfát

- jeho syntéza je **klíčovou reakcí** pro biosyntézu nukleotidů
- **PRDP-syntetáza** je cílem zpětnovazebné inhibice *nukleosid di- a trifosfáty*
- prekurzor:
 - * ribóza-5-fosfát (pentózový c.)
 - * ribóza-1-fosfát
(fosforolýza nukleosidů)

- využití:

- **regulace** syntézy nukleotidů
- **substrát** pro syntézu nukleotidů

PRDP-syntetáza je cílem zpětnovazebné inhibice *nukleosid di- a trifosfáty*



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

PRPP = PRDP

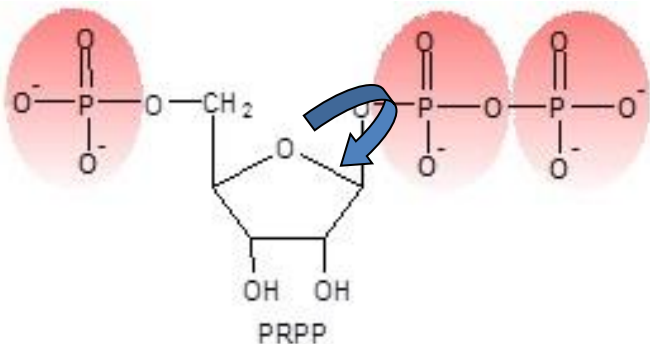
Rozdíly v syntéze purinů a pyrimidinů

Syntéza purinů a pyrimidinů *probíhá jako puzzle* - do molekuly výsledné báze jsou postupně přidávány kousky z jiných molekul, aby nakonec vytvořily požadovanou strukturu.

Rozdíl v syntéze purinů a pyrimidinů je již v začátku. Při syntéze purinů je nejprve nasyntetizováno PRPP, na které se následně napojí různé skupiny, které dají základ budoucí bázi, u syntézy pyrimidinů je nejprve vytvořena báze, na kterou se poté naváže ribosa-5-P z PRPP.

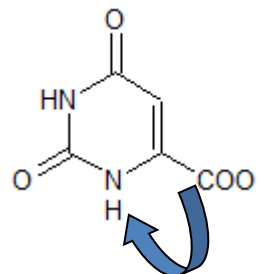
Puriny

Základem PRPP, na něj se postupně navazují další skupiny



Pyrimidiny

Nejprve syntéza heterocyklu, po té navázání ribosa-P z PRPP



Srovnání metabolismu purinů a pyrimidinů

	puriny	pyrimidiny
PRPP	první krok	poslední krok
produkt	IMP	UMP
lokalizace	cytoplazma	cytoplazma
degradační produkty	k. močová, amoniak	CO_2 , NH_3 , β – <i>alanin</i> , β – <i>aminoisobutyrate</i>

Syntéza purinových nukleotidů

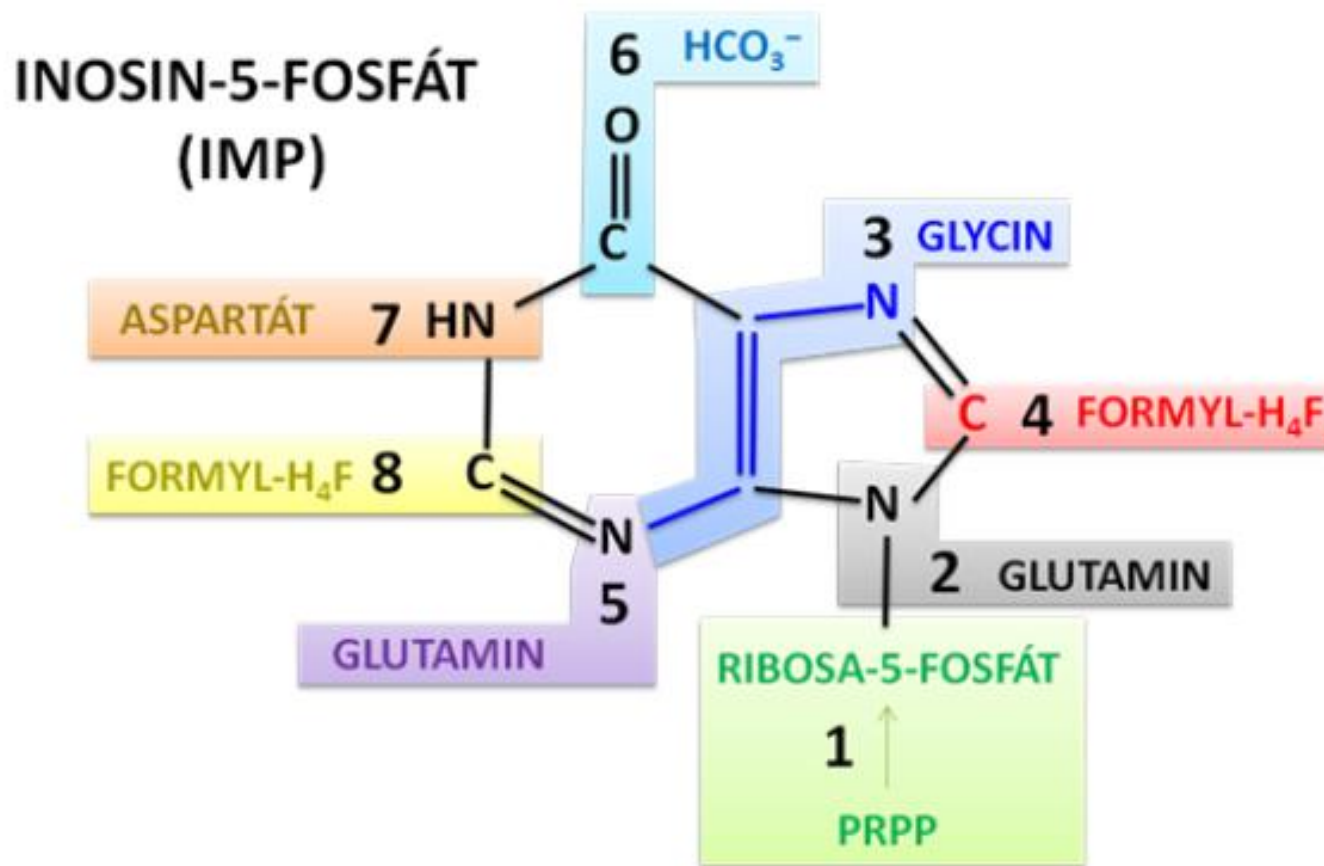
- **de novo** (nová výstavba purinového kruhu)
- **šetřící reakce** (syntéza z bází a nukleosidů)
 - mnohem méně energeticky náročné než de novo syntéza
 - snižují syntézu de novo
 - substráty:
 - a) báze (adenin, guanin, hypoxanthin)
PRDP
 - b) ribonukleosidy
ATP

Biosyntéza purinových nukleotidů

(multienzymový komplex)

Převážně
játra

cytoplasma

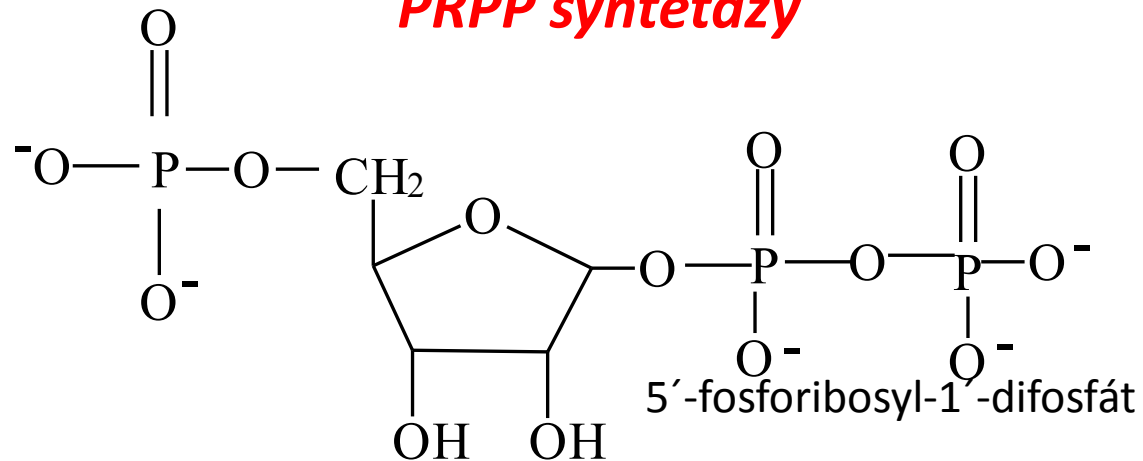


Biosyntéza purinů

- Syntetizují se přímo **nukleotidy**
- Začíná z pentózy (**ribóza-5'-fosfát**), fosforylace na **PRPP** (5'-fosforibosyl-1'-difosfát)



PRPP syntetázy



Pozn. PRPP je nezbytný i pro syntézu pyrimidinů, NAD⁺, NADP⁺

Zvýšená aktivita PRPP syntázy

- X-vázaná dědičnost
- Zvýšená tvorba PRPP vede ke zvýšené tvorbě purinů de novo a také k jejich zvýšené degradaci cestou kyseliny močové
- **Kyselina močová** je v plazmě špatně rozpustná, zvyšování její koncentrace v plazmě vede k její krystalizaci a následnému usazování ve měkkých tkáních ve formě urátu sodného (Arthritis uratica)
- Ložiska se nazývají dnavé tofy, vyvolávají zánětlivou reakci, jsou bolestivé
- Arthritis uratica může být akutní nebo chronická, přítomna urátová lithiáza, možné ledvinné selhání
- Neurologické příznaky u kojenců
- **Léčba:** *alopurinol* (analog purinu) inhibuje xanthinoxidázu, čím blokuje tvorbu kyseliny močové a hromadí se hypoxanthin a xanthin, které jsou rozpustnější; *dieta* s nízkým obsahem purinů (zvýšeně v mase, luštěninách, kávě, černém čaji); *alkalizace vnitřního prostředí* podáním sodného bikarbonátu; *zvýšený příjem tekutin*

1. Zvýšená aktivita PRPP syntázy

- Přeměna ribóza-5' - fosfátu na PRPP
- Její zvýšená aktivita vede k **hyperurikémii až dně**
- Geneticky kódovaná, vázaná na X-chromozom
- Neurologické obtíže, hluchota, autistické chování

PPRP synthase superactivity

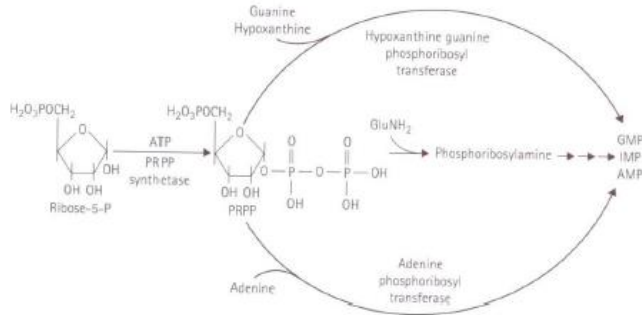


Figure 67.1 PRPP synthetase. The role of the product PRPP is central in the interrelation of purines and their nucleotides.

PPRP synthase superactivity

William N Nyhan, Bruce A Barshop, Pinar T Ozand (eds). Atlas edition. London: Hodder Arnold, 2005



Figure 67.2 S.M., a 3-year-old with an abnormal PRPP synthetase. The odd grimace was characteristic. (Reprinted with permission from the Journal of Pediatrics [5]).

- X-linked diseases
- Increased activity (activating mutation)
- Hyperuricemia, gout
- Neurological impairment (unclear)
- Deafness hluchota
- PMR, autistic-like behaviour

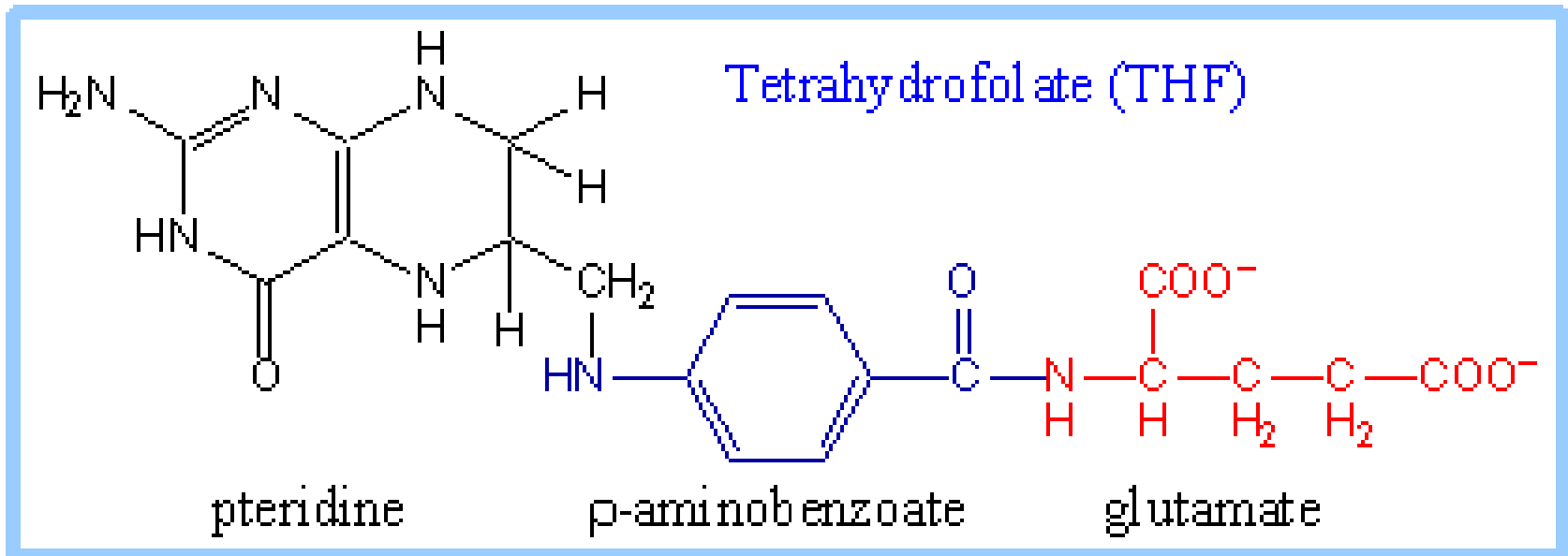
Syntéza purinových nukleotidů **de novo** (I)

- velká spotřeba energie (ATP)
- cytoplazma buněk různých tkání, hlavně játra
- substráty:
 - * 5-fosforibozyl-1-difosfát
(= PRDP = PRPP)
 - * **aminokyseliny**
(Gln, Gly, Asp)
 - * deriváty tetrahydrofolátu, CO_2
- koenzymy:
 - * tetrahydrofolát (= kys.listová)
 - * NAD^+

Folát je vitamin

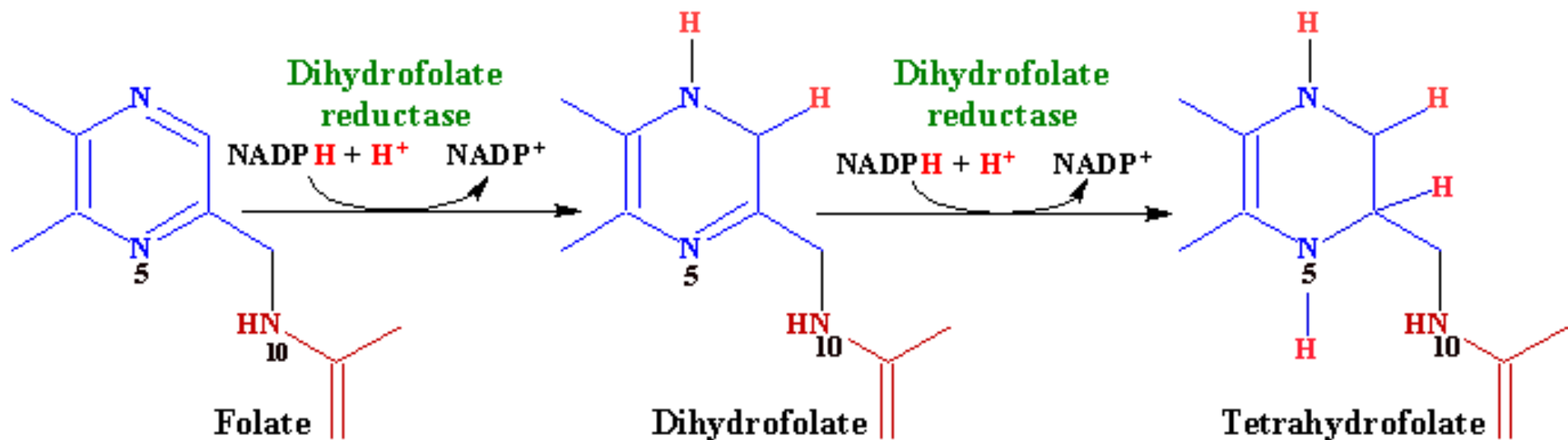
- člověk ho nedokáže syntetizovat

Zdroje: listová zelenina, játra, celozrnné potraviny, kvasnice



Bakterie folát syntetizují:
sulfonamidy jsou analoga PABA
→ antibakteriální účinek

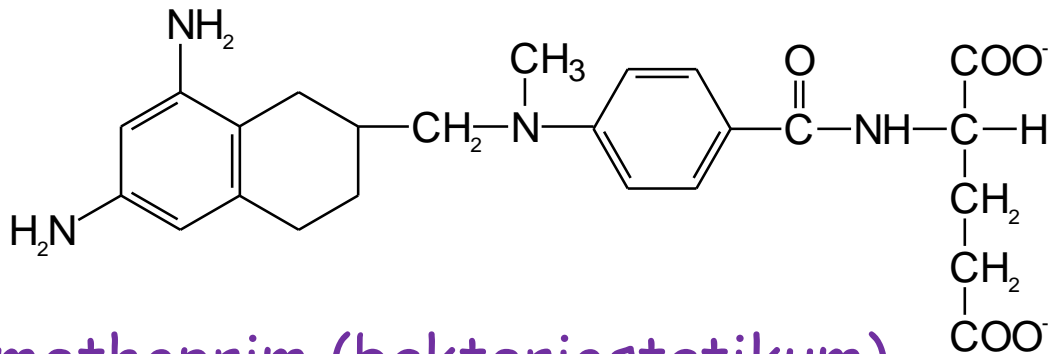
Aktivace fofátu (redukce)



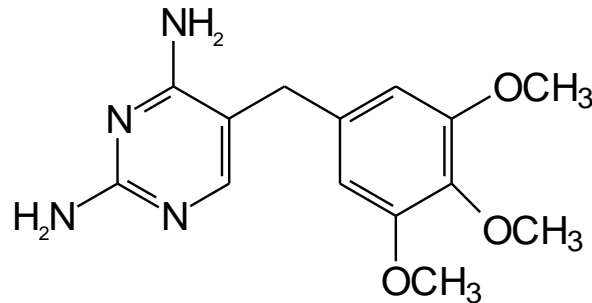
Dihydrofolát-reduktáza je inhibována
Methotrexátem

3. Inhibitory dihydrofolátreduktázy

- Methotrexát (antimetabolit, terapie leukémie)



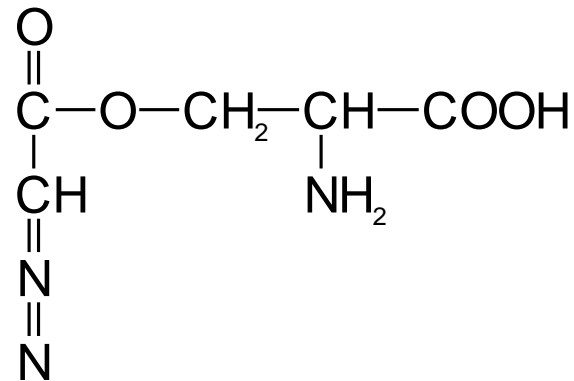
- Thimethoprim (bakteriostatikum)



Antimetabolity

- ***Azaserin***

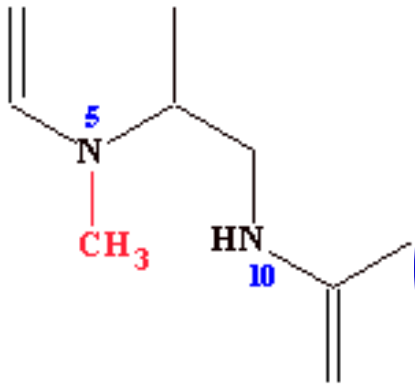
- cytostatické ATB
- analog serinu



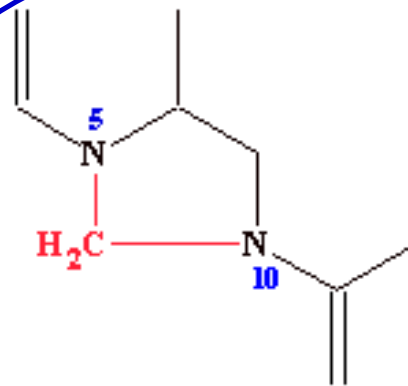
- ***6-thioguanin, 6-merkaptopurin***

- syntetická analoga
- zásah do metabolismu NK, protinádorová léčba, imunosuprese (6-merkaptopurin)

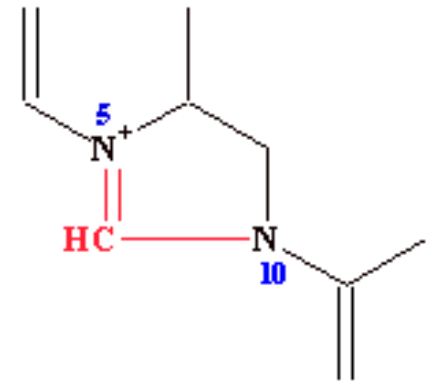
Deriváty tetrahydrofolátu



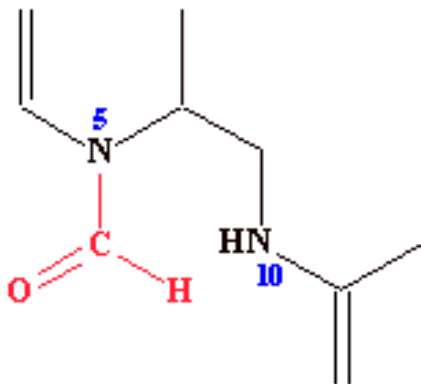
N⁵-Methyl-tetrahydrofolate
carries methyl groups



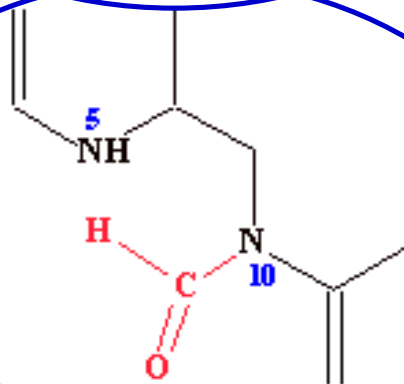
N⁵-N¹⁰-Methylene-tetrahydrofolate
carries methylene groups



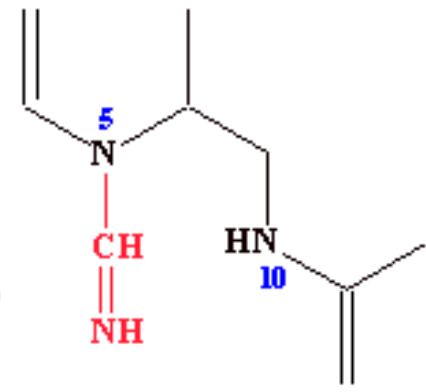
N⁵-N¹⁰-Methenyl-tetrahydrofolate
carries methenyl groups



N⁵-Formyl-tetrahydrofolate
carries formyl groups

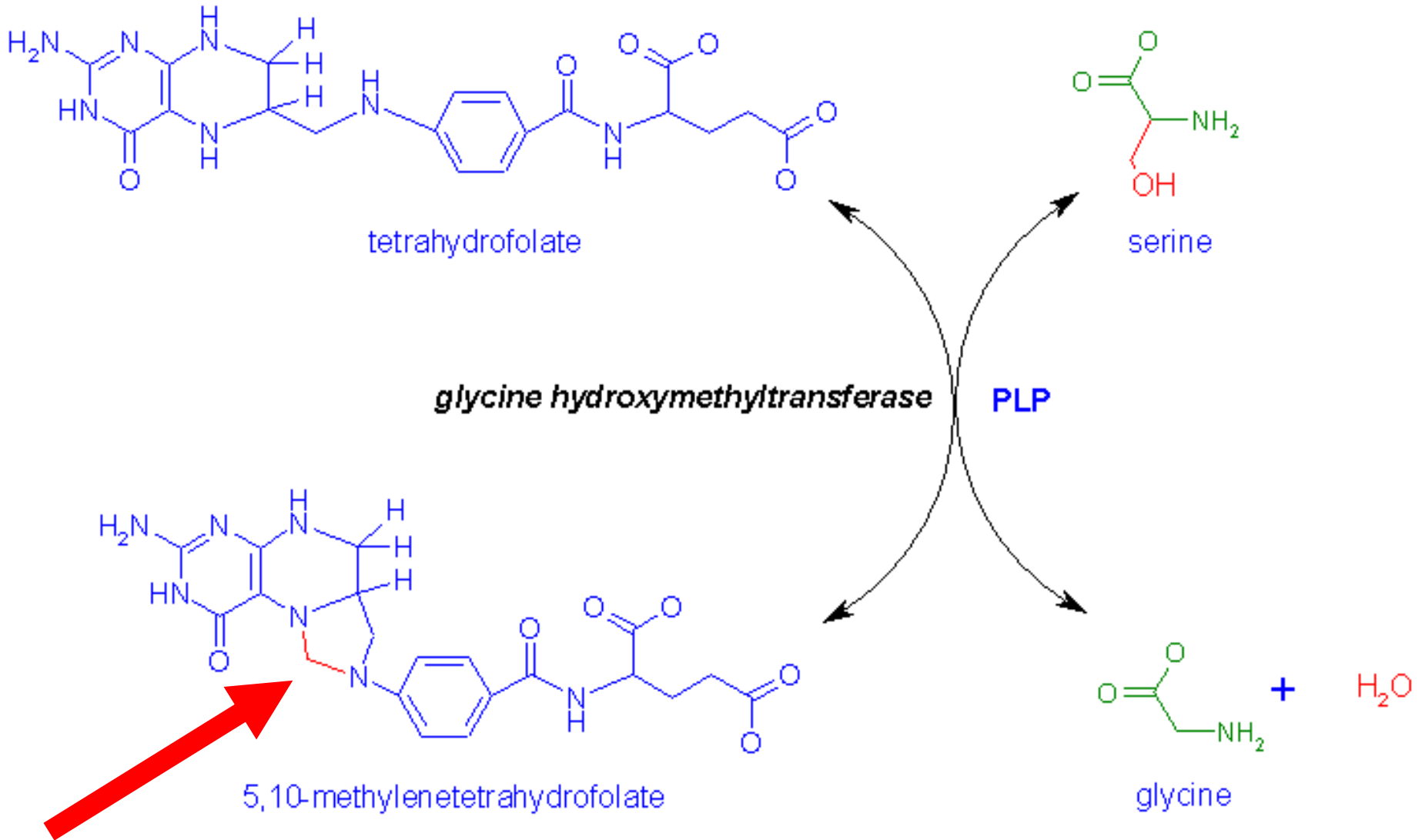


N¹⁰-Formyl-tetrahydrofolate
carries formyl groups

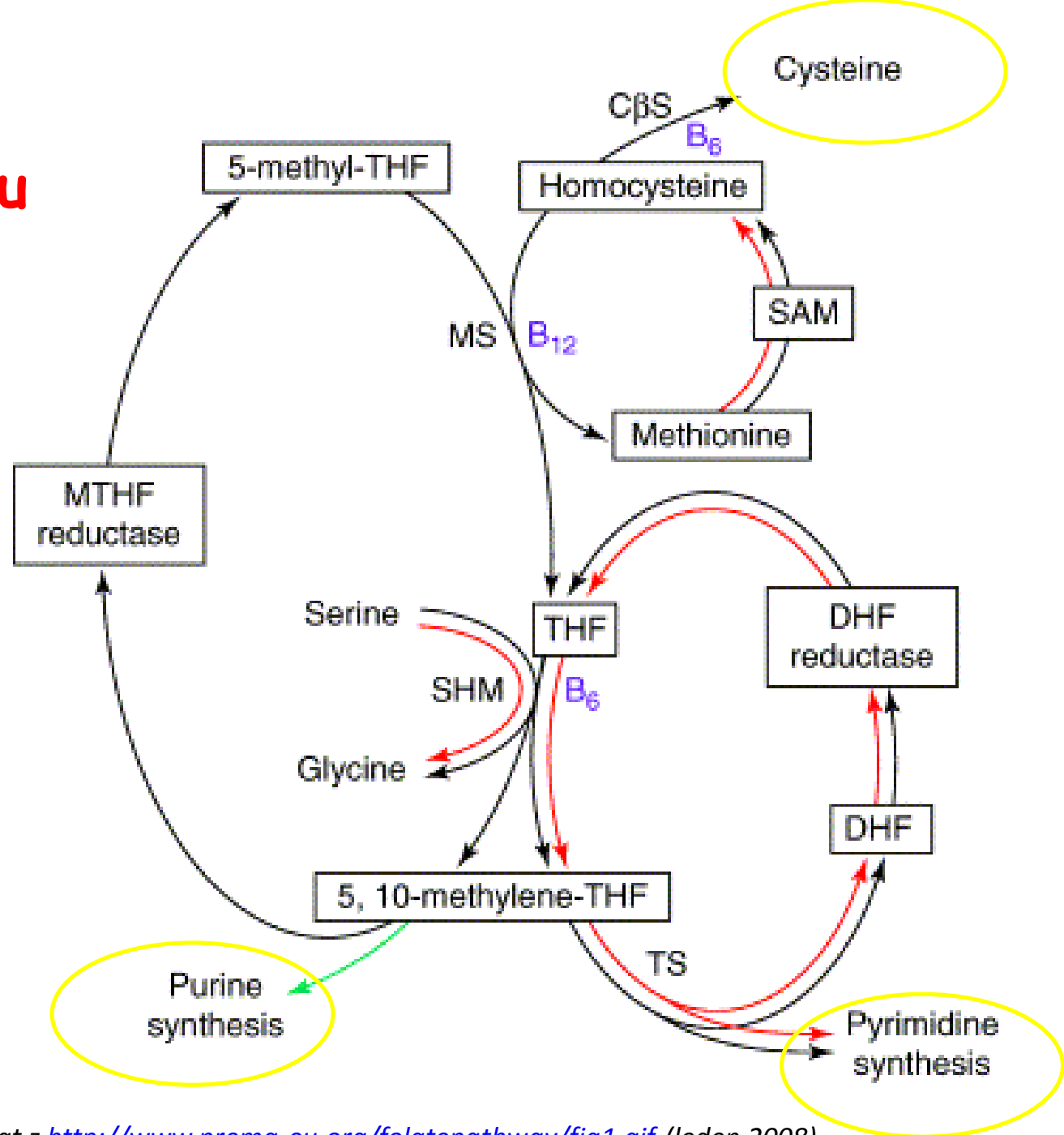


N⁵-Formimino-tetrahydrofolate
carries methenyl groups

Serin je donorem **methylenové** skupiny



Folát v metabolismu

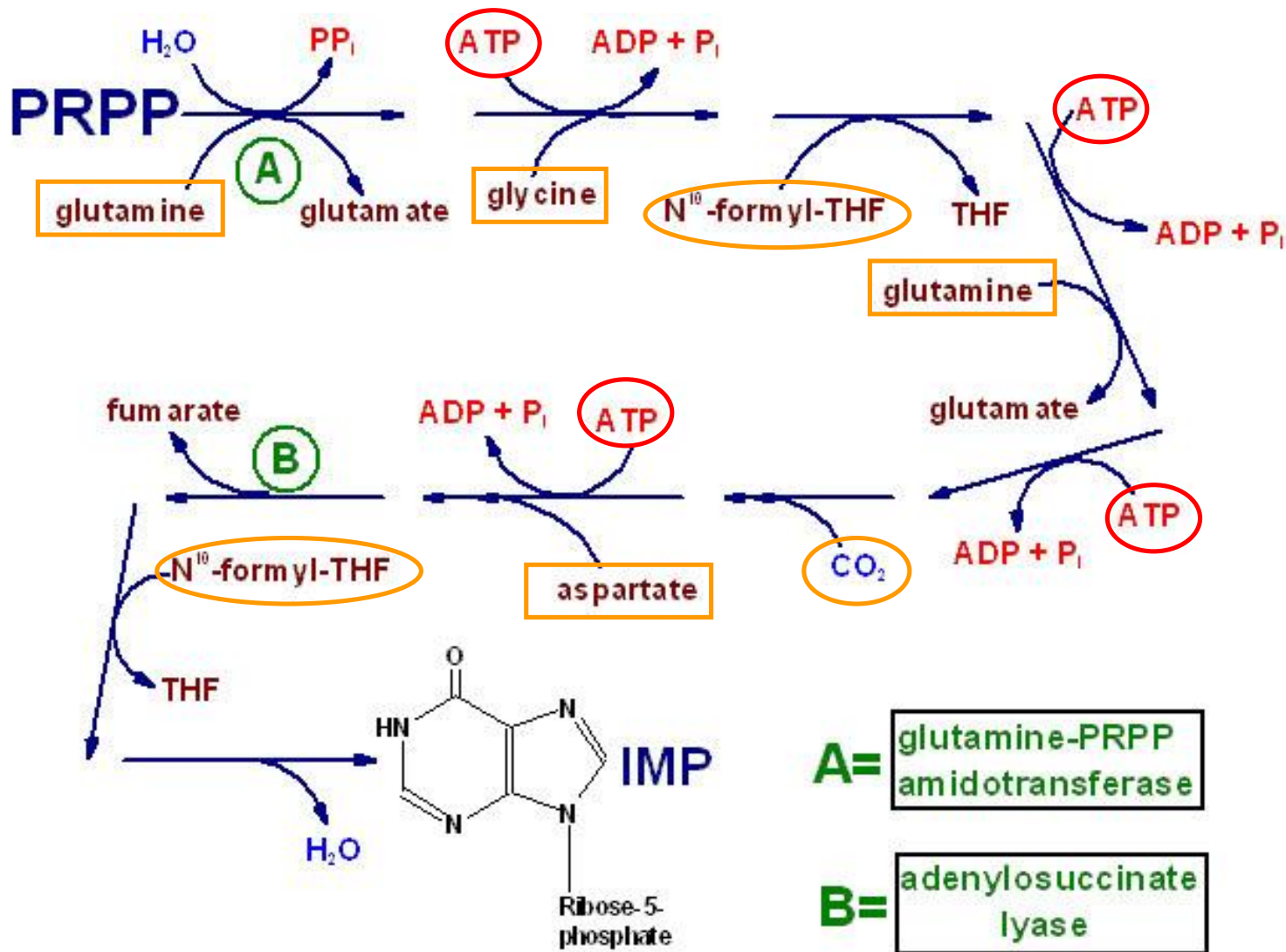


Syntéza purinových nukleotidů *de novo* (II)

- významné meziprodukty:
 - 5'-fosforibozylamin
 - inozinmonofosfát (IMP)
- produkty: nukleosidmonofosfáty (AMP, GMP)
- mezipřeměna purinových nukleotidů:
 - přes IMP = „tat'ka-mamka“ purinových nukleotidů
(inosinmonofosfát: báze = hypoxanthin)

Syntéza purinových nukleotidů

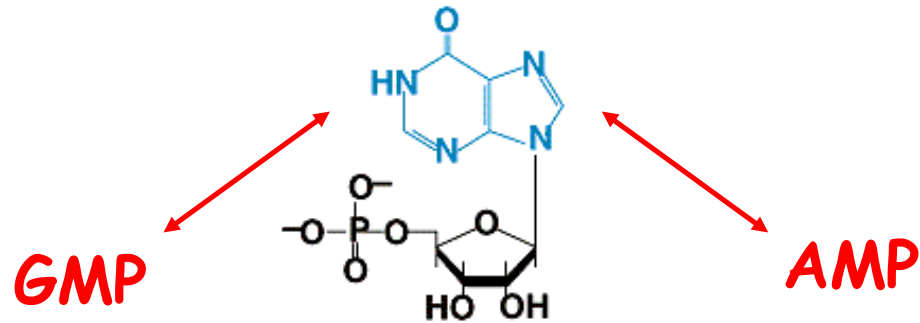
C
Y
T
O
P
L
A
Z
M
A



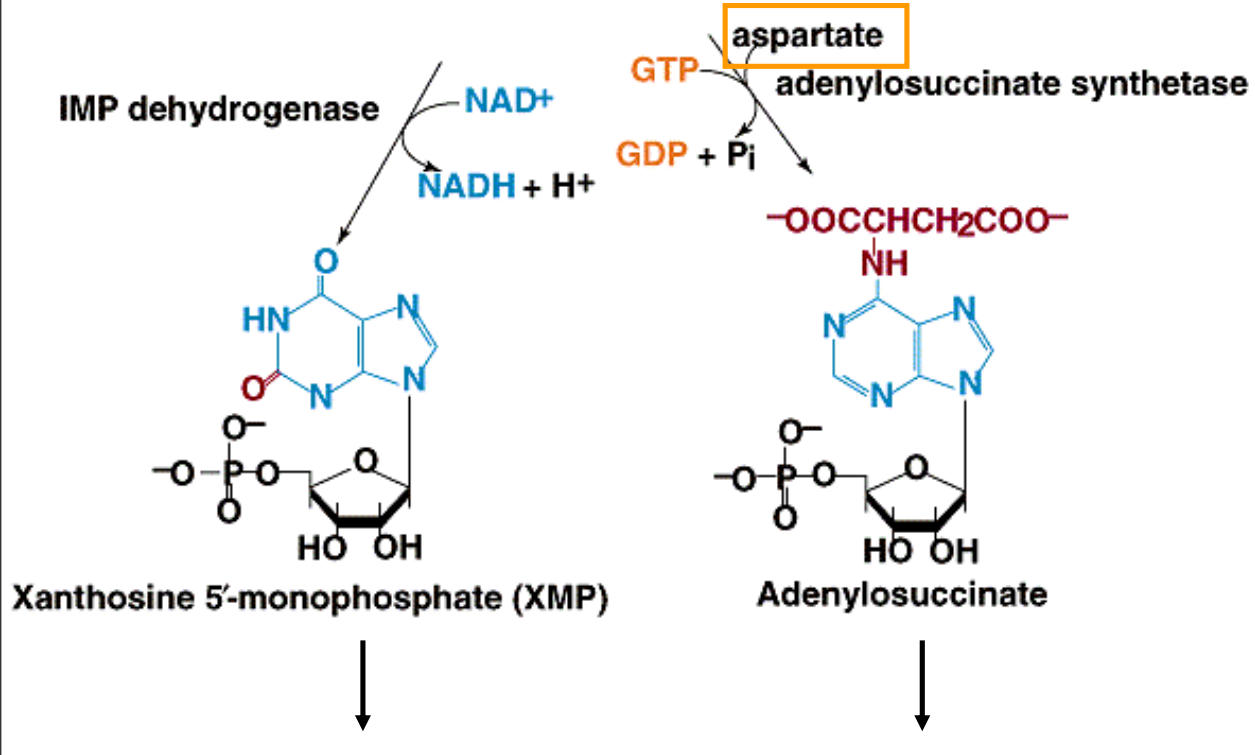
copyright 2003 M.W.King

Obrázek převzat z <http://web.indstate.edu/thcme/mwking/nucleotide-metabolism.html> (leden 2007)

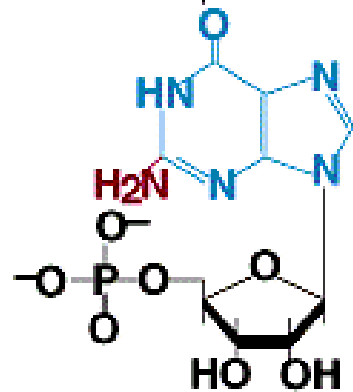
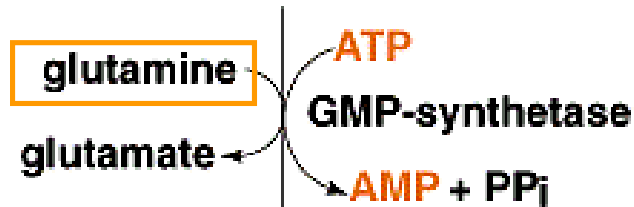
„Tat'ka-mamka“ IMP



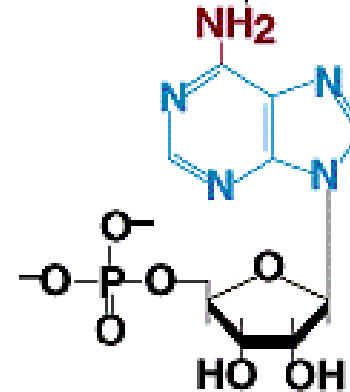
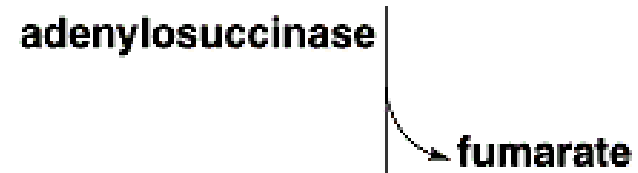
Inosine 5'-monophosphate (IMP)



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.



Guanosine 5'-monophosphate (GMP)

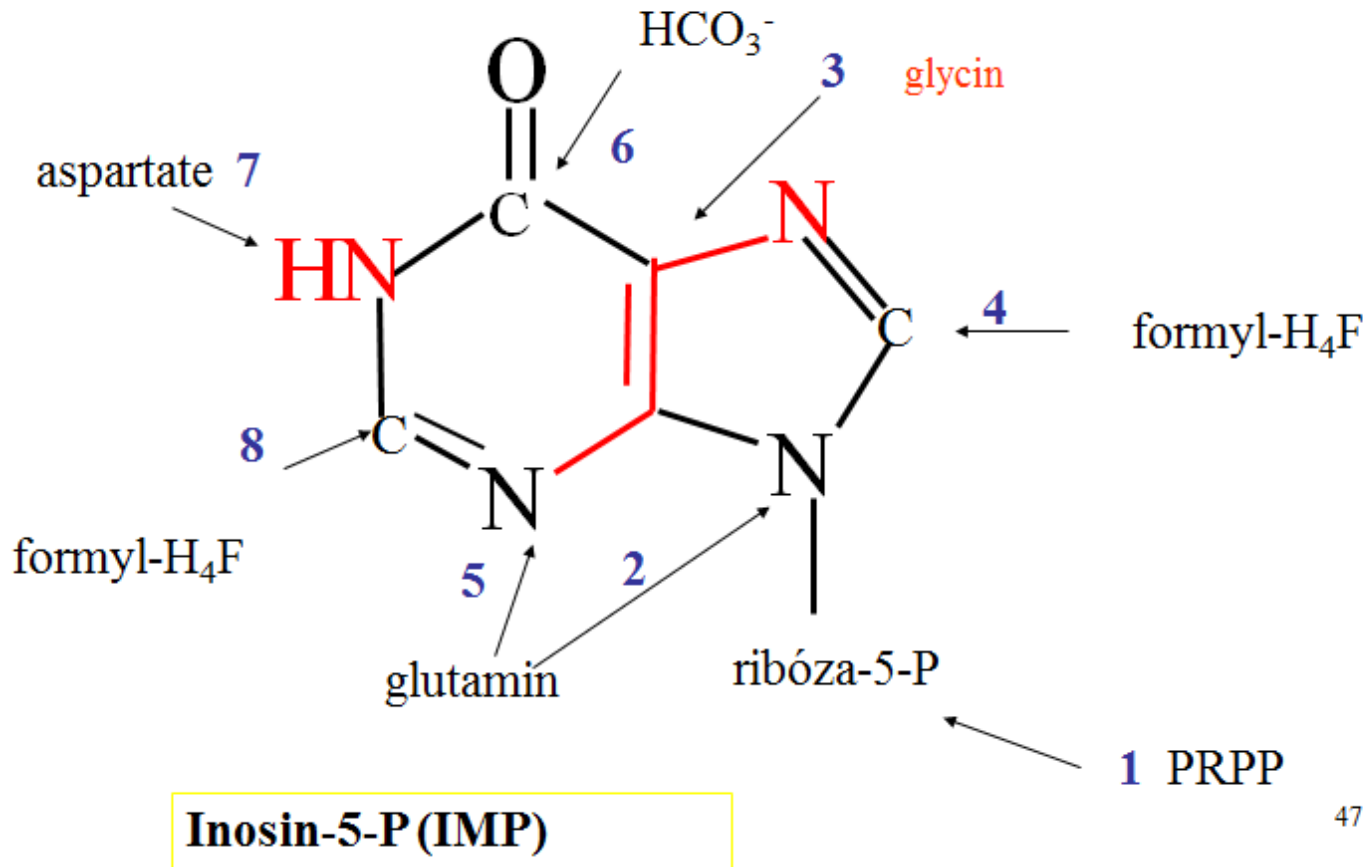


Adenosine 5'-monophosphate (AMP)

Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

Obrázek je převzat z učebnice: Devlin, T. M. (editor): *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*, 4th ed. Wiley-Liss, Inc., New York, 1997. ISBN 0-471-15451-2

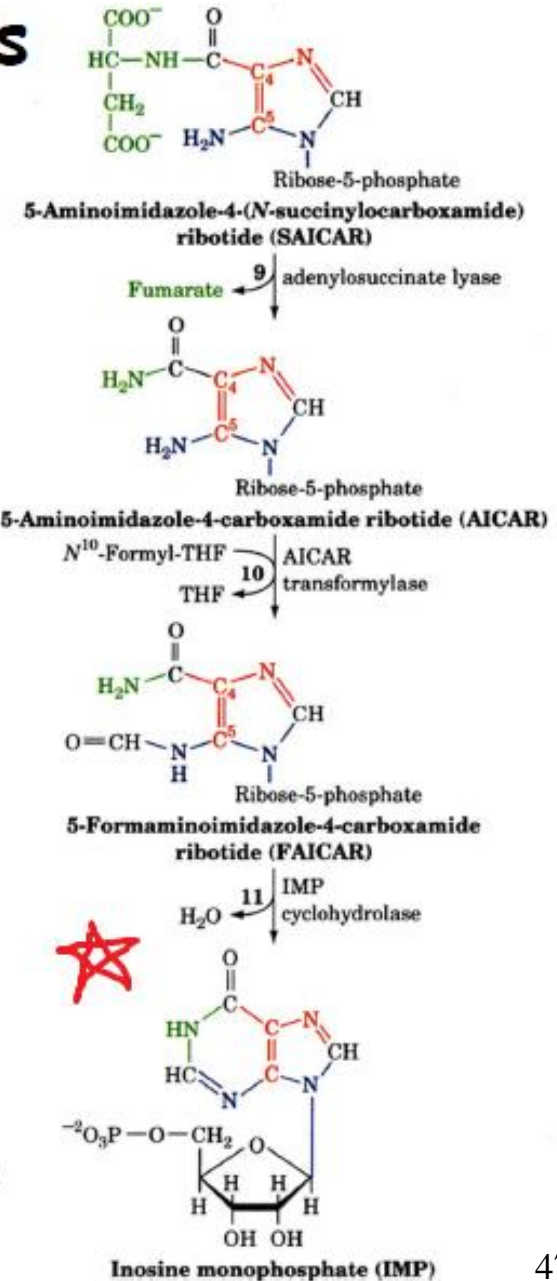
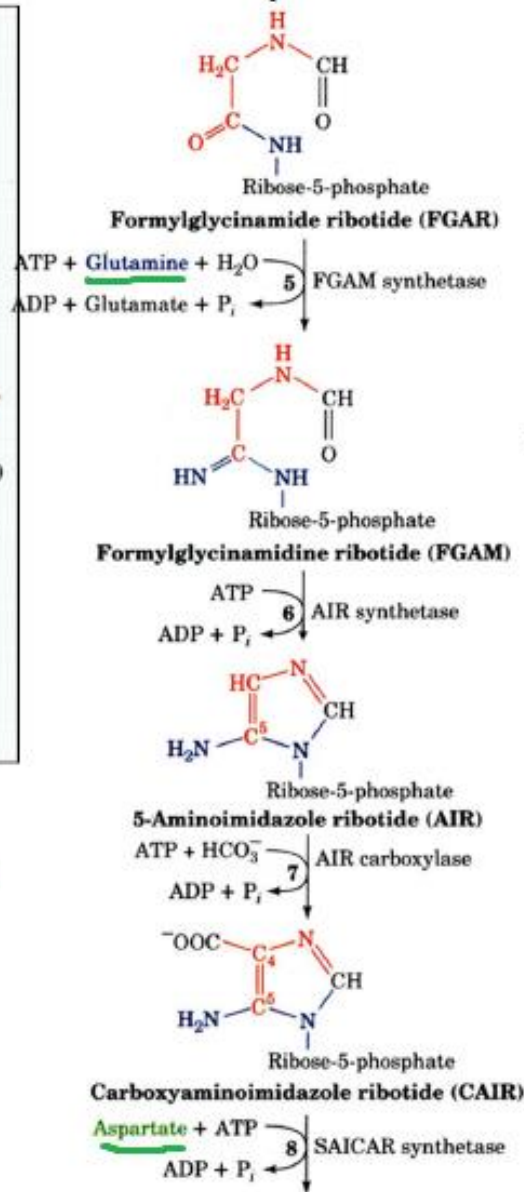
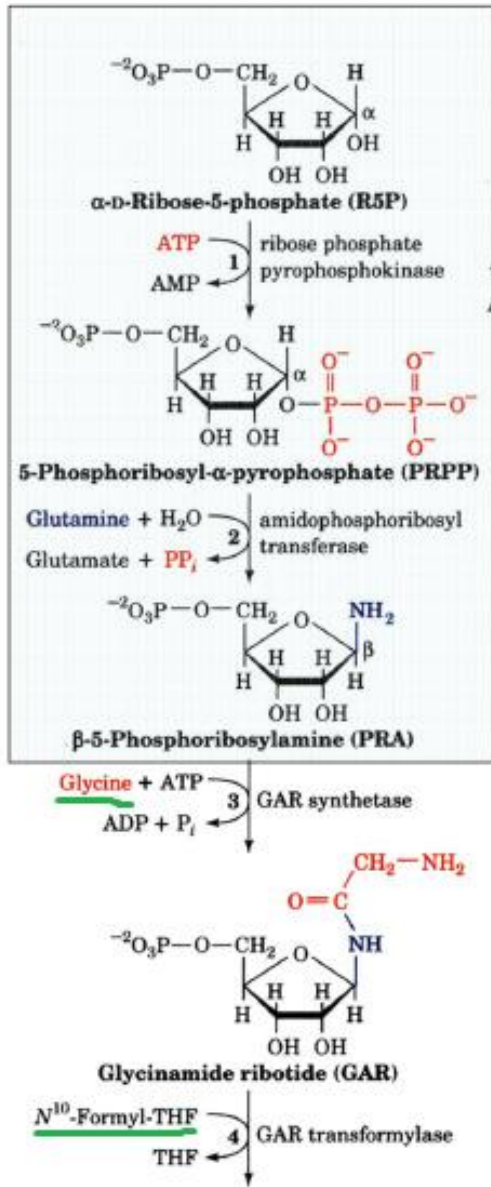
IMP



47



IMP Synthesis

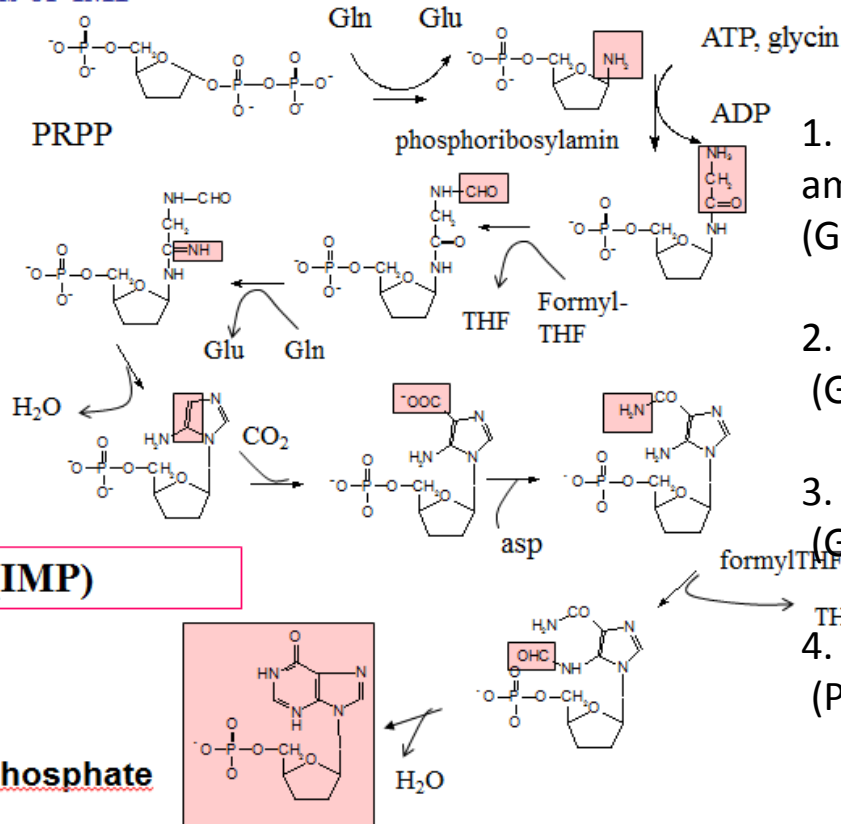


Kroky biosyntézy purinů

- 1. tvorba PRPP
- 2. reakce s glutaminem (dárce N)
- 3. reakce s glycinem
- 4. reakce s tetrahydrofolátem (nese formyl)
- 5. reakce s glutaminem (další N, uzavření imidazolového kruhu)
- 6. připojení CO_2 , reakce s aspartátem (dárce N), reakce s tetrahydrofolátem
- 7. Uzavření heterocyklu → vznik **inosinmonofosfátu (IMP)**, obsahuje oxoderivát hypoxanthin
- Reakce je **endergonní**, nutno ATP
- Organismus často využívá energeticky výhodnější **šetřící reakci**, kdy jsou odbourané baze purinů převáděny přímo na monofosfáty až trifosfáty.

Schéma biosyntézy

Biosynthesis of IMP



Inosin-5-P (IMP)

inosinmonophosphate

1. glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase (GPAT activity of the PPAT gene)
2. glycinamide ribonucleotide synthetase (GARS activity of the GART gene)
3. glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GART activity of the GART gene)
4. phosphoribosylformylglycinamide synthase (PFAS activity of the PFAS gene)

48

5. aminoimidazole ribonucleotide synthetase (AIRS activity of the GART gene)
6. aminoimidazole ribonucleotide carboxylase (AIRC activity of the PAICS gene)
7. succinylaminoimidazolecarboxamide ribonucleotide synthetase (SAICAR activity of the PAICS gene)
8. **adenylosuccinate lyase (ADSL activity of the ADSL gene)**
9. 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase (AICARFT activity of the ATIC gene)
10. IMP cyclohydrolase (IMPCH activity of the ATIC gene)

2. Deficit ADSL (adenylosukcinátlyáza)

- ADSL = **adenylosukcinátlyáza**, enzym účastnící se dvou kroků v syntéze purinů
- Její nedostatek vede k hromadění sukcylnypurinů a dalších látek (SAICAR a S-Ado, meziproductů této metabolické dráhy) v likvoru a v moči
- Dědičné autozomálně recesivní onemocnění
 - **Typ I** - psychomotorická retardace, [epilepsie](#), někdy [svalová atrofie](#)
 - **Typ II** - svalová hypotonie, mírné opoždění psychomotorického vývoje, hypotonie, křeče, autismus
- **Léčba:** s cílem doplnit deficit adeninů v tkáních podávání adeninu a alopurinolu, který blokuje xanthinoxidázu a tím i degradaci purinů

Facial dysmorfia in ADSL deficiency

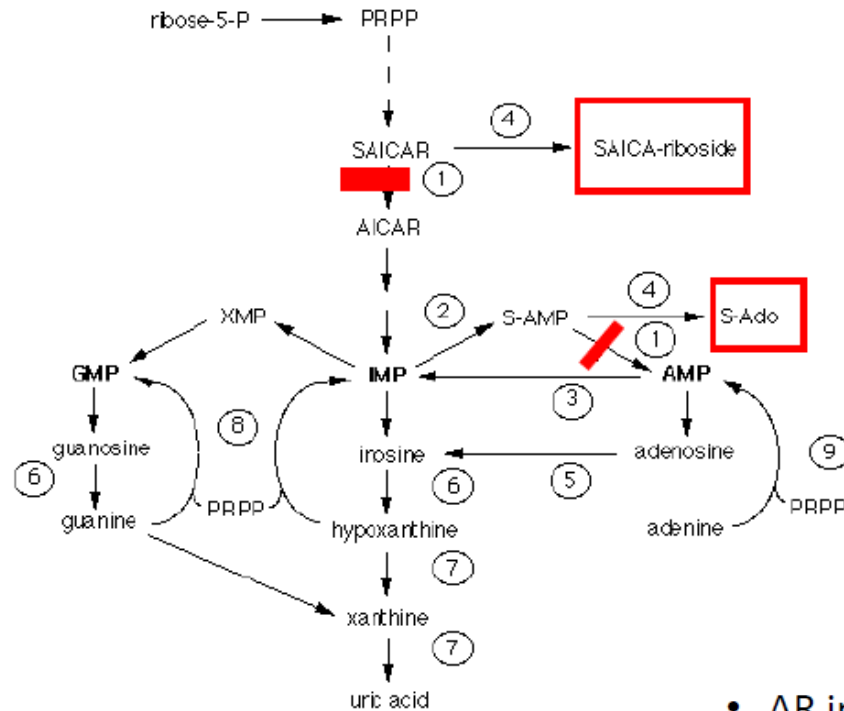


Holder-Espinasse M et al. J Med Genet 2002;39:440-442

brachycephaly, prominent metopic sutures, small nose with anteverted nostrils, long, smooth philtrum, and thin upper lip.

Adenylosuccinate lyase deficiency (ADSL)

Facial dysmorfia in ADSL deficiency



Holder-Espinasse M et al. J Med Genet 2002;39:440-442

brachycephaly, prominent metopic sutures, small nose with anteverted nostrils, long, smooth philtrum, and thin upper lip.

ADSL deficiency

- AR inheritance
- SAICAR toxic for neurons (impaired utilization of glucose), S-Ado may be protective
- Uncertain role of purine depletion (not confirmed)
- Variable neurological findings (neonatal epilepsy, encephalopathy, stereotypic movement, ataxia, PMR, seizures, hypotonia)
- Autistic like behaviour
- Facial dysmorfia in some patients
- Treatment unknown

Přeměna IMP na další purinové nukleotidy

- IMP je přeměňován na GMP nebo AMP, z nich se tvoří GTP a ATP
- Jako dárci dusíku slouží aspartát a glutamin
- Pro regulace přeměny je důležitá **dostupnost PRPP**.
- Zpětnovazebný mechanismus AMP a GMP
 - dostatek GMP → rychlejší přeměna IMP na AMP
 - dostatek ATP → rychlejší přeměna IMP na GMP

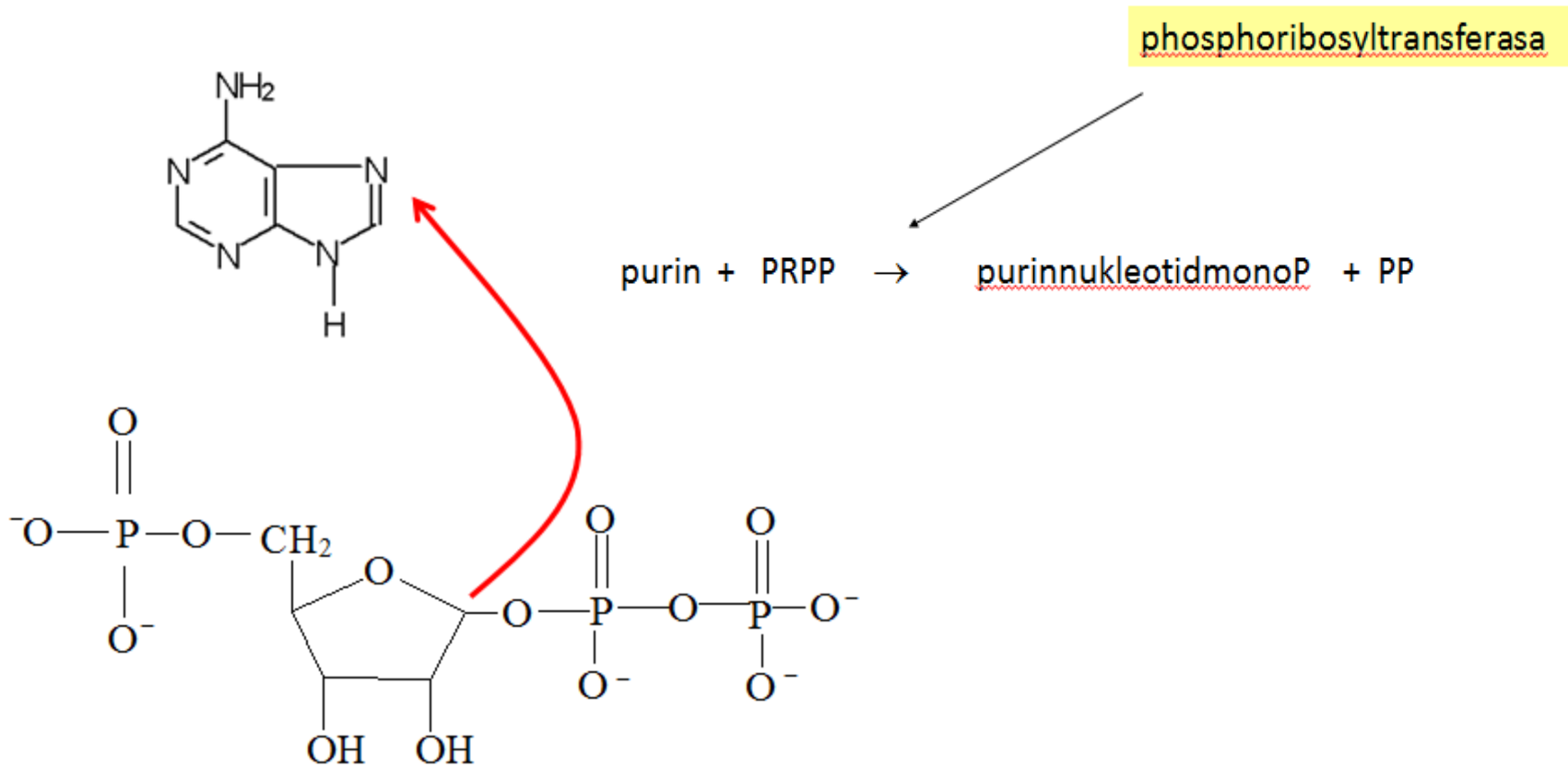
	Klinická porucha	Defektní enzym	Povaha defektu	Popis klinické poruchy	dědičnost
1.	Dna/hyperurikémie	PRPP-synthetasa	Superaktivní	Nadprodukce Pu, zvýšená exkrece	X-vázaná, recesivní
2.			Resis. na zpětnou vazbu		
3.			Nízká Km pro rib-5-P		
4.	Onemocnění: Typ I – psychomotorická retardace, epilepsie , někdy svalová atrofie , Typ II – svalová hypotonie, mírné opoždění psychomotorického vývoje, hypotonie, křeče, autismus	ADSL (adenylosukcinátlyáza)	deficit		AR

TEST

Šetřící způsob, salvage reactions

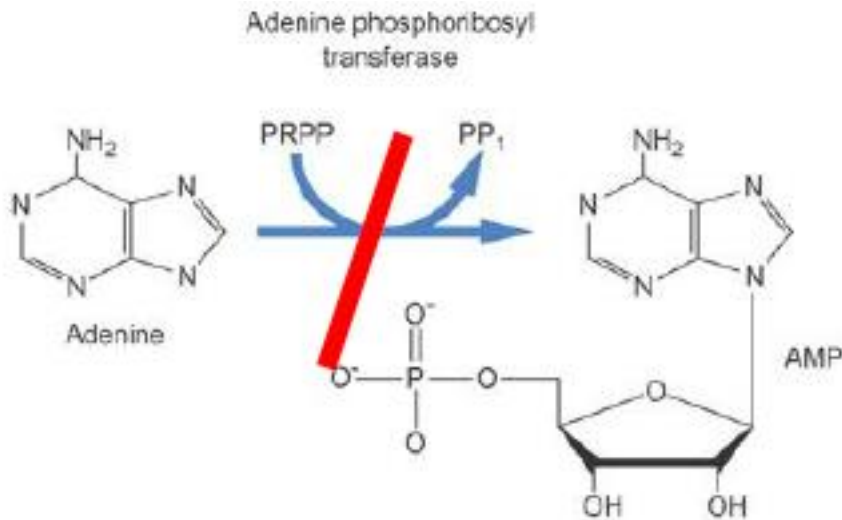
- Při zániku bb. jsou uvolňovány puriny a nukleosidy, ty jsou poté „recyklovány“
- Puriny jsou přímo převáděny na monofosfáty až trifosfáty
- Energeticky méně náročné než syntéza *de novo*
- Enzymy fosforibosyltransferasy
 - **adeninfosforibosyltransferasa** (mění adenin na AMP)
 - **hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa** (mění hypoxanthin/guanin na IMP/GMP)

Salvage reactions



AMP adeninphosphoribosyltransferase

4. Nedostatek Adeninfosforybosyltransferázy APRT



APRT deficiency



- Production of 2,8-dihydroxyadeninu
- Very low solubility: 3 mg/L (vs. uric acid 150 mg/L)
- Crystalluria (spots on diaper); renal colic, dysuria, acute renal failure
- Treatment: allopurinol, dietary restriction, high fluid intake



Figure 66.2 An 18-month-old with APRT deficiency who began passing stones at birth. At last report he was a young, fit 24-year-old. (Illustration was kindly provided by Dr. H. Anne Simmonds of the United Medical and Dental Schools, University of London.)

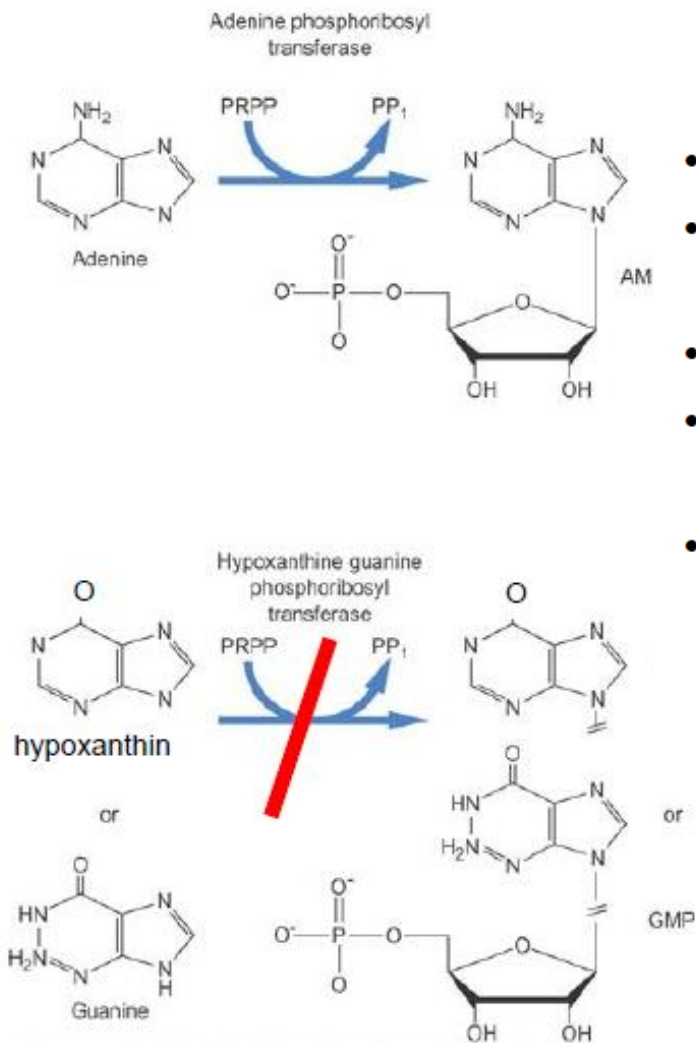
William N Nyhan, Bruce A Barshop, Pinar T Ozand (eds). Atlas of metabolic diseases, 2nd edition. London: Hodder Arnold, 2005

<http://www.herringlab.com/photos/2/55-2,8-dihydroxyadenine97-P3.jpg>

5. Lesch-Nyhan syndrom

- Genetická porucha, X-vázaná
- chybí enzym hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa (HGPRT)
- Vyskytuje se především u malých chlapců
- Projevy (asi od 2 let):
 - mentální retardace
 - silná hyperurikémie (vysoká koncentrace guaninu a hypoxanthinu), dna
 - nepřátelské až agresivní chování
 - sklon k sebepoškozování (okousávání rtů, prstů)

HGPRT deficiency



Baynes & Dominiczak: Medical Biochemistry, 3rd Edition.
Copyright © 2009 by Mosby, an imprint of Elsevier, Ltd. All rights reserved.

- X-linked disease
- Various forms: Lesch-Nyhan syndrome, partial deficiency (Kelly-Seegmiller syndrome)
- Hyperuricemia (the only treatable feature of disease)
- Neurological abnormalities: automutilation, aggressivity, PMR, seizures, gait disturbances
- Various theories for neurological anomalies incl. purines depletion, possibly secondary dopamin synthesis defect (decreased DOPA-decarboxylase)

HGPRT deficiency



Figure 65.4 M.J. The degree of the mutilation of the lip is relatively mild.



Figure 65.5 J.J. a 14-year-old boy, illustrating an extreme degree of mutilation around the face.

	Klinická porucha	Defektní enzym	Povaha defektu	Popis klinické poruchy	dědičnost
5.	Renální lithiasa	Adenin-fosforibosyl transferasa	Úplný deficit	2,8-dihydroxy-adeninové ledvinové kameny	AR
6.	Dna	HGPRTasa hypoxanthin-guaninfosforibosyl transferasa	Částečný deficit	Naprodukce Pu, zvýšená exkrece	X-vázaná, recesivní
7.	Lesch-Nyhanův syndrom	HGPRTasa hypoxanthin-guaninfosforibosyl transferasa	Úplný deficit	Naprodukce Pu, zvýšená exkrece, automutilace	X-vázaná, recesivní
8.	Imunodeficience SCID	Adenosindeaminasa (ADA)	Těžký deficit	Kombinovaná imunodefic. T i B buněk, deoxyadenosinurie	AR
9.	Imunodeficience	Purin-nukleosid-fosforylase	Těžký deficit	Deficit T-buněk, deoxyinosinurie, guanosinurie, deoxyguanosinurie, hypourikemie	AR
10.	Xanthinurie	Xanthinoxidasa	Úplný deficit	Xanthinové ledvinové kameny, hypourikemie	AR

Disorder	Defect	Nature of Defect	Comments
Gout	PRPP synthetase	increased enzyme activity	hyperuricemia
Gout	HGPRT ^a	enzyme deficiency	hyperuricemia
Gout	glucose-6-phosphatase	enzyme deficiency	hyperuricemia
Lesch-Nyhan syndrome	HGPRT	lack of enzyme	see above
SCID	ADA ^b	lack of enzyme	see above
Immunodeficiency	PNP ^c	lack of enzyme	see above
Renal lithiasis	APRT ^d	lack of enzyme	2,8-dihydroxyadenine, renal lithiasis
Xanthinuria	Xanthine oxidase	lack of enzyme	hypouricemia and xanthine renal lithiasis
von Gierke disease	Glucose-6-phosphatase	enzyme deficiency	see above

^a hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

^b adenosine deaminase

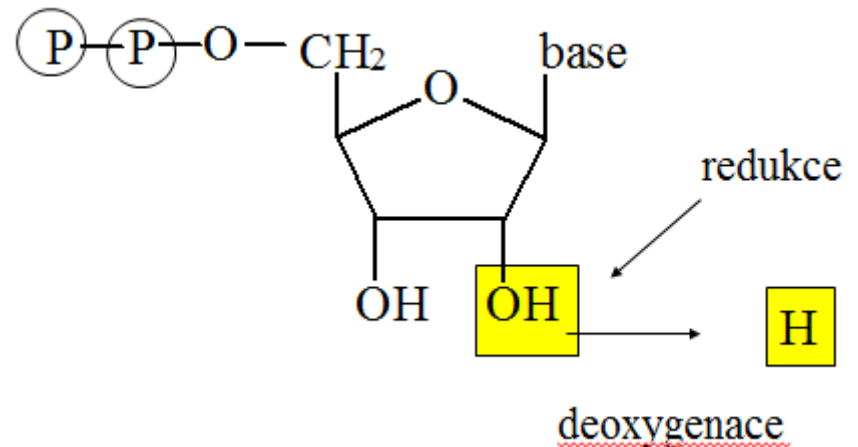
^c purine nucleotide phosphorylase

^d adenosine phosphoribosyltransferase

1. Zvýšená aktivita **PRPP syntázy**
2. Deficit ADSL (**adenylosukcinátlyáza**)
3. Deficit Adenine phosphoryl transferase (APRT)

Syntéza deoxyribonukleotidů

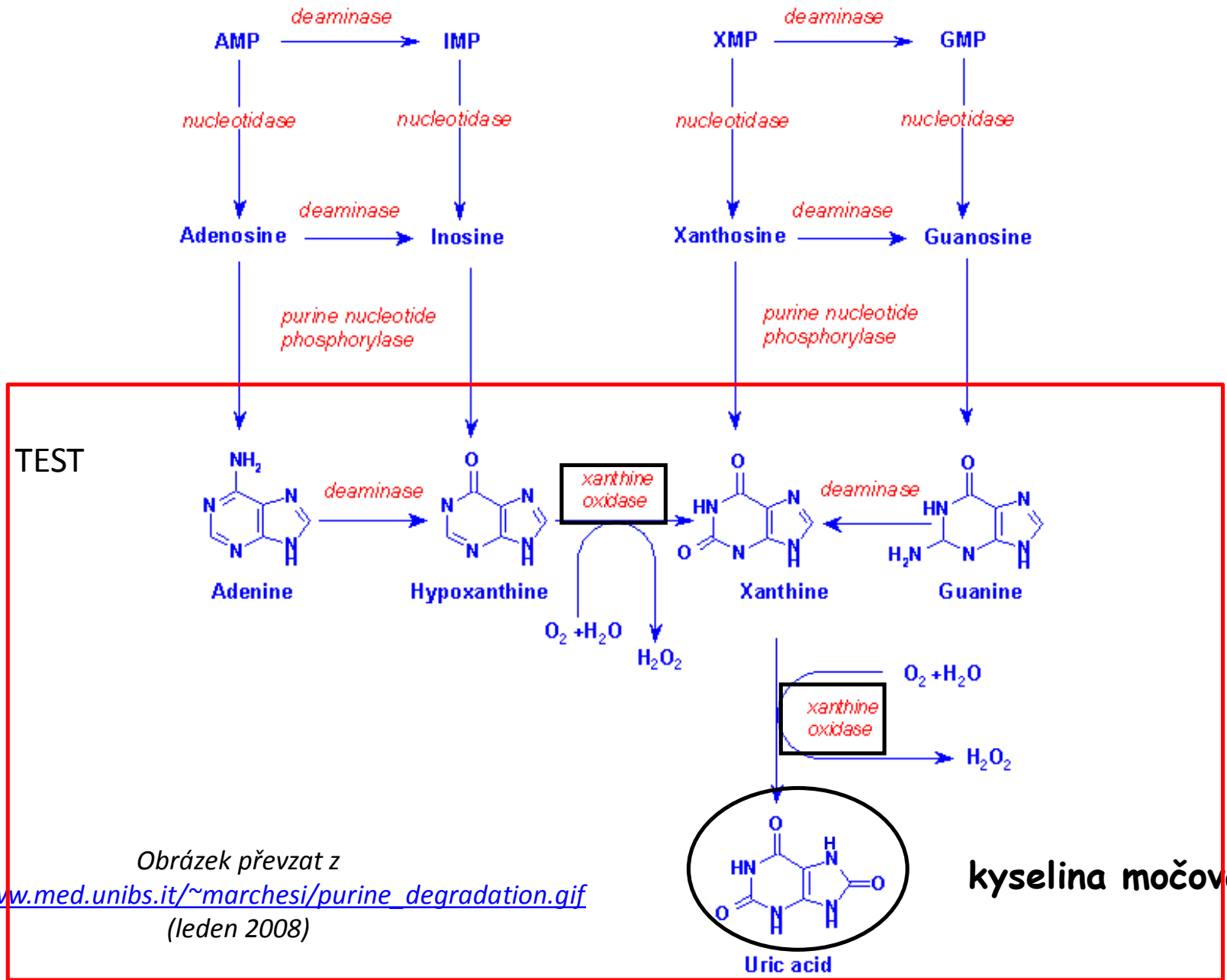
- Tvorba z ribonukleotidů redukcí D-ribózy pomocí *ribonukleotidreduktázy*
- Redukční reakce za přítomnosti NADPH
- Důležitý je **thioredoxin** (-SH skupiny) a enzym *thioredoxinreduktáza*.



Odbourávání purinů a pyrimidinů

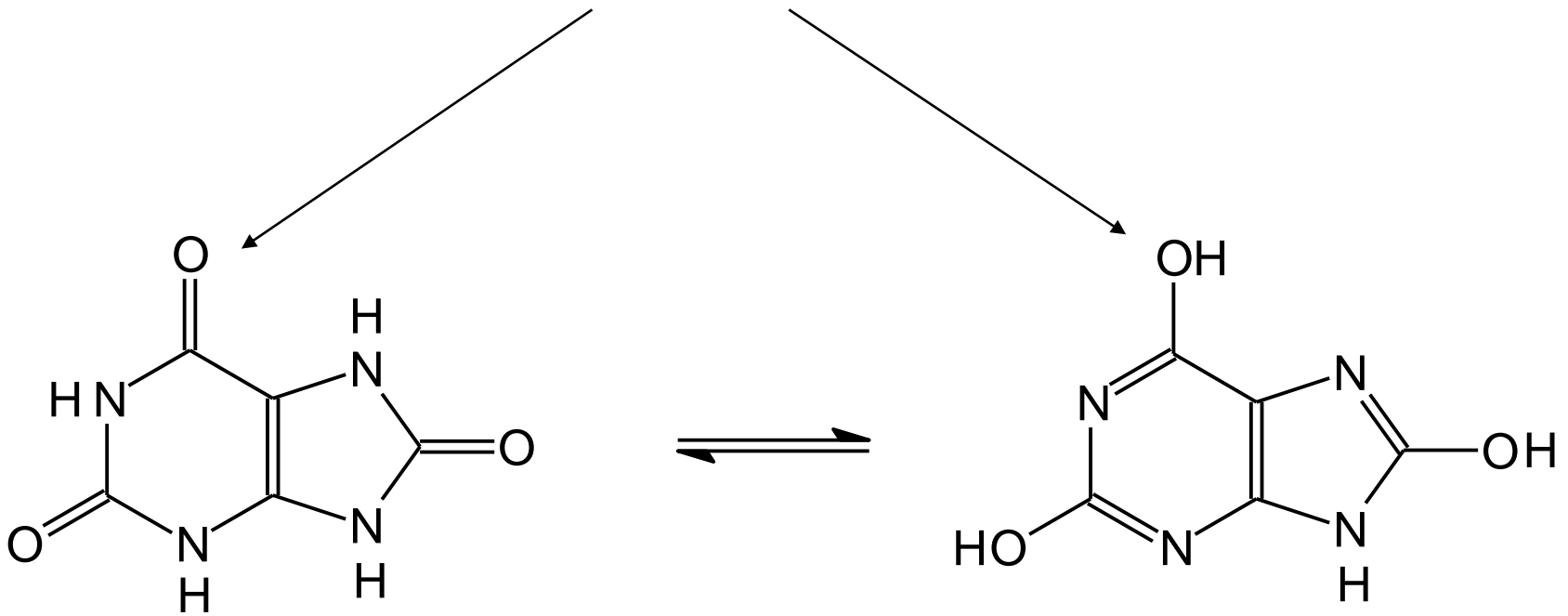
- z potravy: málo využíváné k resyntéze
- endogenní:
 - enzymy
 - * nukleázy (štěpí nukleové kyseliny)
 - * nukleotidázy (štěpí nukleotidy)
 - * nukleosidfosforylázy (š. nukleosidy)
 - * deamináza (adenosin)
 - * **xanthinoxidáza**
(hypoxanthin, xanthin)
inhibována allopurinolem (lék Milurit)

Odbourávání purinů



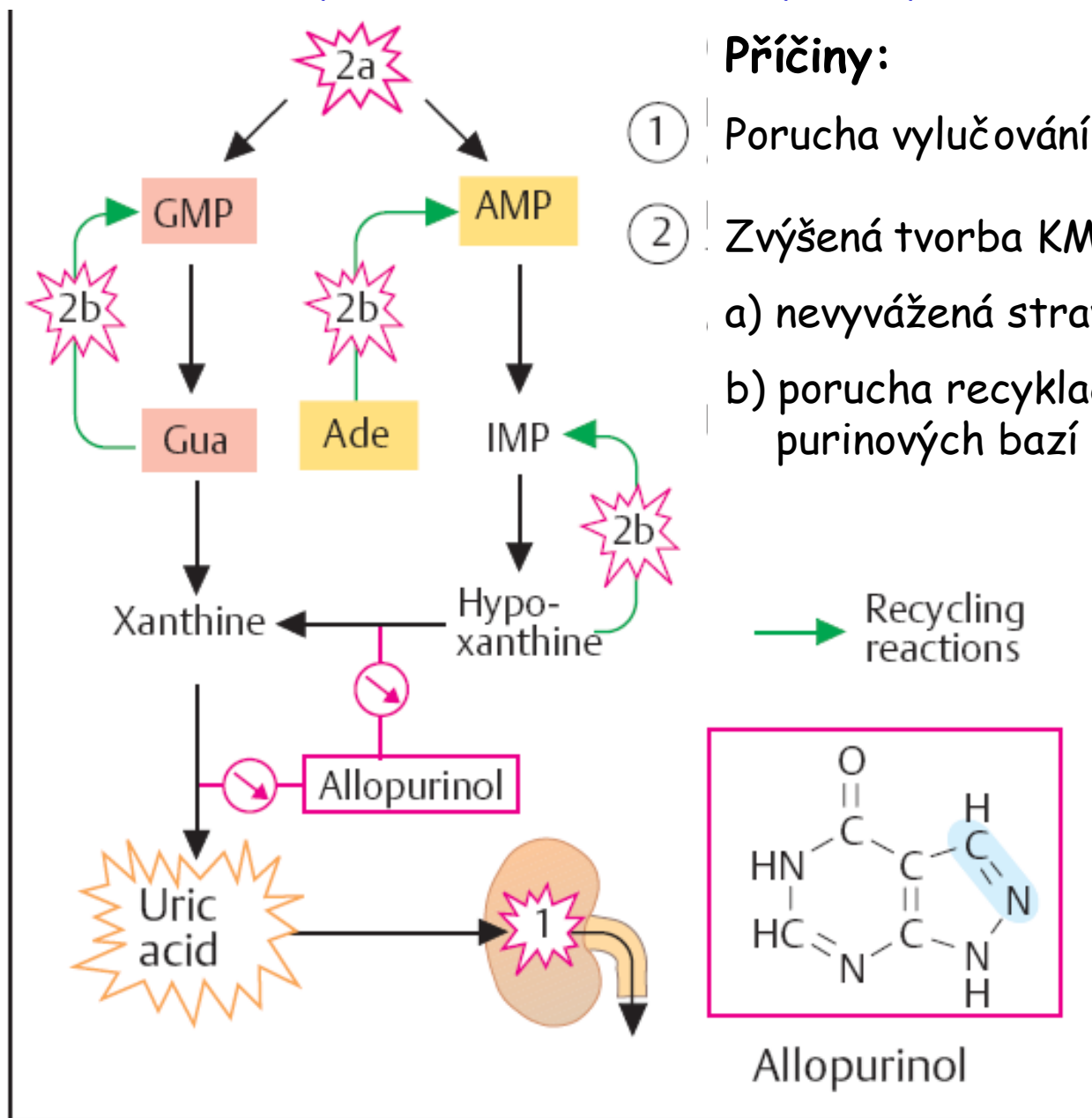
Kyselina močová

keto a enol forma



- soli kyseliny močové = **uráty** (močany)
- při pH krve existuje ve formě mononatrium-urátu

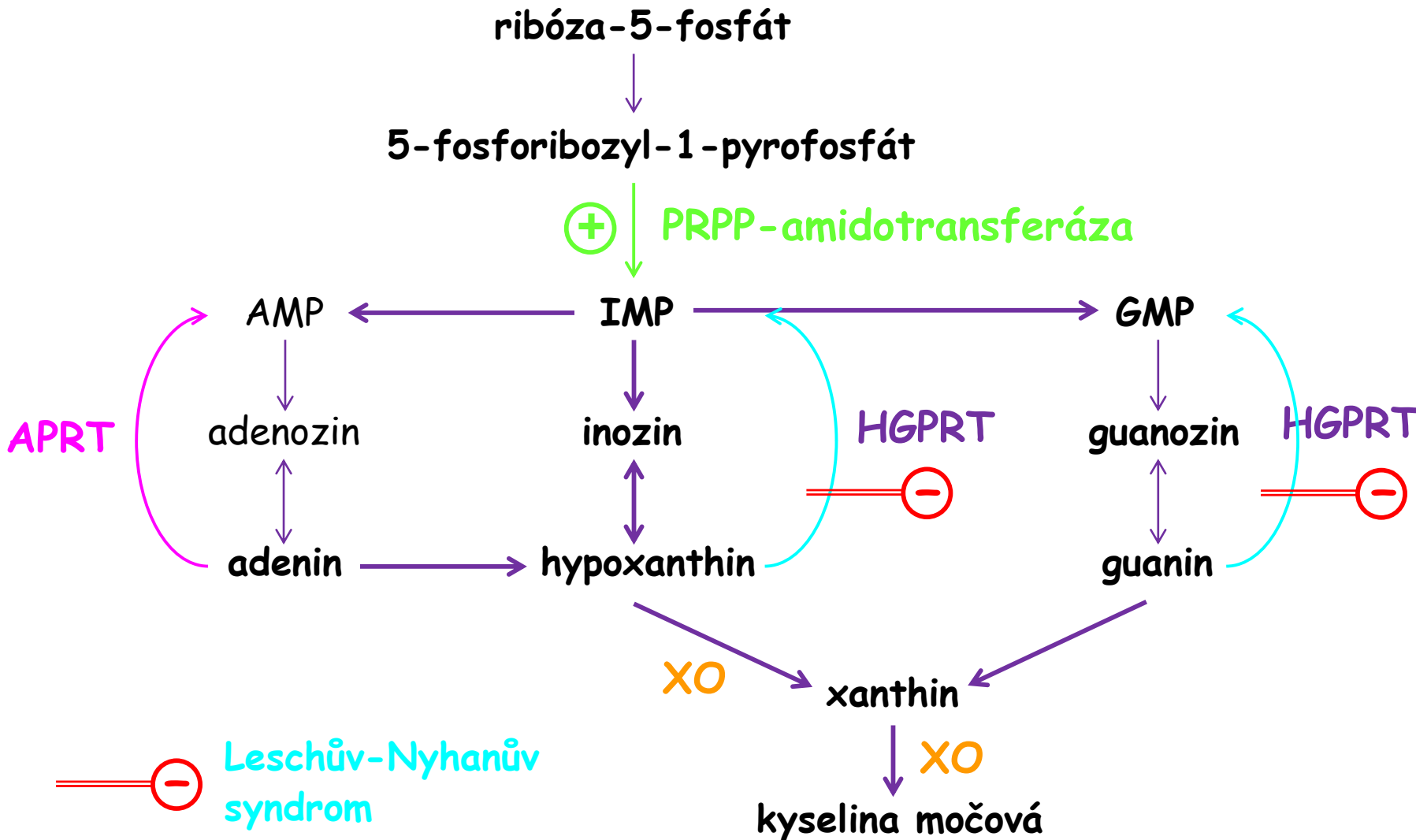
Hyperurikémie = zvýšená koncentrace kyseliny močové (KM) v krvi



Příčiny:

- ① Porucha vylučování KM
- ② Zvýšená tvorba KM
 - a) nevyvážená strava
 - b) porucha recyklace purinových bazí

Dědičné příčiny hyperurikémie



Snímek převzat z přednášky prof. J. Racka / Kyselina močová – významný metabolit a antioxidant;
 Novinky v klinické biochemii, Nové Hradky 13.-15.10.2006

Degradace purinů

- Z klinického hlediska významný děj
- Rozdílné odbourávání nukleotidů z potravy, které jsou štěpeny v GIT, a nukleotidů v buňkách



Gout most commonly affects the big toe, but it can also affect various other joints. Learn more at GoutEducation.org.

Supported by the Gout & Uric Acid Education Society. Illustrated by Bol's Eye Comics.

Degradace požitých purinů

- Z nukleoproteinů je odštěpena bílkovina
- NK nejsou degradovány v žaludku, ale až v pankreatu hydrolytickými **ribonukleázami a deoxyribonukleázami**.
- Uvolnění mononukleotidů, rozklad na nukleosidy
- Fosforylace a uvolnění bazí do moči
- Exogenní puriny nejsou tak významné v metabolismu purinů jako endogenní puriny

Endogenní puriny

- 1. Štěpení RNA a DNA nukleázami, vznik 3'-nukleotidů
- 2. Štěpení nukleotidázami na nukleosidy
- 3. Štěpení nukleosidfosforylázami na volné purinové báze a ribóza-5'-fosfát

DNA, RNA → nukleotid → nukleosid → volná purinová báze

- **Salvage pathway**
 - Některé purinové báze jsou za pomoci PRPP reutilizovány a využity jako AMP a GMP

Degradace purinů

- **ADENOSIN**

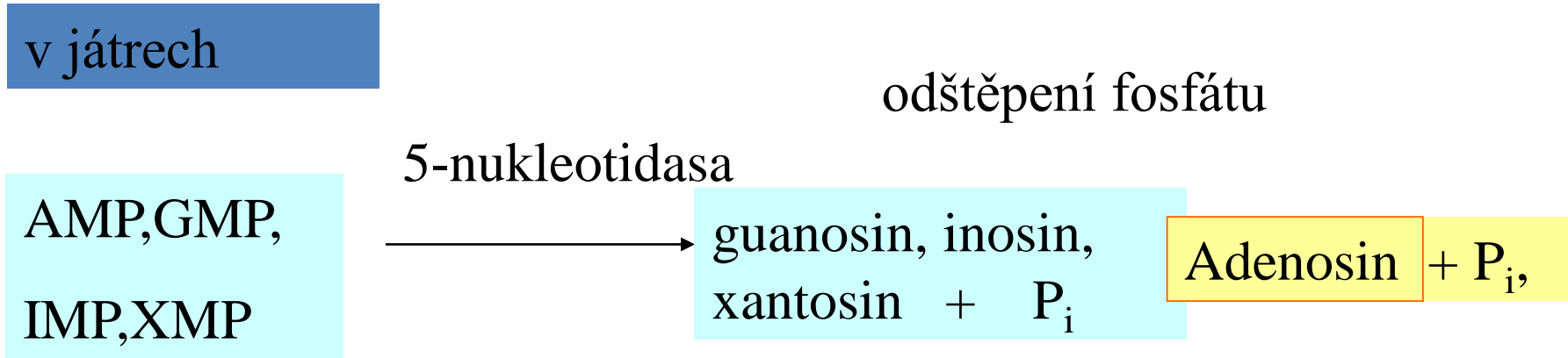
- pomocí adenosindeaminázy je převeden na **inosin** a ten je metabolizován na **hypoxanthin**, dále se metabolizuje na **xanthin**

- **GUANOSIN**

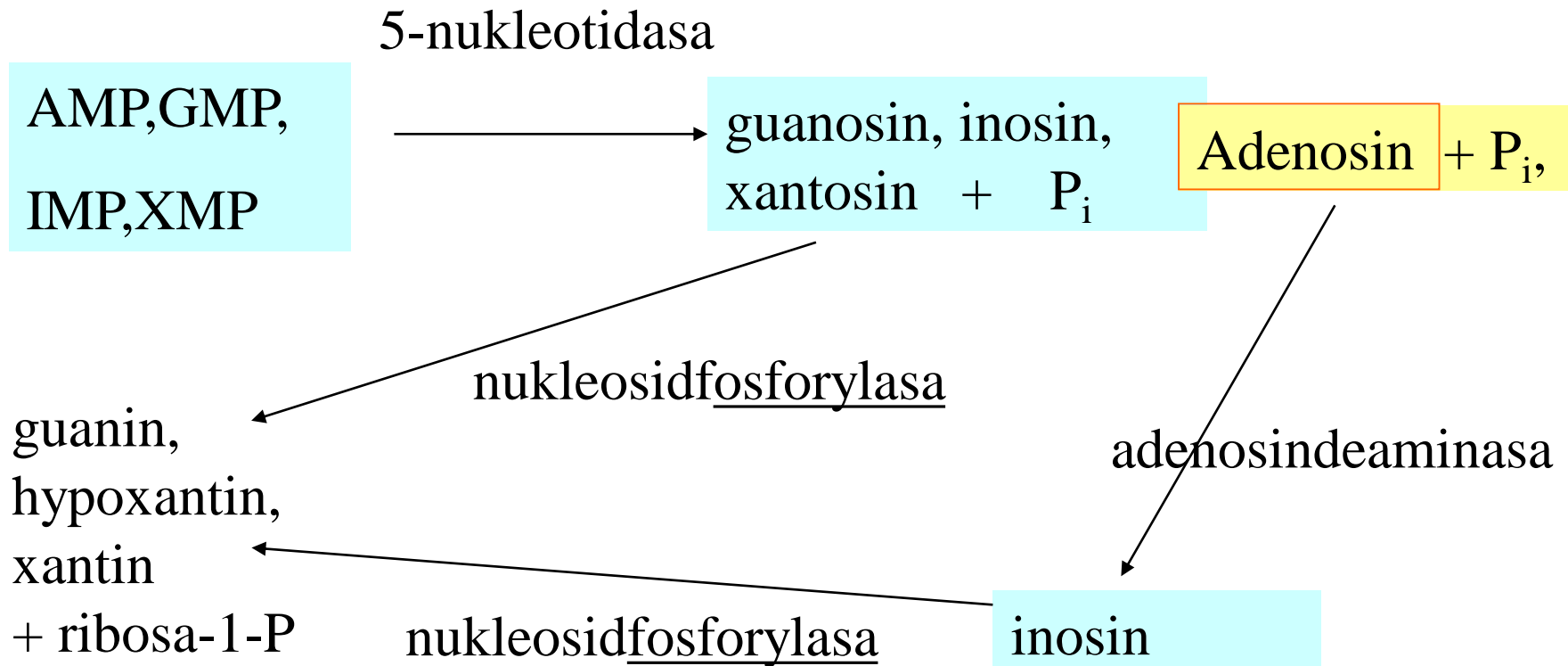
- pomocí nukleosidfosforylázy je převeden na **guanin** a ten je metabolizován na **xanthin**

- **Xanthin je metabolizován na kyselinu močovou**

Odbourání purinových nukleotidů



Odbourání purinových nukleotidů a deoxynukleotidů

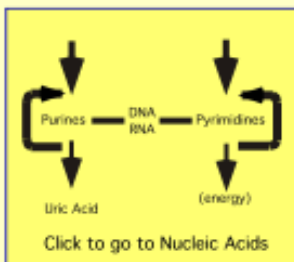




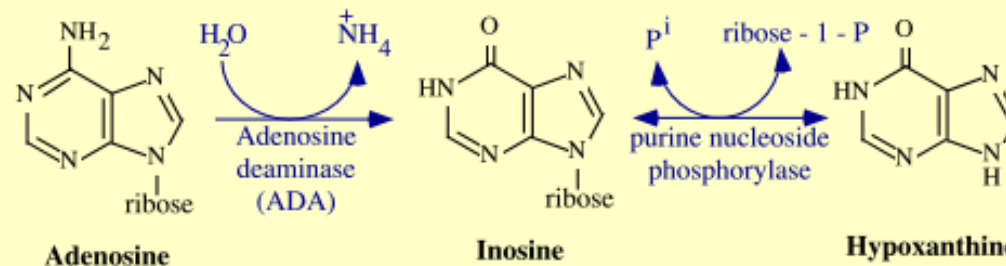
jump to handout

Degradation of Purine Nucleotides

Dietary and cellular nucleic acids are constantly being degraded. Many of the resultant purines are catabolized and excreted as Uric acid.



Note the first step in adenosine degradation is deamination. This is significant due to certain pathologies.

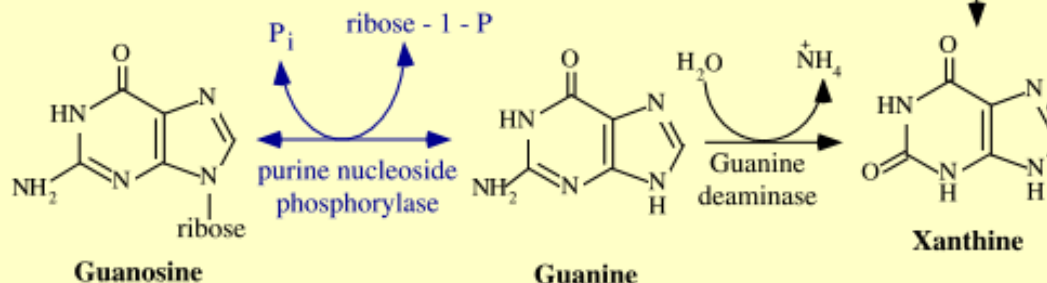


Adenosine

Inosine

Hypoxanthine

Unlike for adenosine, the first step in guanosine degradation is deribosylation.



Guanosine

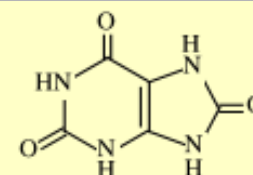
Guanine

Xanthine

The end product of purine degradation is Uric Acid, which is excreted in urine.

Uric Acid can build up and cause problems in some individuals. Click to find out more.

Uric acid



Deficit adenosindeaminasy (ADA)

- Dědičnost AR, X-vázaná
- Hromadění adenosinu a deoxyadenosinu v tělesných tekutinách. Tyto metabolity jsou velmi špatně rozpustné a vytváří močové konkrementy
- Typické je velké množství adeninu v plazmě a výrazná lymfopenie
- V lymfocytech se hromadí deoxyadenosin a dATP, které inhibuje enzym ribonukleotidreduktázu nutný pro syntézu DNA (díky této skutečnosti patří deficit ADA do imunodeficiencí jako jeden z podtypů SCID), aktivita ADA je snížena také v erytrocytech
- Hypoplázie až absence lymfatické tkáně
- Variantní kostní a neurologické odchylky
- Rozvíjí se **SCID (severe combined immunodeficiency disease)** s lymfopenií s častými infekcemi hlavně kůže, respiračního a gastrointestinálního traktu
- Na vzniku SCID se deficit ADA podílí pouze v 15 %, v ostatních případech se rozvíjí jinými mechanismy
- Postižení bez léčby umírají do dvou let života, ale v pozdějším věku má onemocnění mírnější průběh
- Mezi klinické příznaky patří hlavně plicní záněty, kandidóza, chronické vodnaté průjmy a neurologické symptomy (poruchy hybnosti a spasticita)
- **Léčba:** transplantace kostní dřeně, transfuze ozařovaných erytrocytů, podáváním ADA modifikované polyetylglykolem (zvýšení poločasu, snížení imunogenicity), úspěšná genová léčba avšak s komplikací **leukemie**

Zvýšená aktivita ADA

- Zvýšený metabolismus ATP a adeninových nukleotidů v erytrocytech vede ke zvýšení hladiny ADA
- Přibližně 50násobné zvýšení ADA způsobuje nesférocytární [hemolytickou anemii](#)

Deficit purinnukleosidfosforylázy

Porucha buněčné imunity způsobena hromaděním dGTP v T-lymfocytech
Anemie, neurologické poruchy
Výrazně snížená tvorba kyseliny močové
Léčba: transplantace kostní dřeně, transfuze ozařovaných erytrocytů

Deficit xanthinoxidázy

AR dědičnost

vyskytuje se ve dvou podtypech přičemž tato popisovaná je deficit **xanthinoxidázy/dehydrogenázy**

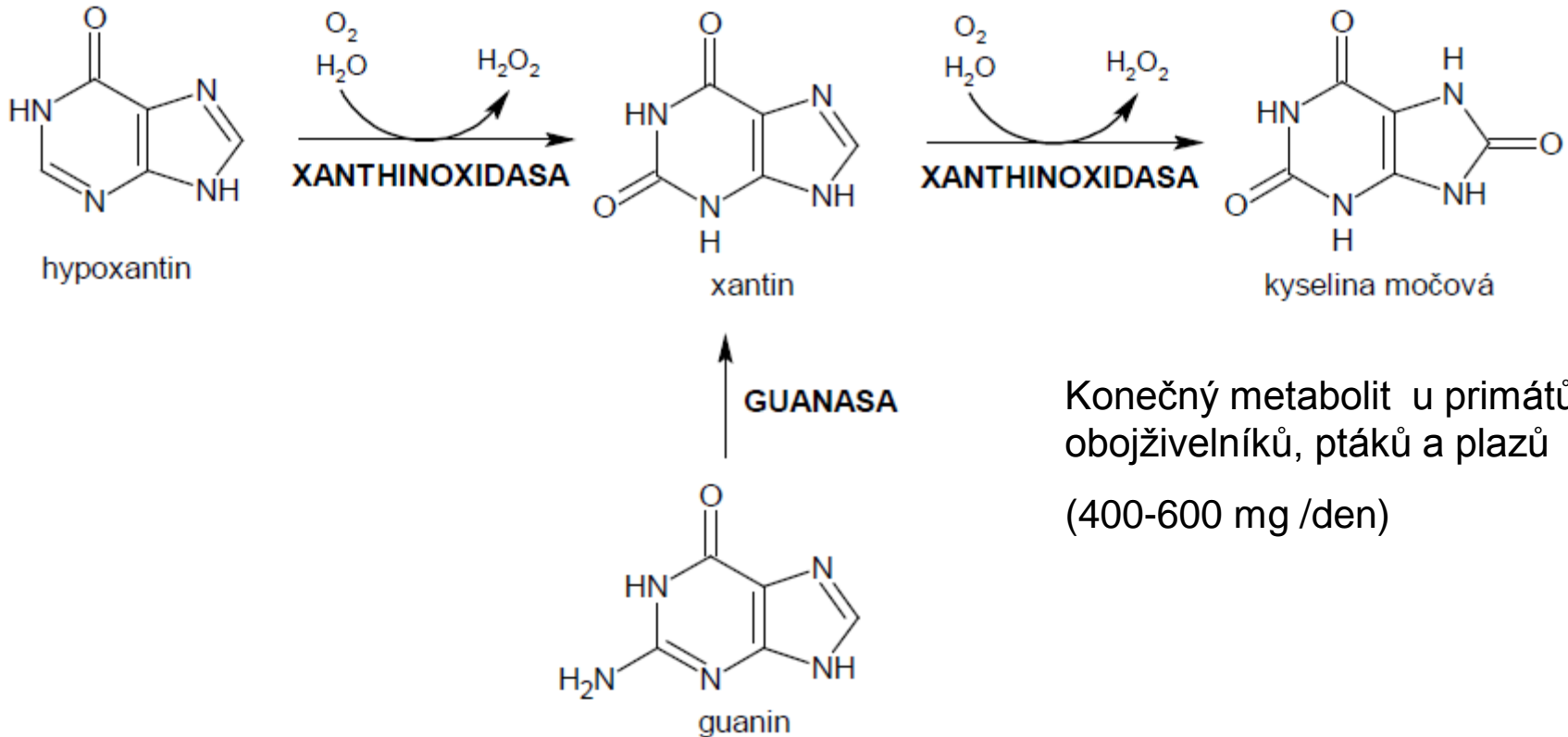
Kyselina močová jako konečný produkt metabolismu purinů je nahrazena hypoxanthinem a xanthinem

Tento defekt způsobuje xanthinurii z které vznikají xanthinové kameny
Izolovaný deficit xanthinoxidázy je benigní, doporučuje se snížený příjem purinů ve stravě (nachází se zejména v mase, luštěninách, kávě a čaji) a zvýšený pitný režim

Odbourání purinů

Xanthinoxidáza

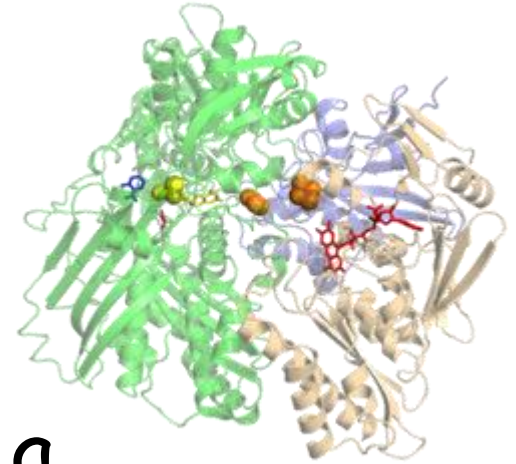
Inhibice
allopurinolem



Konečný metabolit u primátů,
obojživelníků, ptáků a plazů
(400-600 mg /den)

Xanthinoxidáza (Xanthindehydrogenáza)

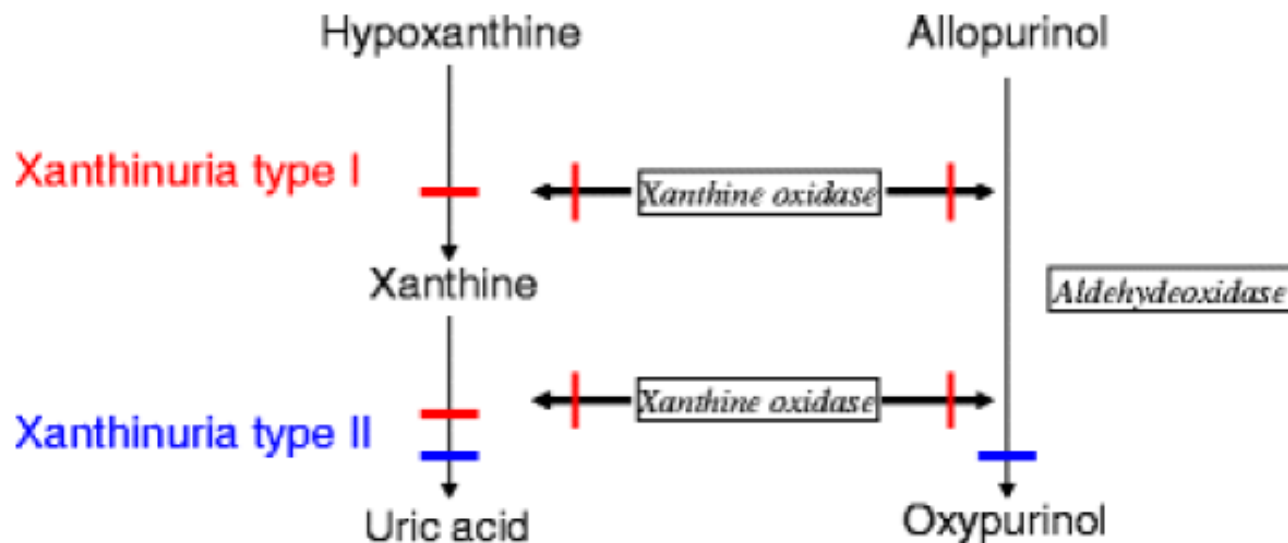
- Málo specifický jaterní enzym
- Metaloprotein, obsahuje **FAD**, **molybden** a **železo**
- Převádí hypoxanthin na xanthin a následně xanthin na kyselinu močovou
- Transport elektronů, akceptorem je O_2 , ze kterého vzniká H_2O_2



Hereditární xanthinurie

- Deficit xanthinoxidázy, v 50 % asymptomatický
- Autosomálně recesivní onemocnění
- **Typ I**
 - chybí xanthioxidáza, je blokována tvorba k. močové, hromadí se xanthin a hypoxanthin
- **Typ II**
 - deficit xanthinoxidázy a aldehydoxidázy, je blokována tvorba k. močové a oxypurinolu
- Zvýšené množství xanthinu v moči → tvorba kamenů ve ledvinách, příp. ukládání ve svalech a kloubech
- Hypourikémie
- Léčba:
 - dostatek tekutin, alkalizace moči, omezení purinů v potravě

Hereditární xanthinurie



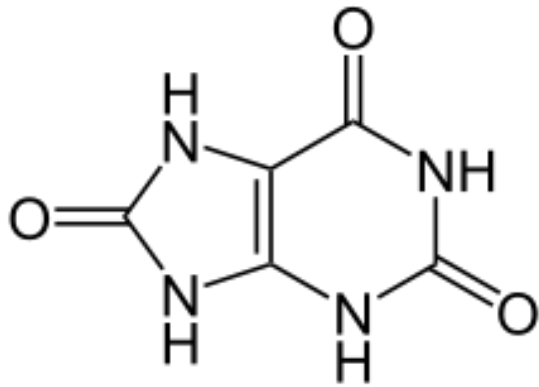
Arikyants N. et al. Pediatr Nephrol 2007

In **type I**, the isolated XO deficiency leads to a block in UA production and accumulation of xanthine and hypoxanthine whereas the conversion of allopurinol to oxypurinol is unaffected. In **type II** the combined deficiency of the XO and AO complex impairs the production of UA and oxypurinol.

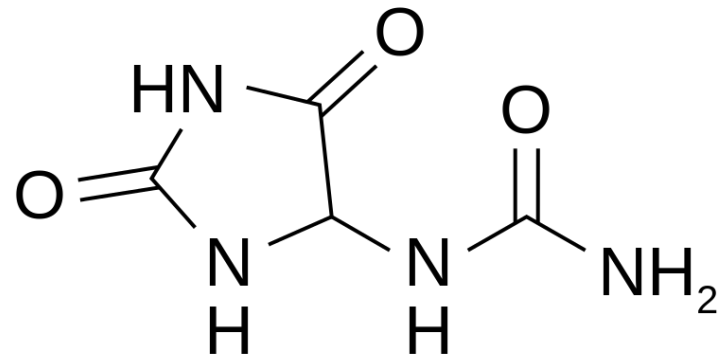
Konečné produkty katabolismu purinů

- Konečný produkt katabolismu purinů u člověka je **kyselina močová** (také vyšší primáti)
- U téměř všech savců je k. močová štěpena **urikázou (urát oxidázou)** na **allantoin** (vyšší rozpustnost)
- Ryby umí přeměnit allantoin na **močovinu**

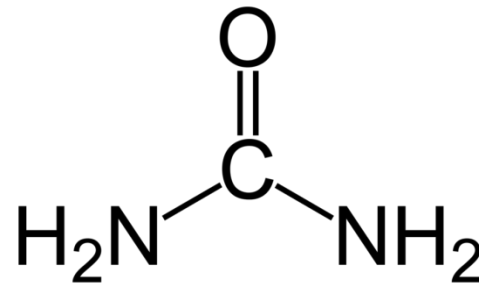
Konečné produkty katabolismu purinů



kyselina močová



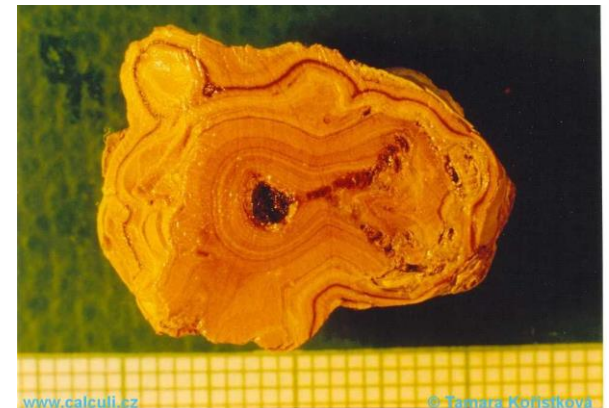
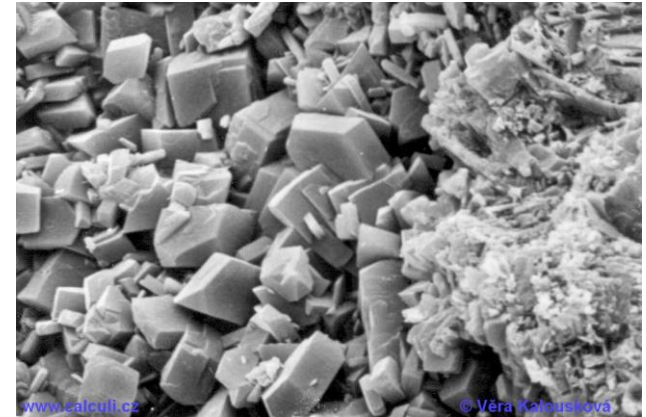
allantoin



močovina

Kyselina močová (Acidum uricum)

- Slabá kyselina, špatně rozpustná ve vodě, tvorba solí její rozpustnost zvyšuje
- V plazmě ve formě urátu sodného, při sníženém pH se zvyšuje riziko tvorby konkrémentů
- Hodnoty:
 - u mužů 0,18–0,53 mmol/l
 - u žen 0,15–0,45 mmol/l
- Denně se vytvoří asi 0,5 gramu



Exkrece kyseliny močové

- Přechází do glomerulárního filtrátu, ale je téměř zcela resorbována zpět
- Většina k. močové se do moči dostává **aktivní sekrecí** v distálních kanálcích
 - Je-li zvýšena sekrece laktátu, acetoacetátu, 3-hydroxybutyrátu nebo jsou-li používána thiazidová diuretika či k. acetylosalicylová, dochází ke **kompetitivnímu snížení sekrece** k. močové
- $\frac{1}{2}$ k. močové v moči má původ v purinech z potravy, částečně i z xanthinů např. kofein, theobromin (káva, kakao, čaj)
- V distálních částech nefronu dochází k postsekreční resorpci (inhibice urikosuriky např. probenecid)
- Clearance urátu je nízká, $CL = 0,1-0,2 \text{ ml/s}$

Hypourikemie

deficit xantinoxidasy (vyučování hypoxantinu a xantinu)

Hyperurikémie

- Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi
 - muži více než 420 $\mu\text{mol/l}$
 - ženy více než 360 $\mu\text{mol/l}$
- Latentní bezpříznaková forma u 4 až 10 % populace

Poruchy metabolismu purinů

Dna

- zvýšená produkce nebo snížené vylučování kys. močové
- porucha v šetřícím procesu

→ (deficit hypoxantin-guaninfosforibosyltransferasy)
(HGPRT)



- snížená clearance v ledvinách



ukládání krystalů kyseliny močové ve tkáních

Dědičně podmíněná hyperurikémie

- Primární dna
- Deficit HGPRT
 - Lesch-Nyhanův syndrom – kompletní, děti
 - Kelly-Seegmillerův syndrom – neúplná, dospělí
- Zvýšená aktivita PRPP-syntetázy
- Familiární juvenilní hyperurikémická nefropatie
 - renální porucha exkrece urátů, má progredující charakter
- Při hyperurikémii může dojít k vypadávání krystalů urátu a k jejich následnému ukládání do tkání

Sekundární hyperurikémie, sekundární dna

- Zvýšený rozpad bb.
 - myelo/lymfoproliferativní onemocnění, hemolytické, makrocytární anémie
- Léčiva
 - blokace tubulární sekrece (thiazidová diuretika)
 - Kortikoidy ve vysokých dávkách
- Renální poruchy se sníženou glomerulární filtrací
- Katabolické stavy (dlouhodobé hladovění)
- Chronický alkoholismus
- Chronické otravy olovem
- Metabolický syndrom, některé dyslipoproteinémie

Dna (arthritis uratica)

- Synonyma: podagra, pakostnice, nemoc králů, gout (angl.)
- Častější u mužů (90 %), projevuje se ve věku kolem 40 let
- Může být genetická predispozice
- Předpokladem je hyperurikémie, mechanismus je ale multifaktoriální
- V 10 % se jedná o dnu sekundární, kdy je znám pravděpodobný mechanismus vzniku



While gout has historically been referred to as a rich man's disease, it can affect anyone at any time.

GoutEducation.org. Illustration by Bol's Eye Comics.

Průběh dny



- 4 stádia:
 - Období symptomatické hyperurikémie
 - Akutní dnavý záchvat
 - Interkritické období
 - Chronická tofózní dna
- Vypadávání a ukládání krystalů urátu sodného do kloubů, šlach, kloubní chrupavky, ušního boltce:
 - zejména chladnější místa, menší klouby, typicky palec u nohy

Akutní dnavá artritida

- Různé příčiny:
 - přidružené onemocnění, chirurgický zákrok, stres, trauma, dietní exces, bez příčiny
- Krutá bolest kloubu, otok, teplota
 - Zánětlivá reakce je vyvolána pomocí krystalů obalených IgG → aktivace proteinenzymových systémů, uvolnění zánětlivých mediátorů, fagocytóza polymorfonukleárními leukocyty
- Menší záchvaty končí do 2 dnů, někdy záchvat trvá až 6 týdnů



Gout is the most common type of inflammatory arthritis, but 7 in 10 adults don't know that gout is a form of arthritis. Supported by the Gout & Uric Acid Education Society. Illustrated by Bol's Eye Comics.

Tofózní dna

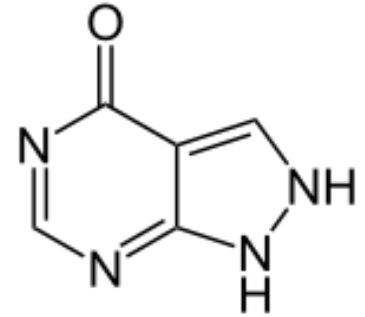
- Tofus = nahromadění krystalů urátu společně s lipidy, glykosaminoglykany a imunoglobulíny
- Ohraničený zánětlivými bb., fibrózou a abnormálně velkými bb.
- V kloubní chrupavce, subchondrální kosti, synoviální membráně, šlachách
- Vzniká po první dnavé artritidě (3 až 40 let)
- Bolest, ranní ztuhlost až vznik deformit



Léčba

- Dietní opatření, hodně pít (2 litry), redukce hmotnosti
- Akutní dnavý záchvat
 - **Kolchicin** (*Colchicum autumnale*), inhibuje fagocytózu krystalů urátu, velké nežádoucí GIT účinky
 - **Indometacin, diklofenak sodný** (nikdy ne k. acetylosalicylovou)
 - **Kortikoidy** intraarteriálně
- Interkritická a chronická dna
 - Urikosurika (zvýšené vylučování kyseliny močí) např. **benzbromaron, probenecid**
 - Urikostatika (inhibice xanthinoxidázy): **alopurinol, febuxostat**

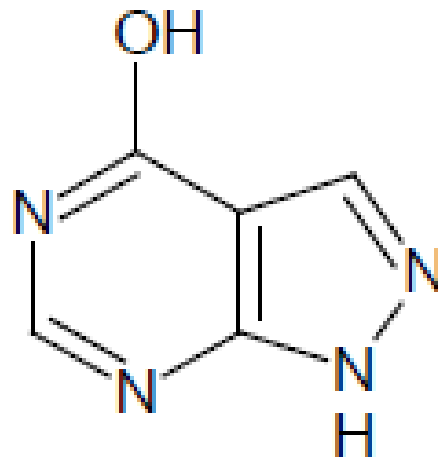
Allopurinol



- Allopurinol a jeho metabolit oxipurinol inhibují **xanthinoxidázu**, čímž dochází ke snížení kyseliny močové v séru i moči
- Obchodní názvy:
 - Milurit, Purinol
- Objeven Gertrude Elionovou a Georgem Hitchingsem



Allopurinol - kompetitivní inhibitor xantinoxidasy



allopurinol

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 276.

Léčba dny: allopurinol inhibuje oxidaci hypoxantinu na xantin
hypoxantin je rozpustnější a je snadněji vylučován

Febuxostat

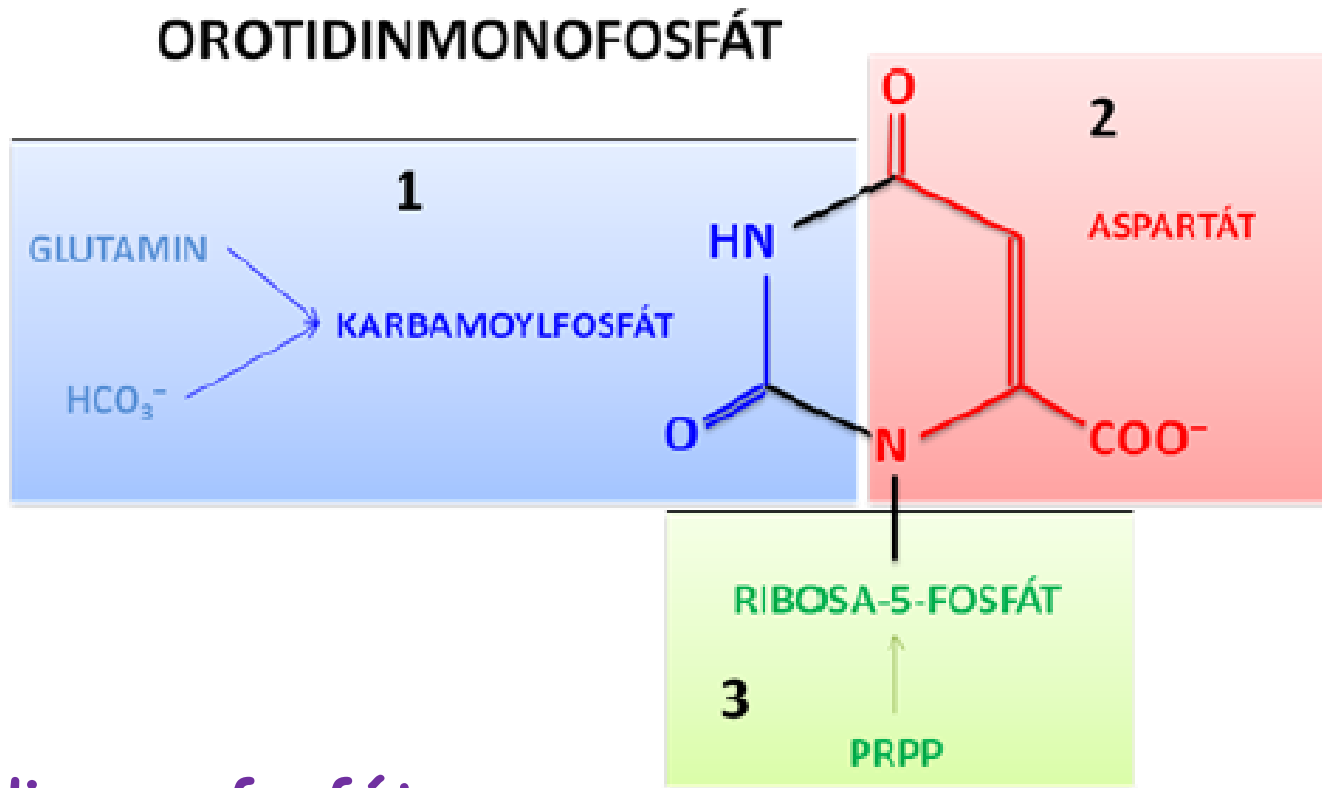
- Nový inhibitor xanthinoxidázy
- Výraznější účinek, vyšší selektivita
- Obchodní název
 - Adenuric, Uloric



	onemocnění	příčina	Povaha defektu	Popis klinické poruchy	Dědičnost/léčba
		Hyperuri-kémie			
1	Dna	Poruchy enzymů, nevhodná strava, onemocnění ledvin HGPRTasa hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa	Částečný deficit	Naprodukce Pu, zvýšená exkrece, Hromadění urátových krystalů, chronický artritída	X-vázaná, recesivní, dieta, alopurinol,protizánětlivé léky
2	Lesch-Nyhanův syndrom	HGPRTasa hypoxanthin-guaninfosforibosyltransferasa (záchranná dráha purinu)	Úplný deficit	Naprodukce Pu, zvýšená exkrece, Autoagrese, neurologické poruchy, výrazná hyperurikémie	X-vázaná, recesivní, alopurinol, podpůrná léčba
3	Syndrom tumorové lýzy	rychlé odbourávání nukleových kyselin po chemoterapii			podávání urát oxidázy
4	Imunodefice SCID	Porucha adenosindeaminázy	Těžký deficit	Kombinovaná imunodefice. T i B buněk, deoxyadenosinurie	AR Léčba: substituce ADA
5	Xanthinurie	Poruchy xanthinoxidázy	Úplný deficit	Xanthinové ledvinové kameny, hypourikémie	AR

BIOSYNTÉZA PYRIMIDINŮ

původ atomů v pyrimidinových derivátech



Orotidinmonofosfát

Dekarboxylací vzniká uridinmonofosfát

NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 268.

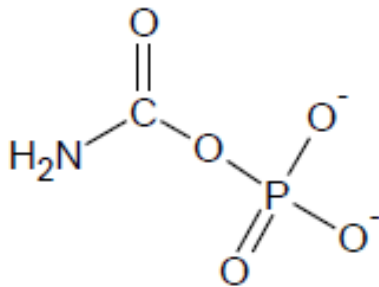
Syntéza karbamoylfosfátu

CYTOPLASMA

V **cytoplasmě** vznikne **karbamoylfosfát** z **glutaminu** (zdroj dusíku) a **HCO₃⁻**.
Reakce je energeticky náročná – pro její průběh je potřeba dodat **2 ATP**.
Reakci katalyzuje enzym **karbamoylfosfátsynthetasa II**, která je **inhibována** pomocí **UTP** („inhibice produktem“) a **aktivována** pomocí **ATP**.

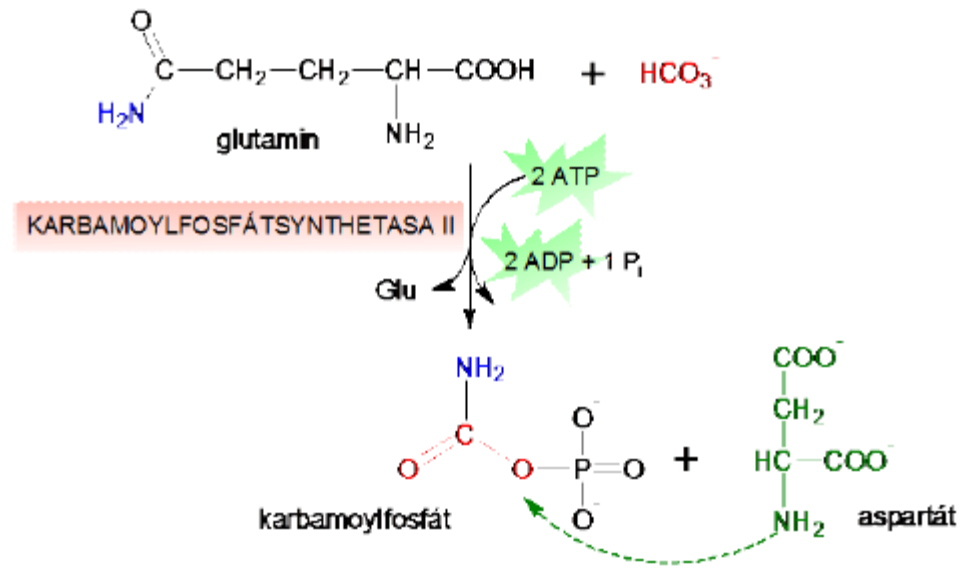
karbamoylfosfátsynthetasa

- 1 Glutamin + 2 ATP + HCO₃⁻ → karbamoylfosfát + glutamát + 2 ADP + P_i



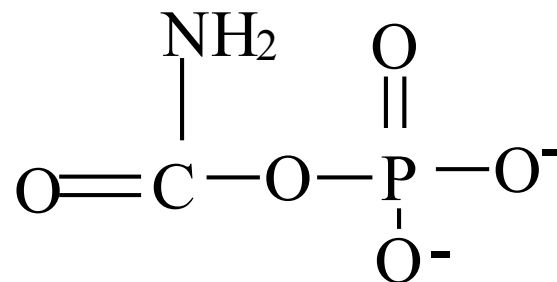
NOVÁK, Jan. *Biochemie I*. Brno: Muni, 2009, s. 75.

*Srovnejte se syntézou
močoviny - mitochondrie*



Biosyntéza pyrimidinů

- Probíhá v cytosolu
- Tvorba z **karbamoylfosfátu** a **aspartátu**
- 1. Tvorba karbamoylfosfátu
 - endergonní rce glutaminu a oxidu uhličitého



Biosyntéza pyrimidinů

- 2. Karbamoyl-P reaguje s asparátem za tvorby **orotátu**
- 3. Napojení **PRPP** a vznik nukleotidu **orotidin-5'-fosfátu**
- 4. Dekarboxylací vzniká **uridin-5'-monofosfát (UMP)**, po fosforylaci zapojení do syntézy RNA
- 5. Dalšími reakcemi vznikají UTP, CTP, TTP

Další kroky biosyntézy pyrimidinů - *podrobněji*

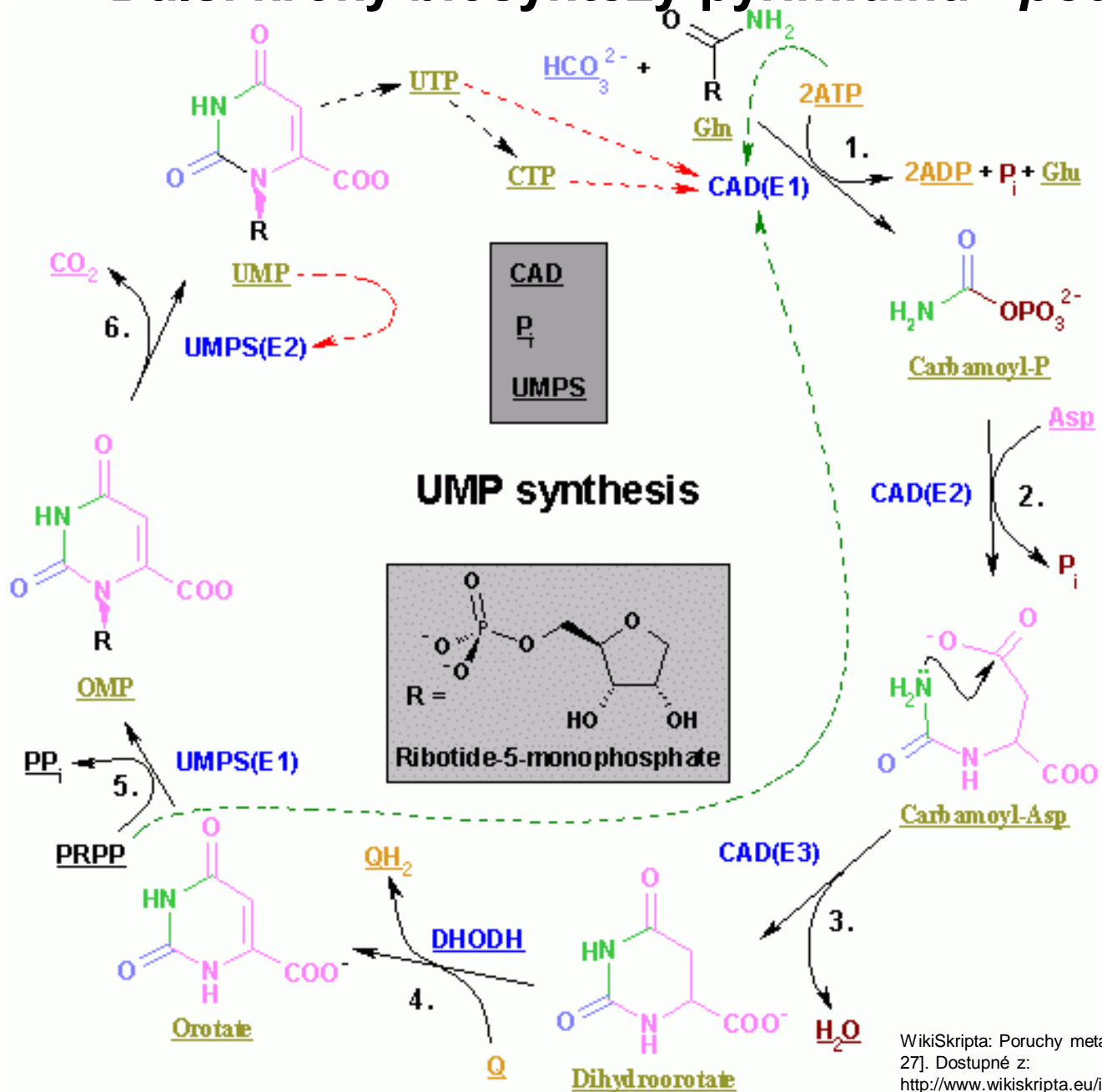
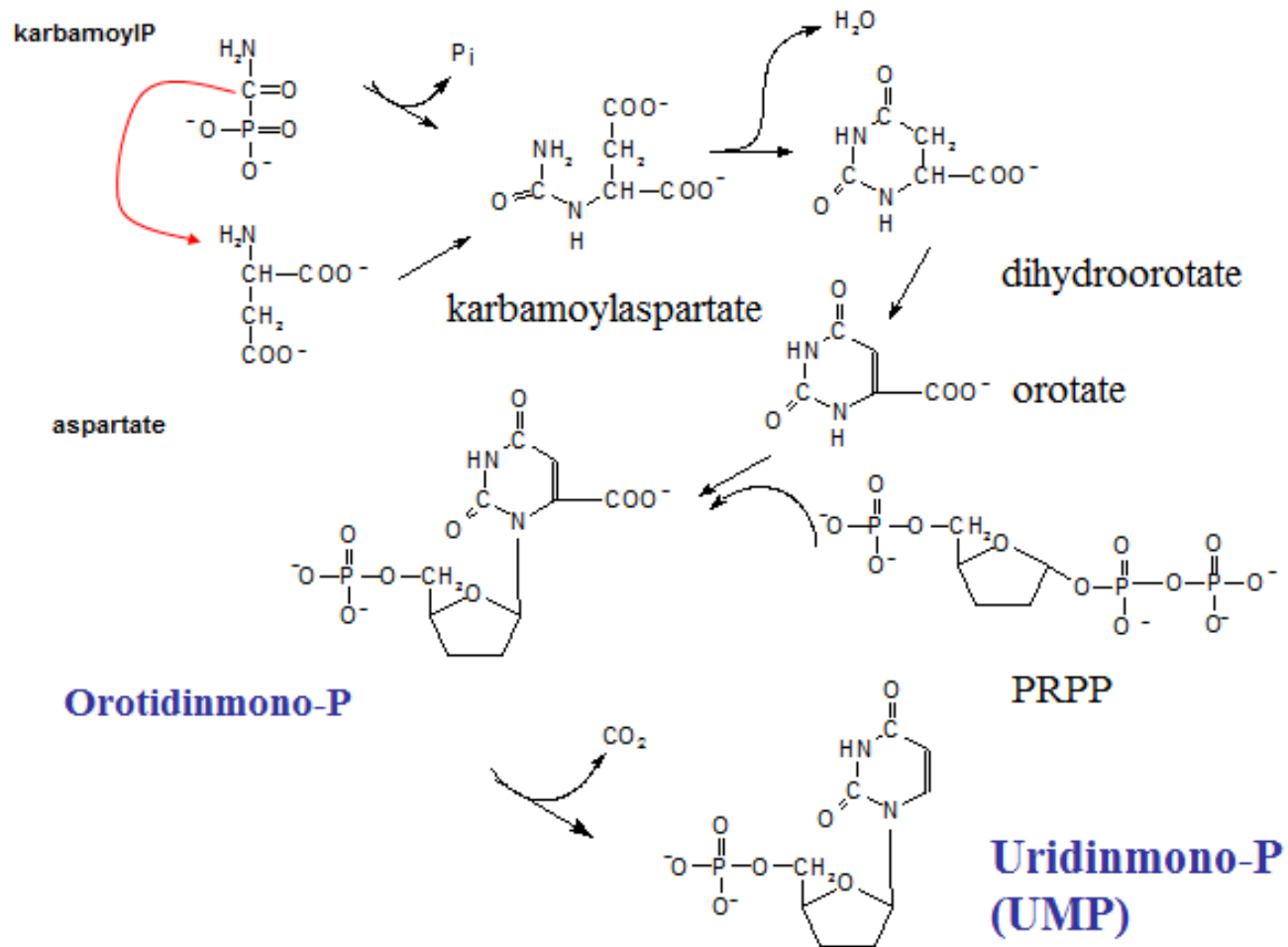
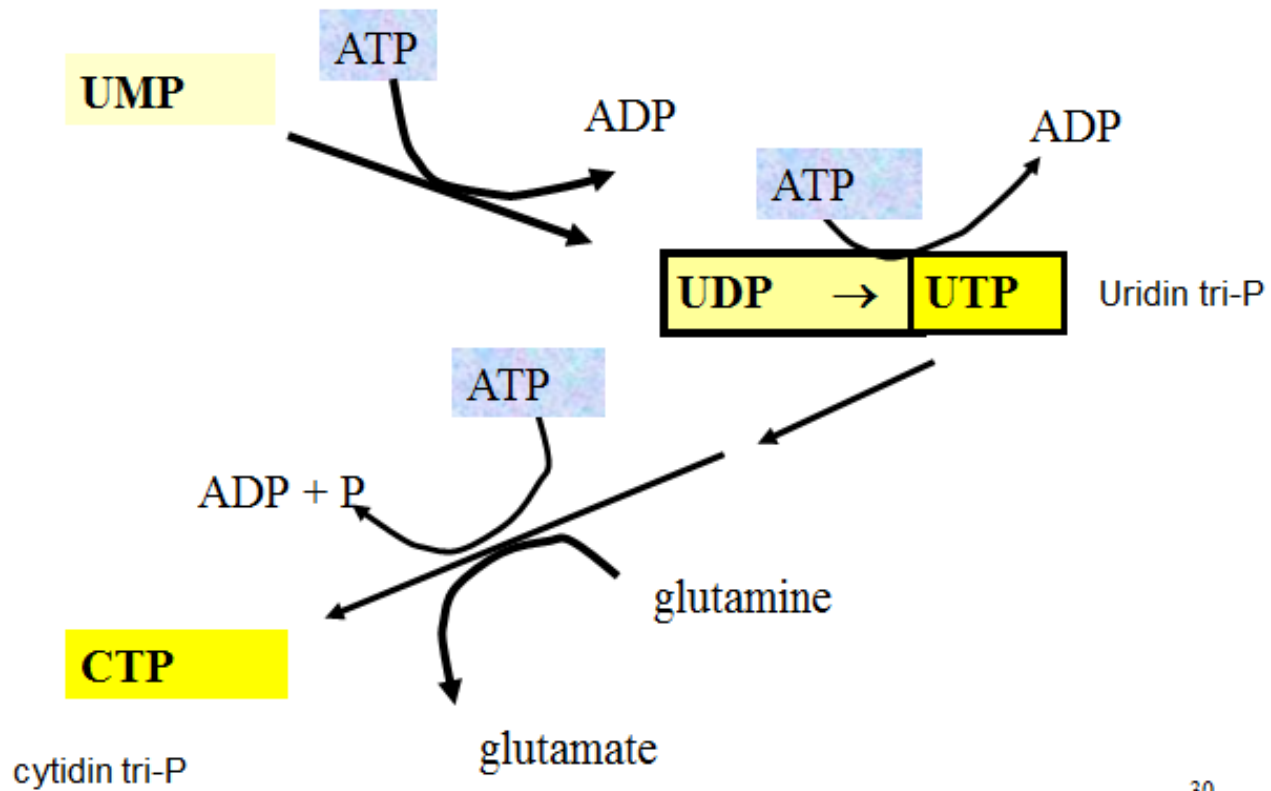


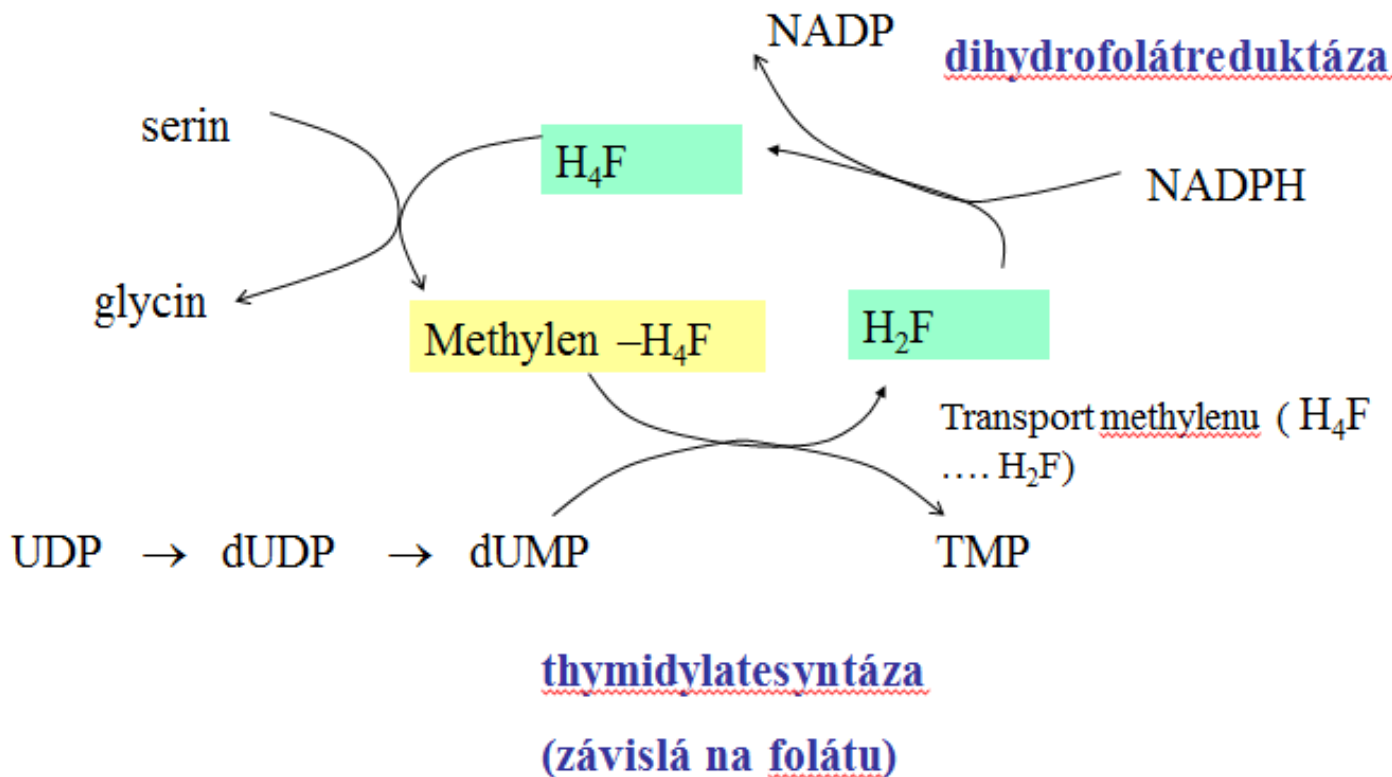
Schéma biosyntézy



Tvorba UTC a CTP



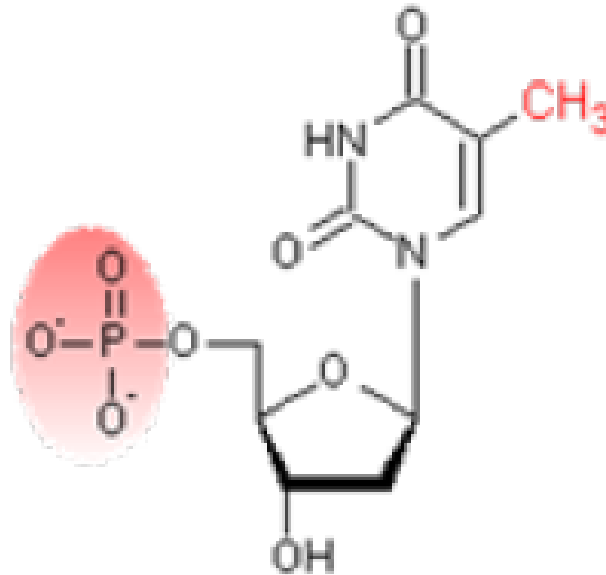
Tvorba thymidinových nukleotidů



Protinádorová terapie

Vznik dTMP (methylace)

deoxythymidintrifosfát

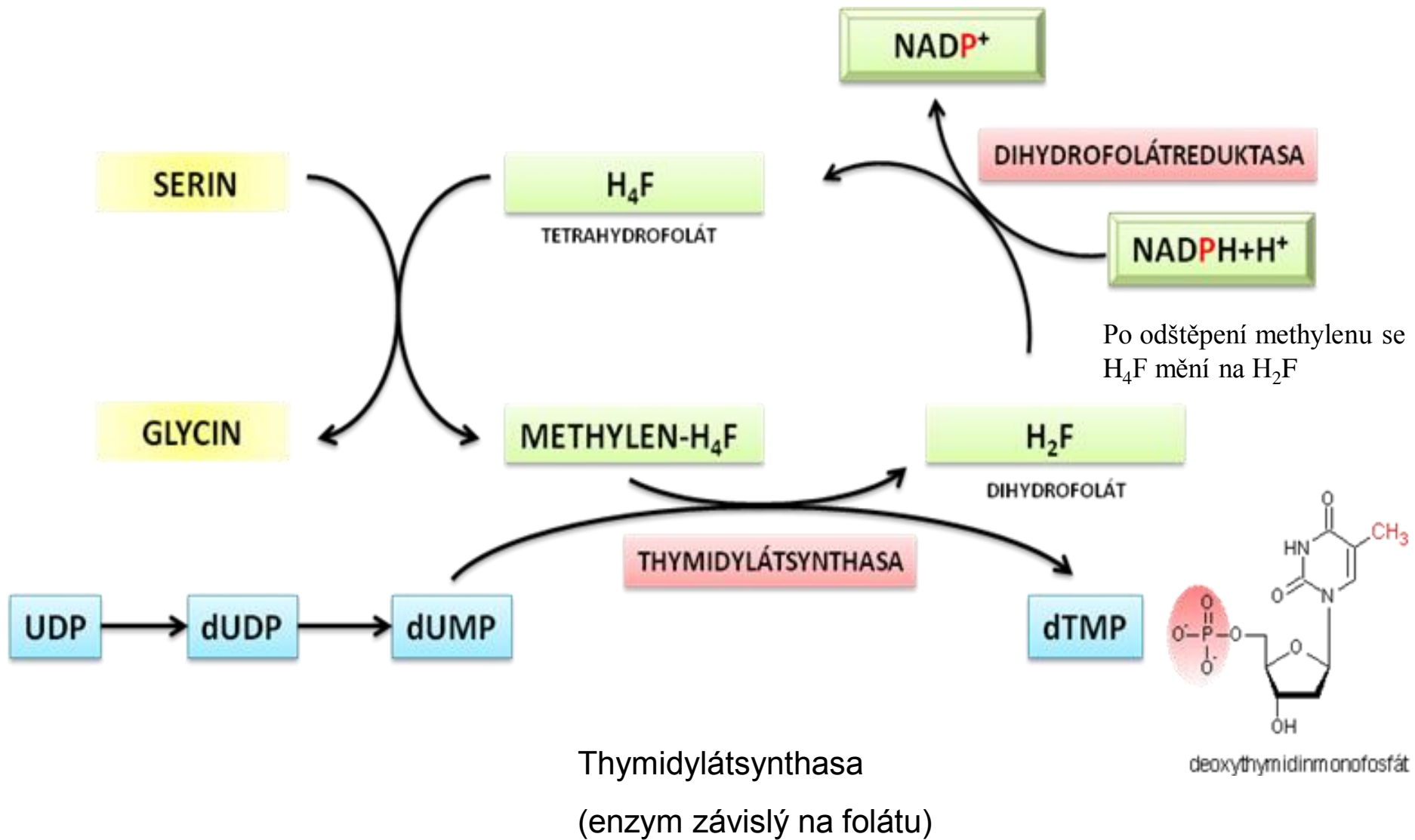


deoxythymidinmonofosfát

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 270.

Na methylaci je potřebný H₄F

Methylenová skupina vázaná na H₄F je během svého přenosu na dUMP redukována na methylovou



Cíle protinádorové léčby

NOVÁK, Jan. *Biochemie I.* Brno: Muni, 2009, s. 270.

Dihydrofolátreduktasa - cíl protinádorové terapie.

Dihydrofolát reduktasa byla prvním enzymem, na nějž se zaměřila protinádorová terapie.

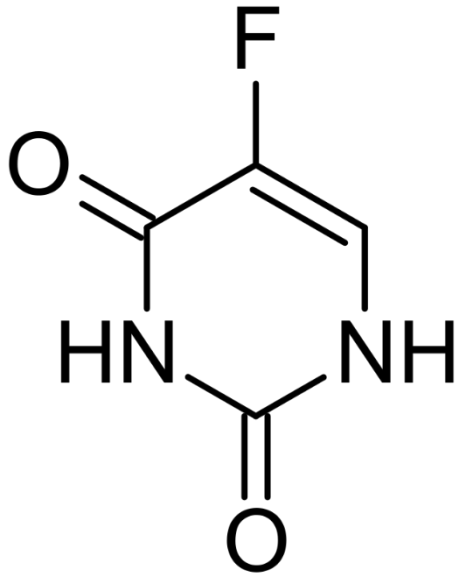
První používaný inhibitor byl **aminopterin**.

Váže se k enzymu 1000x pevněji než folát, působí jako kompetitivní inhibitor.

V současné době užíván **methotrexát** a podobné deriváty.

Všechny léky, které ovlivňují syntézu purinů a pyrimidinů, poškozují rychle dělící se buňky - to však nejsou pouze buňky nádorové, ale i buňky kostní dřeně, GI-traktu a např. i buňky vlasových folikulů.

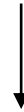
Také thymidylát synthasa může být inhibována



Wikipedia: Fluorouracil. [online]. [cit. 2014-07-27]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorouracil>

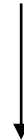
Thymidylátsynthasa je jím proto blokována jako **kompetitivním inhibítorem**, což ve výsledku zabrání vzniku dTMP, což se projeví zpomalením (znemožněním) buněčného dělení.

Podávání fluorouracilu



v organismu přeměna na

5-fluorodeoxyuridin monofosfát



Kompetitivní inhibice thymidylátsynthasy

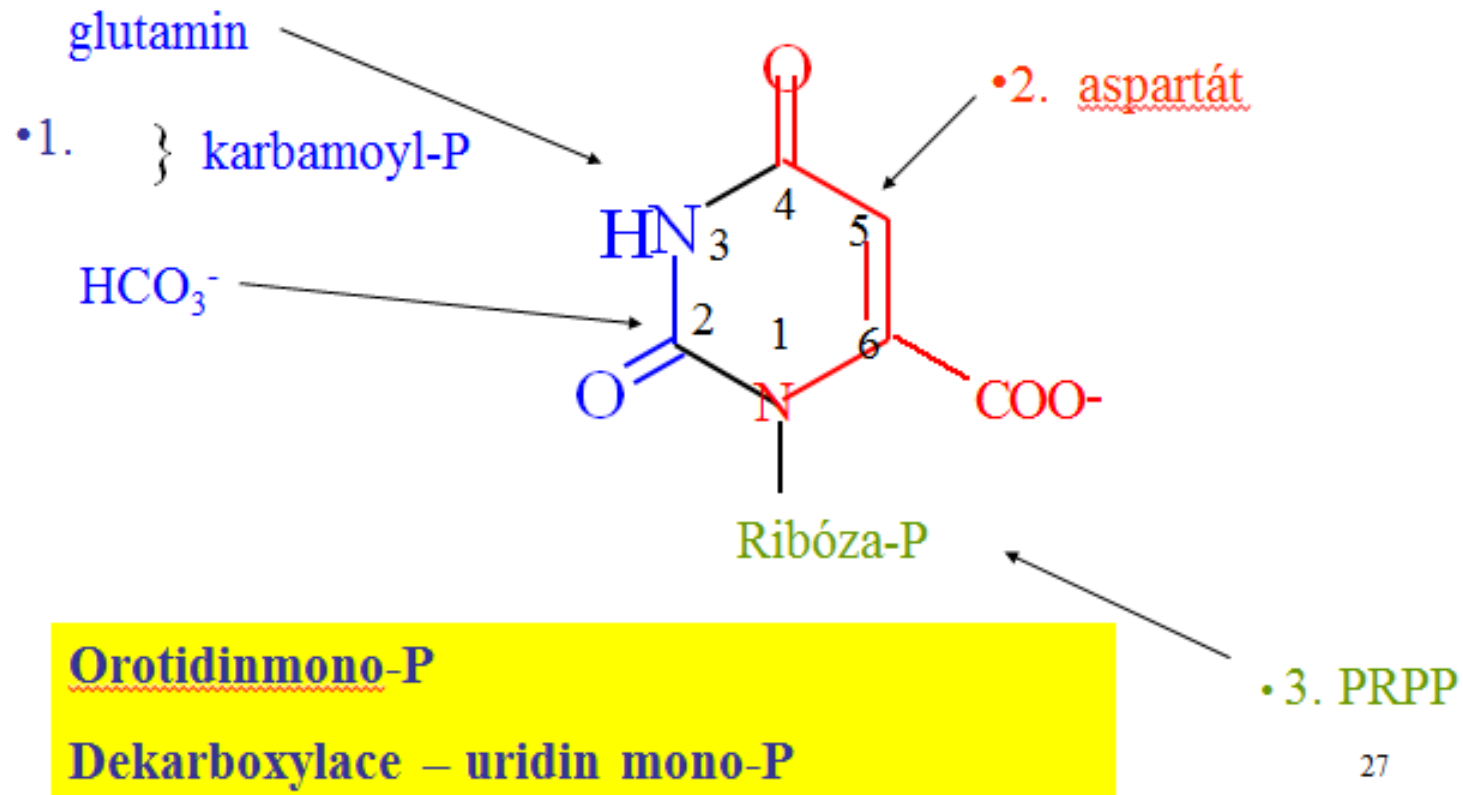
Cytostatický účinek léčiva

Cytostatika

- 5-fluorouracil
- 5-fluorodeoxyuridin
 - oba brzdí syntézu dTMP, tzv. sebevražedné substráty
- Methotrexát
 - analog kyseliny listové, antifolikum



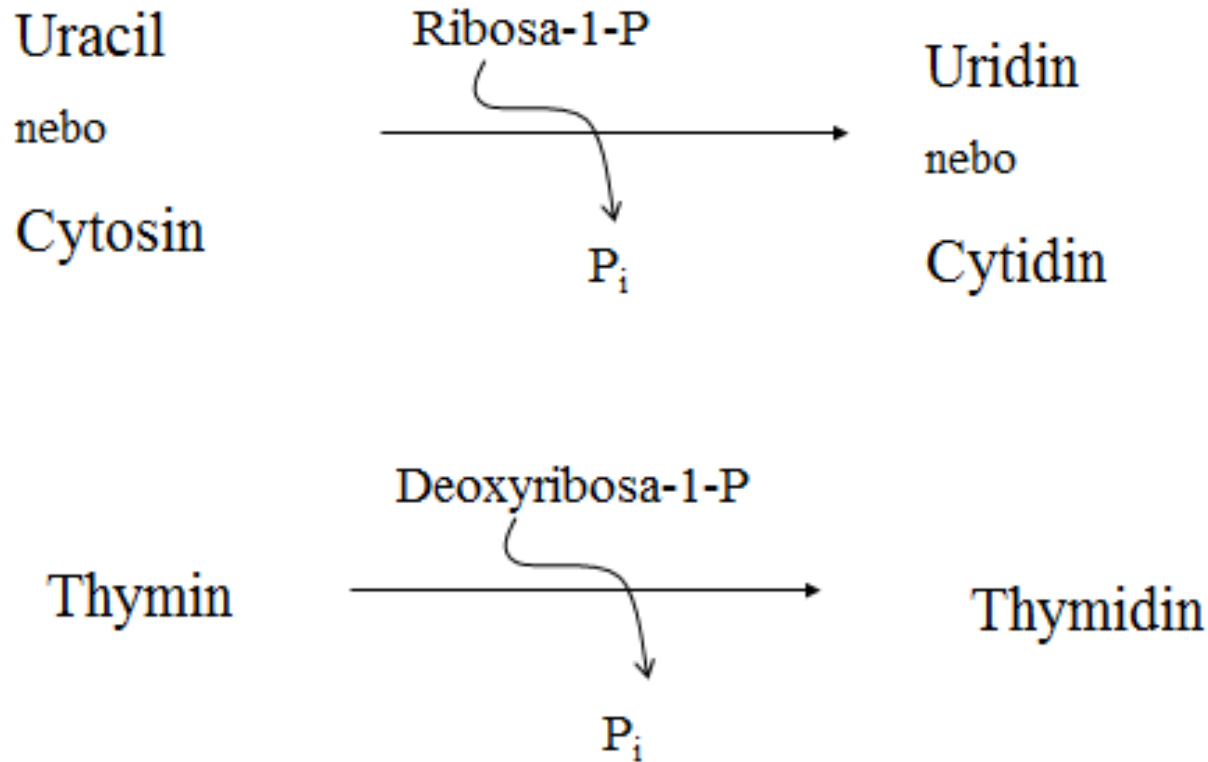
Původ atomů v pyrimidinech



27

Salvage pathway

1. nukleosidy



Salvage pathway

2. Kinázy - fosforylace

- thymidin + ATP → TMP + ADP
- cytidin + ATP → CMP + ADP
- deoxycytidin + ATP → dCMP + ADP
- uridin + ATP → UMP + ADP

Salvage pathway – extrahepatální tkáň

Regulace biosyntézy pyrimidinových nukleotidů

❑ **Allostericky:**

- Karbamoylfosfátsynthetasa:
inhibice UTP, purinové nukleotidy
aktivace PRPP

❑ **Závislost na buněčném cyklu**

Karbamoylfosfátsynthetasa v S fázi je senzitivnější k aktivaci PRPP (zprostředkováno fosforylací)

Odbourávání pyrimidinových nukleotidů

Pyrimidinové báze jsme schopni v našem těle odbourat na jednodušší složky, které je možné vyloučit močí. Toho nejsme schopni u purinových bází!

Odbourávání pyrimidinů v sobě zahrnuje:

- a) odštěpení fosfátu
- b) odštěpení cukerné složky
- c) štěpení dusíkaté báze

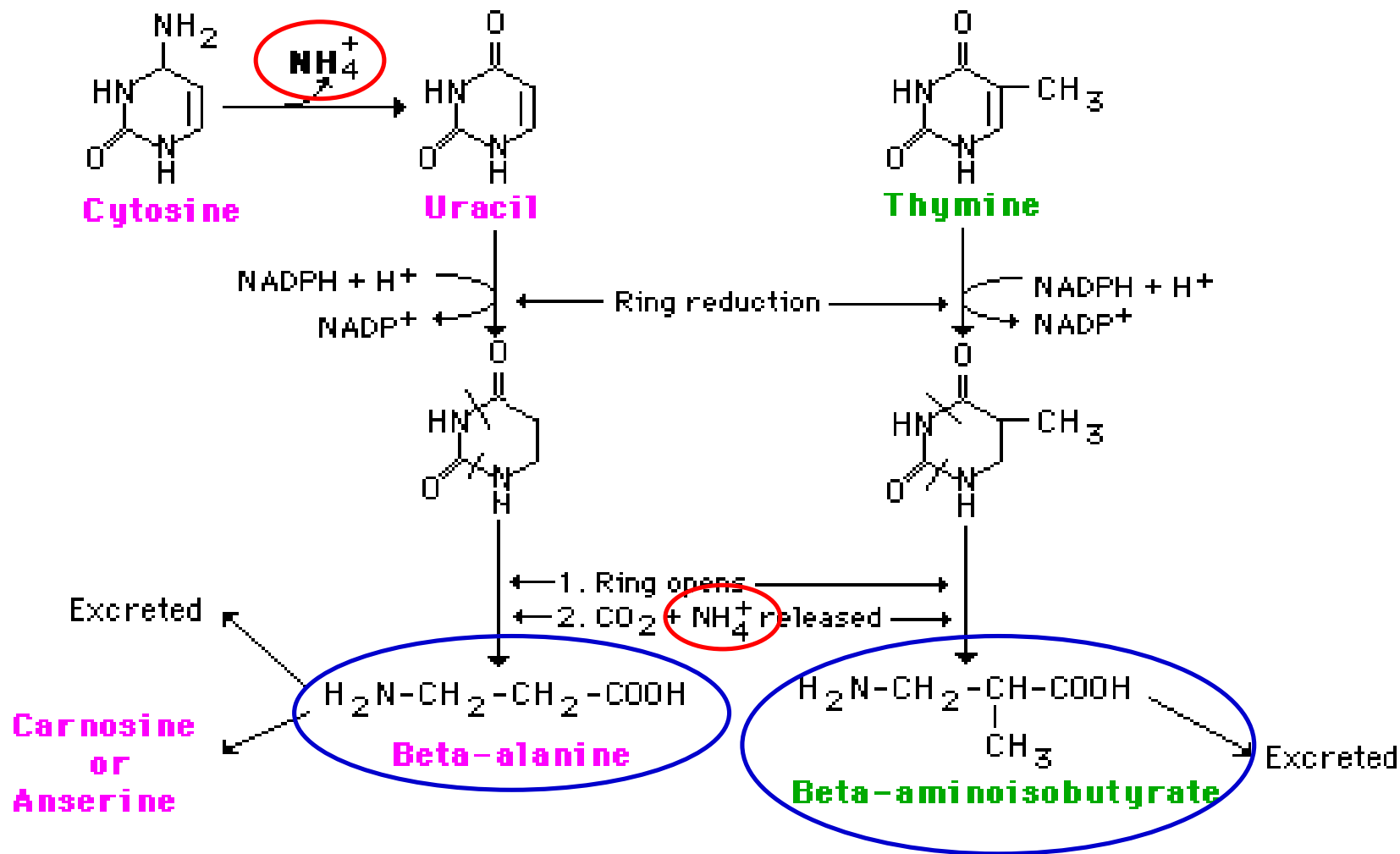
Konečné produkty štěpení bází:

NH_3 , CO_2 , β -alanin, (β -aminoisobutyrate)

rozpuštěné metabolity – vyloučeny močí

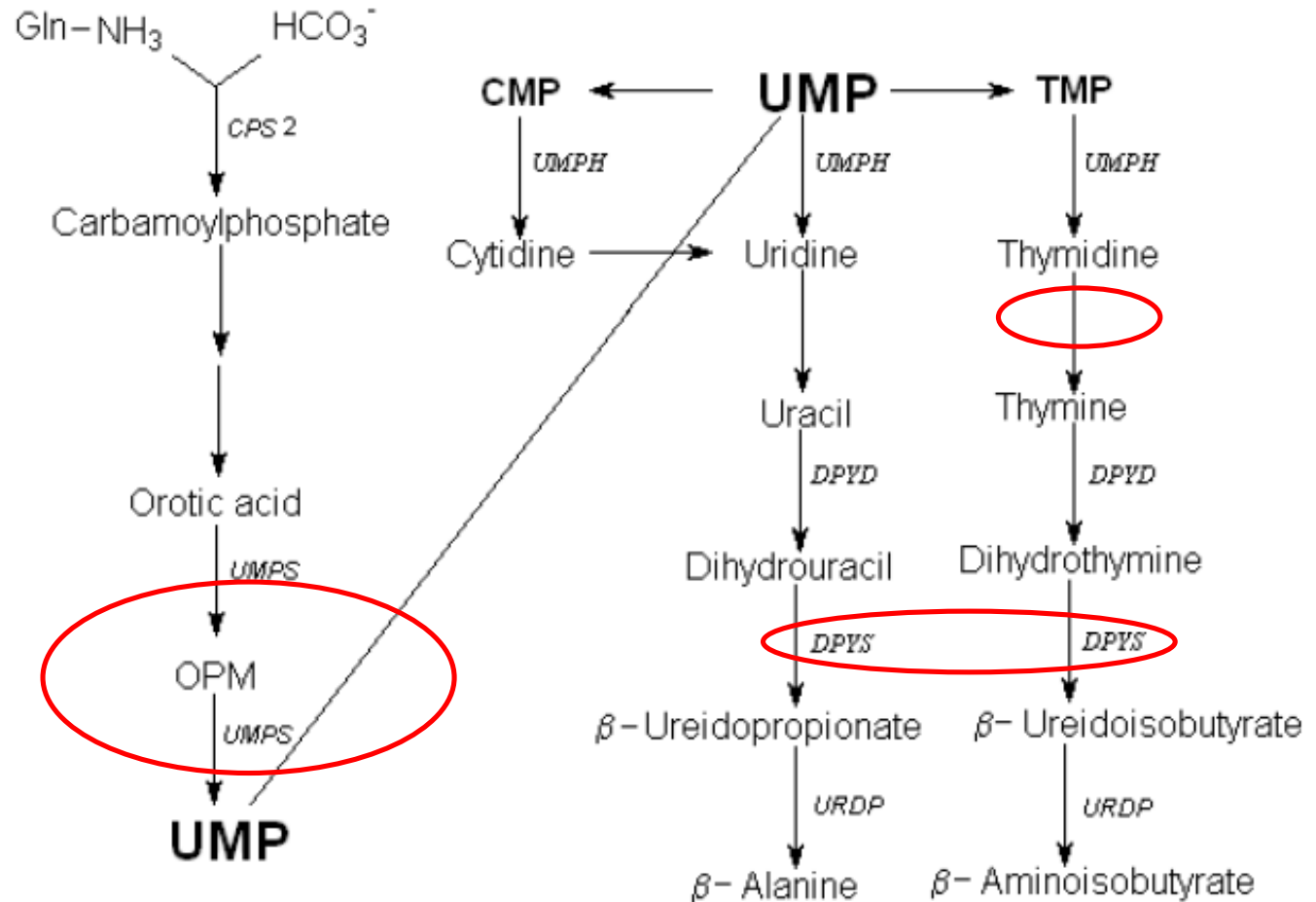
Odbourávání pyrimidinů

NH_3 , CO_2 , β -alanin, β -aminoisobutyrát
rozpuštěné metabolity – vyloučeny moč



Dědičné metabolické poruchy pyrimidinového metabolismu

TEST



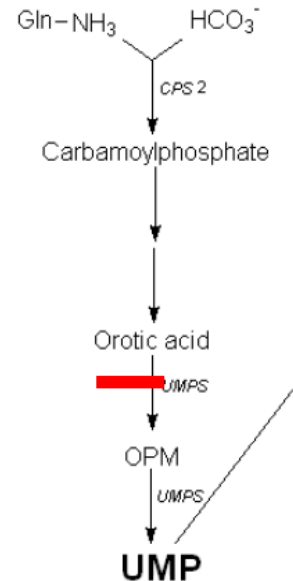
- I. Orotová acidurie (UMP synthase deficiency)
- II. Deficit Dihydropyrimidinase deficiency
- III. Thymidine phosphorylase deficiency MNGIE ()

Poruchy syntézy pyrimidinů

I. Deficit UMP syntázy (Orotová acidurie)

AR dědičnost

UMP syntáza má 2 enzymové aktivity jako **orotátfosforibosyltransferáza (OPRT)** a **orotidindonofodfátekaryboxyláza (ODC)**



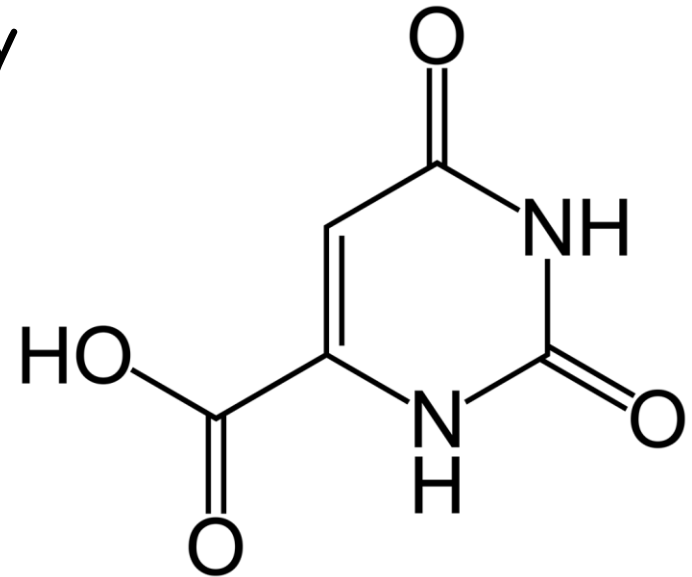
Blok v syntéze pyrimidinů vede ke hromadění **orotátu** v tělesných tekutinách s jeho zvýšeným vylučováním, může docházet ke krystalurii. Současně vzniká deficit pyrimidinů pro syntézu DNA, ústící v poruchy dělení buněk a megaloblastovou anemii nereagující na léčbu železem, vitamínem B12 ani kyselinou listovou, jelikož porucha tkví v nedostatečné syntéze DNA z nedostatku pyrimidinových bazí. Poruchy růstu, psychomotorická retardace, leukopenie, malátnost.

Léčba: podávání uridinu

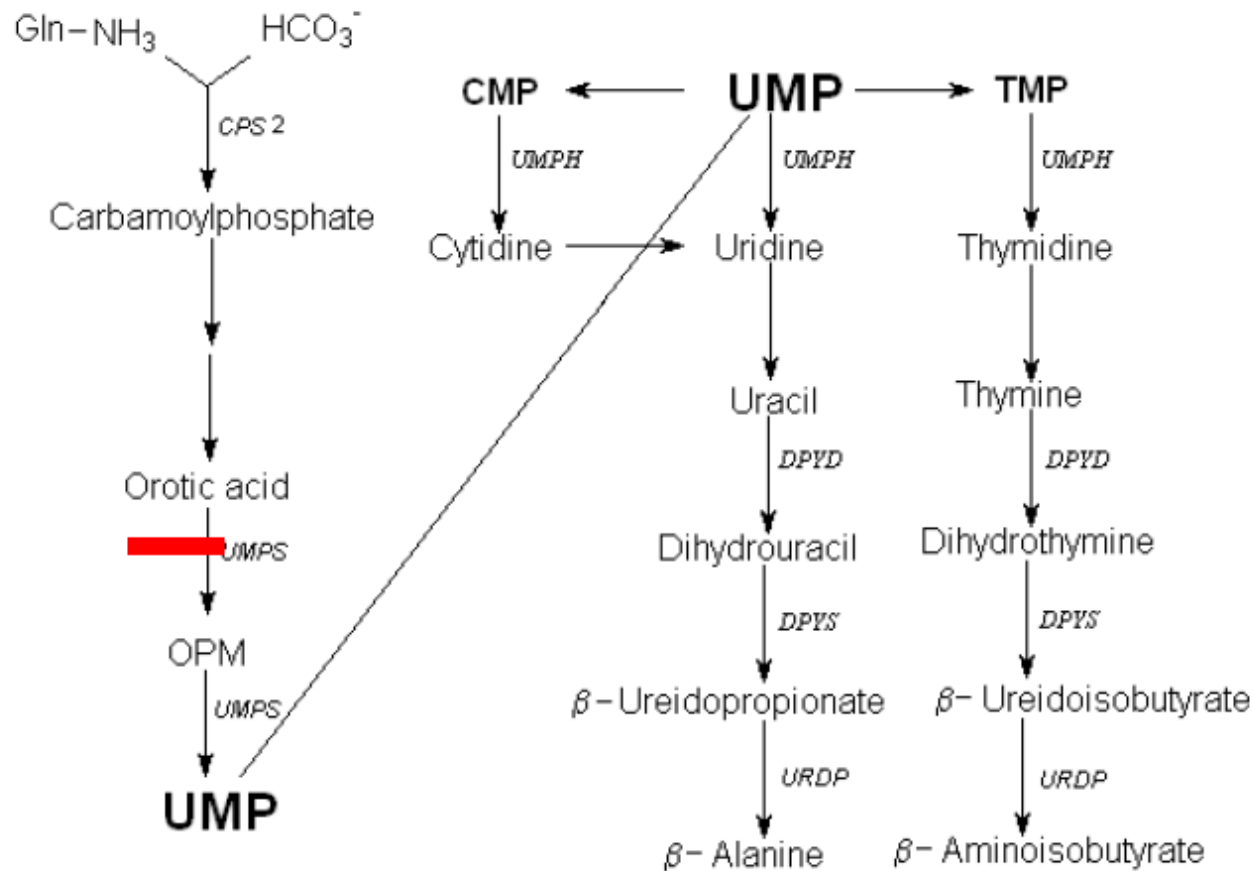
Je možná i prenatální diagnostika

Hereditární orotová acidurie

- Nedostatek **UMP-syntázy**, 2 typy
- Nadměrná produkce **kyseliny orotové**, dochází ke krystalurii, mléčné zakalení
- Je snížena normální produkce pyrimidinů, což vede k **hypochromní megaloblastické anémii** (je rezistentní ke kys. listové, vit. B12 i železu)
- Narušení tělesného a duševního vývoje
- Terapie: uridin

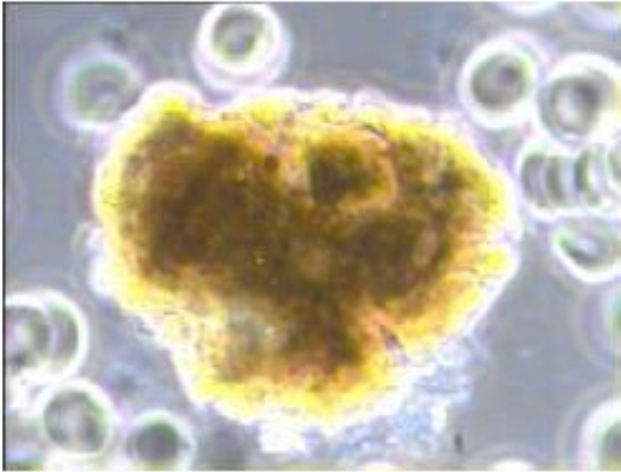


kyselina orotová



This gene encodes a **uridine 5'-monophosphate synthase (UMPS)**. The encoded protein is a bifunctional enzyme that catalyzes the final two steps of the de novo pyrimidine biosynthetic pathway. The first reaction is carried out by the N-terminal enzyme orotate phosphoribosyltransferase which converts orotic acid to orotidine-5'-monophosphate. The terminal reaction is carried out by the C-terminal enzyme OMP decarboxylase which converts orotidine-5'-monophosphate to uridine monophosphate. Defects in this gene are the cause of hereditary **orotic aciduria**.

Orotic aciduria



- UMP synthase deficiency
- Overproduction of orotic acid - crystalluria (lithiasis is rare)
- Decreased production of pyrimidines—abnormal hematopoiesis-megaloblastic anemia—PMR, FTT
- Treatment: uridine (kinase converts to UMP)

Poruchy degradace pyrimidinů

TEST

II .Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)

AR dědičnost

Porucha přeměny uracilu a thyminu na dihydrouracil a dihydrothymin vede ke hromadění uracilu a thyminu v tělesných tekutinách

Klinicky se objevuje **kompletní deficit** DPD u dětí a je provázen epilepsií, mentální retardací, **mikrocefalií**

Druhou klinickou formou je **parciální deficit**, který bývá objeven teprve ve spojitosti s léčbou 5-fluorouracilem (nádory), který není dostatečně degradován (parciální deficit DPD) a je pro pacienta toxický.

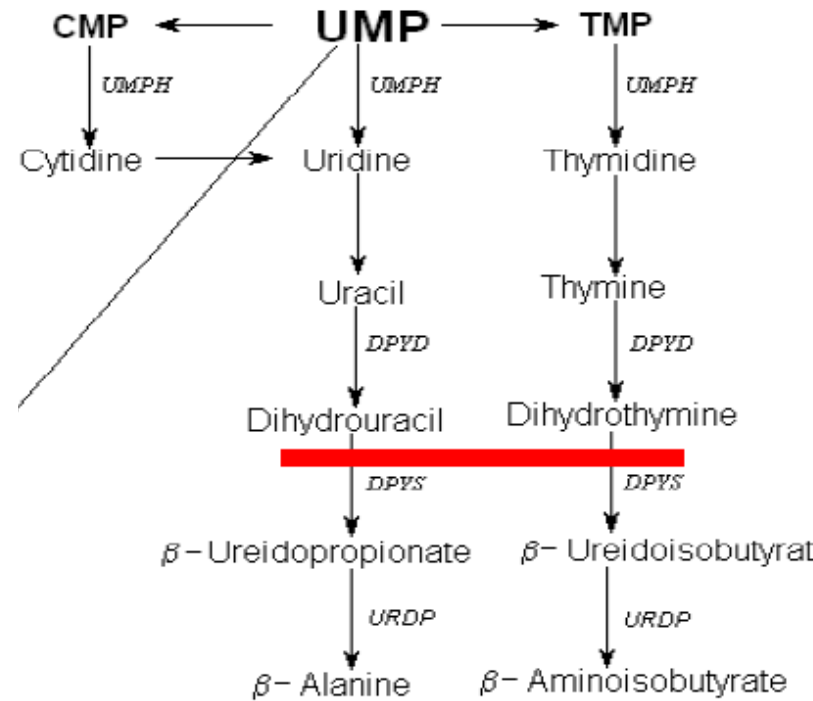
Projevuje se to neutropenií, stomatitidou, neurologickými příznaky.

V souvislosti s neurologickými symptomy může mít význam snížená tvorba neurotransmiteru β -alaninu, který je produktem katabolismu pyrimidinů

Léčba: u dětské formy není dostupná, při parciálním deficitu v důsledku léčby 5-fluorouracilem změníme chemoterapeutikum

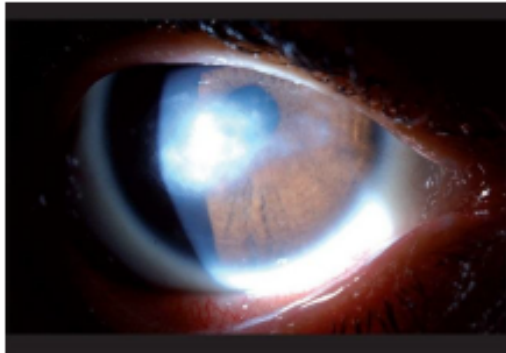
I zde je možná prenatální diagnostika

Dihydropyrimidinase (DHP) is the second enzyme in the catabolism of 5-fluorouracil (5FU), and it has been suggested that patients with a deficiency of this enzyme are at risk from developing severe 5FU-associated toxicity.



DPD deficiency

(Dihydropyrimidine dehydrogenase)



Neurotrophic keratitis

- Complete deficiency
 - Childhood onset
 - PMR, hypertonus, autism
 - Mikrocephaly, dysmorphism
 - No treatment known
- Partial deficiency
 - % of common population
 - Toxicity of 5-fluorouracil (neutropenia, stomatitis, neurological symptoms)

III. Deficit

thymidinfosforylázy

Objeven u pacientů s [MNGIE](#) (mitochondrial neurogastrointestinal

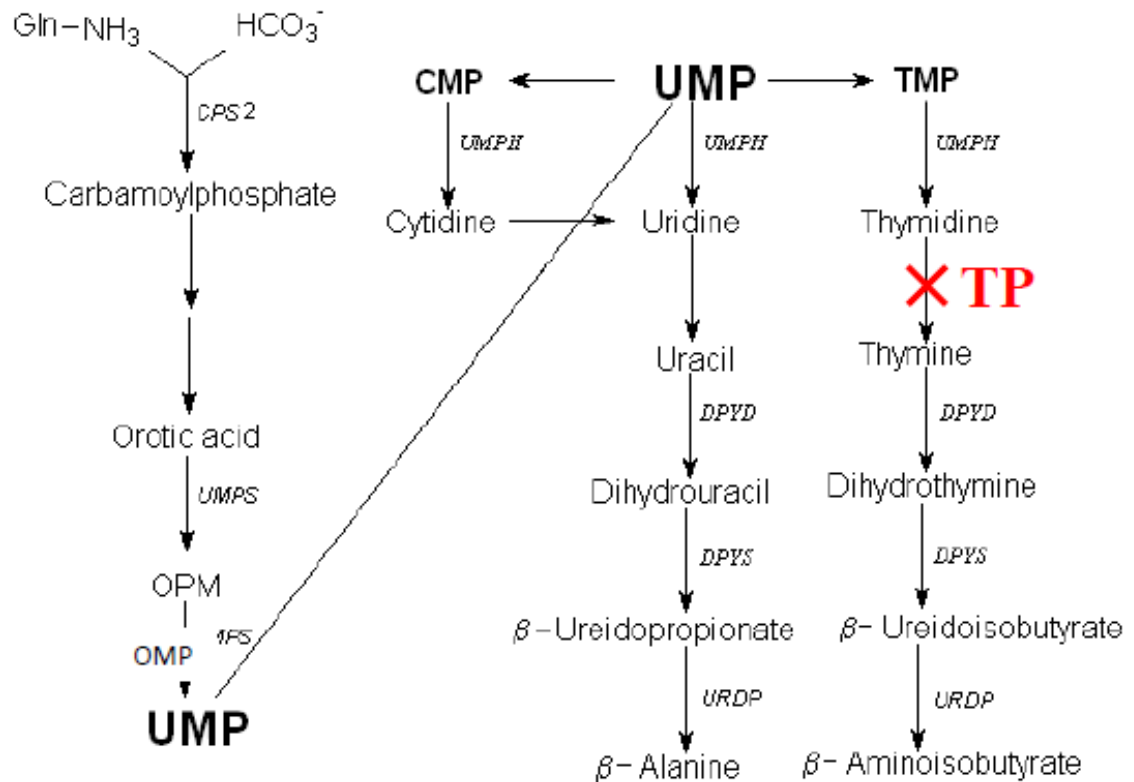
encephalomyopathy)

Hromadění nukleotidů pravděpodobně vede k poruchám replikace [mtDNA](#)

Klinické příznaky a laboratorní nálezy:

laktátová acidóza a acidurie, výrazně zvýšené vylučování thymidinu v moči i krvi

Thymidine phosphorylase deficiency



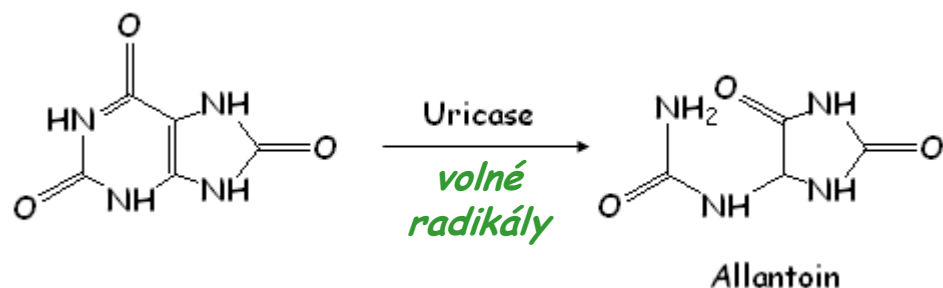
Deficiency of the cytosolic enzyme **thymidine phosphorylase (TP)** causes a multisystem disorder **called mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) syndrome**. Clinical symptoms are gastrointestinal dysfunction, muscle involvement and neurological deterioration.

β -aminoisobutyriurie

- Zvýšené odbourávání thyminu
- Může být i sekundárně navozená např. hladověním, popálením nebo nádorech.

Klinická porucha	Defektní enzym	Popis klinické poruchy	dědičnost
β -aminoisobutyrateová acidurie	transamináza	Bez příznaků, častá v Orientu	Autosomálně recesivní
Orotová acidurie I.	Orotátfosforibosyl-transferasa (OPRT) a orotidylát dekarboxyláza (ODC)	Orotová krystalurie, zaostávání ve vývoji, megaloblastická anemie, imunodeficience, úprava po uridinu pre os.	Autosomálně recesivní Lečba: podávání uridinu, cytidinu
Orotová acidurie II. typu typu	orotidylát dekarboxyláza	Orotidinurie, orotová acidurie, megaloblastická acidurie, úprava po uridinu pre os.	Autosomálně recesivní
Deficit ornithin-karbamoyl transferázy	Ornithinkarbamoyl transferasy	Proteinová intolerance, jaterní encefalopatie a mírná orotová acidurie	X-vázana, recesivní

SOUHRN:

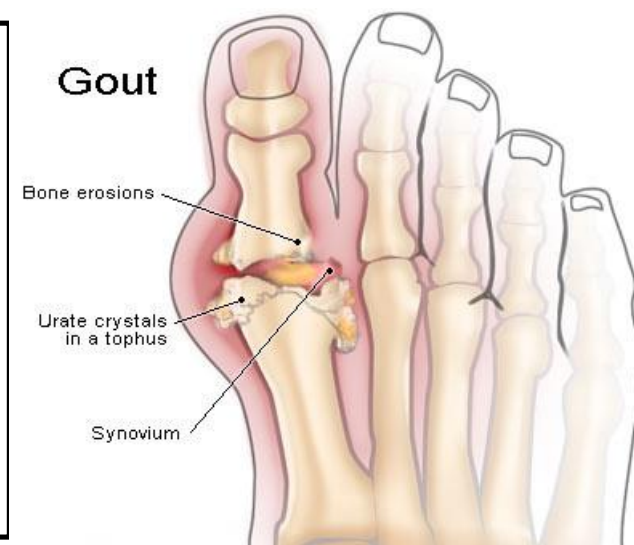


- **puriny** → NH_3 , **kyselina močová** - *má antioxidační vlastnosti*
(částečně vylučována močí; poruchy: hyperurikémie, dna)

normální hodnoty:

sérum 220 - 420 $\mu\text{mol/l}$ (muži)
140 - 340 $\mu\text{mol/l}$ (ženy)

moč 0,48 - 5,95 mmol/l



- **pyrimidiny:** C, U → β -alanin, CO_2 , NH_3
T → β -aminoizobutyrate, CO_2 , NH_3

Hlavní rozdíly metabolismu purinů a pyrimidinů

	puriny	pyrimidiny
tvorba N-glykosidové vazby	v 1. kroku syntézy (syntéza <u>začíná</u> na PRDP)	nejprve se syntetizuje pyrimidinový kruh
lokalizace biosyntézy	cytoplazma	cytoplazma + 1 enzym v mitochondrii
produkty odbourávání	kyselina močová (špatně rozpustná v H_2O), NH_3	CO_2 , NH_3 , β -AMK (dobře rozpustné v H_2O)

Srovnání metabolismu purinů a pyrimidinů

	puriny	pyrimidiny
PRPP	první krok	pozdní krok
produkt	IMP	UMP
lokalizace	cytoplazma	cytoplazma
degradační produkty	k. močová, amoniak	<i>CO₂, NH₃, β – alanin, β – aminoizobutyrát</i>