

Poruchy metabolismu purinů

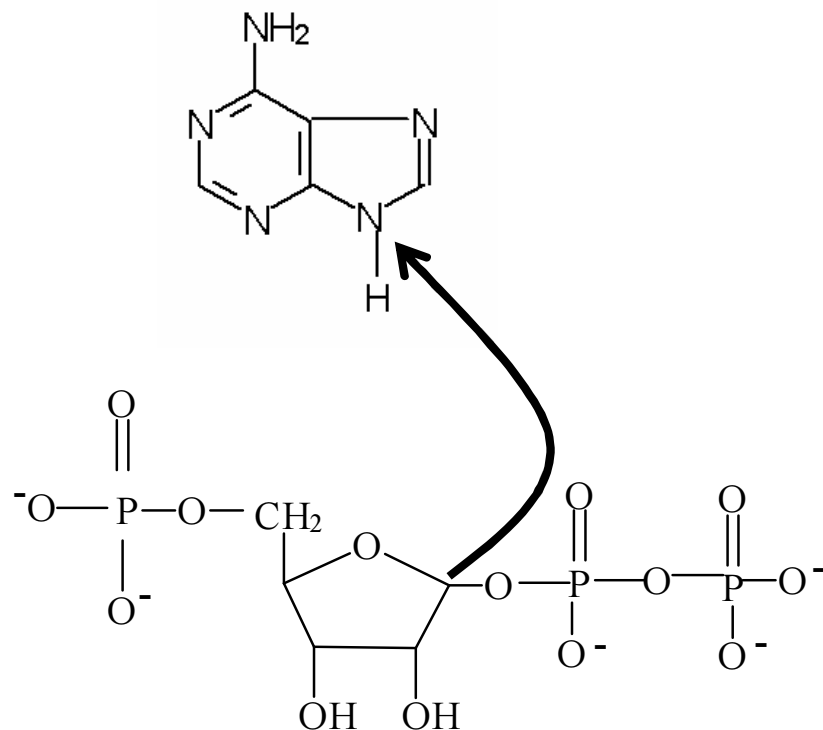
Pomocné cesty syntézy purinových nukleotidů (salvage reactions):

Adenosin + ATP → adenosin-monofosfát + ADP

Adenosinkináza

Purin (hypoxantin, guanin, adenin) + PRPP → purinnukleotid-monofosfát + PP_i

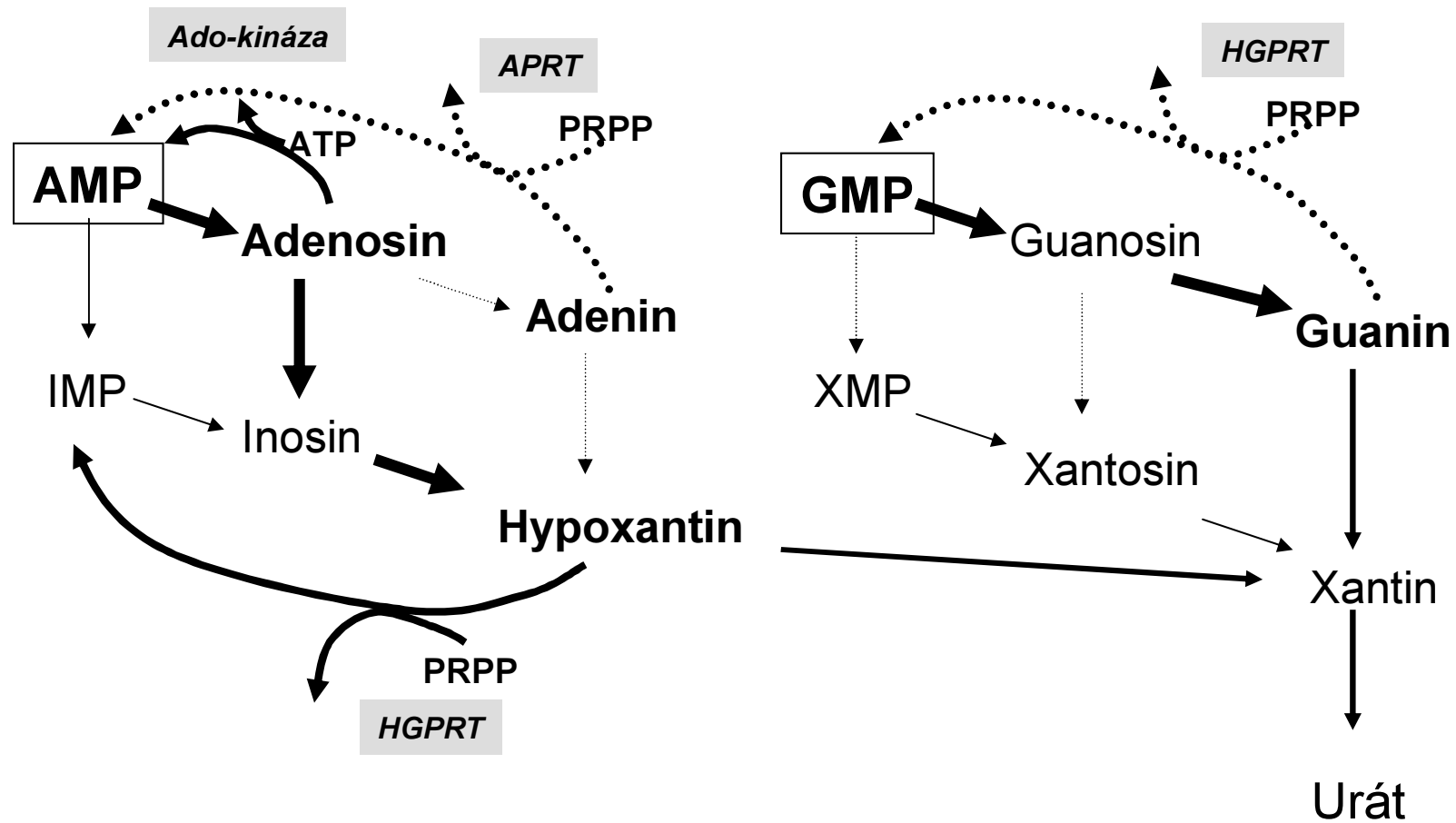
Fosforibosyltransferasy **HGPRT** a **APRT**



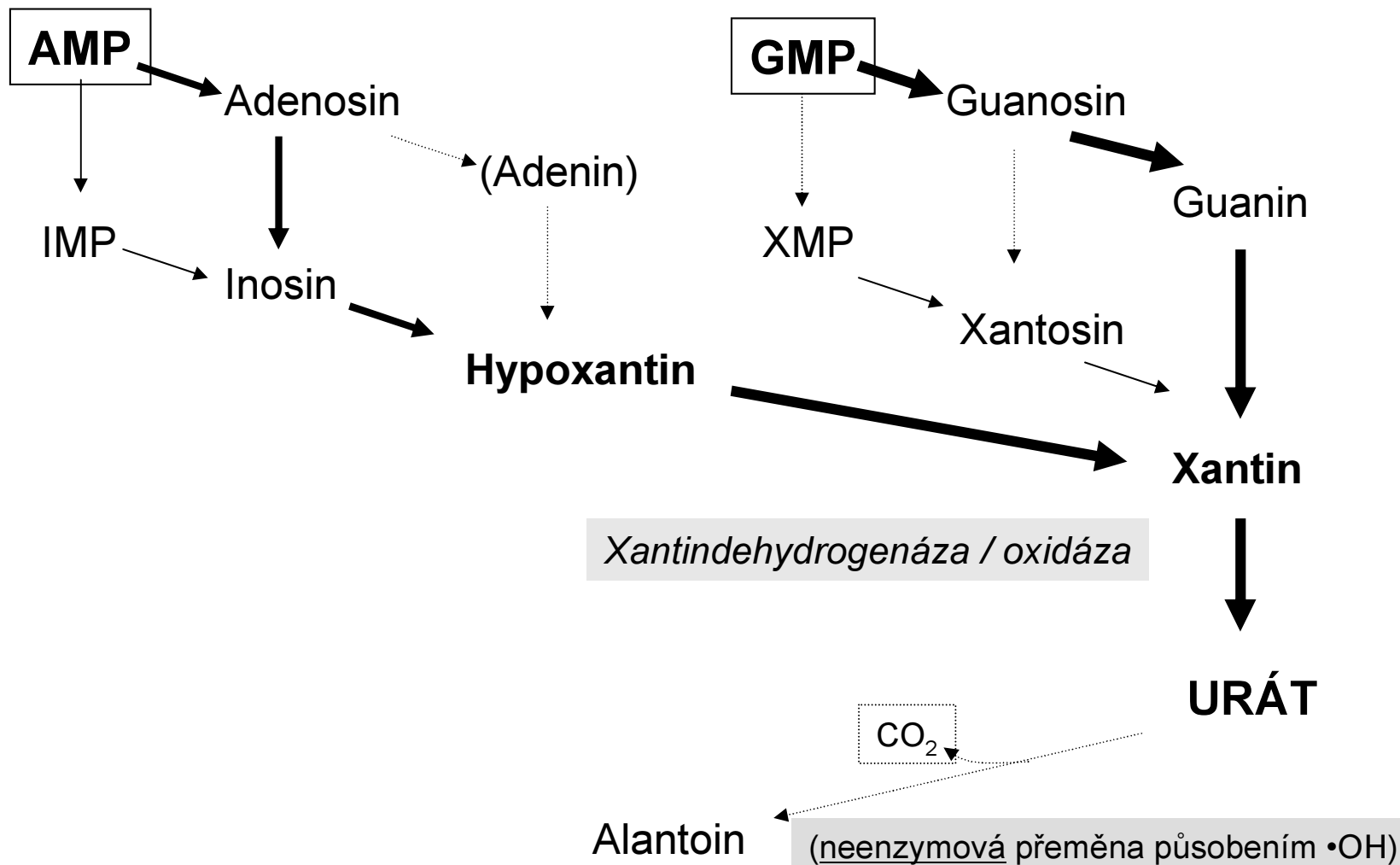
Pomocné cesty se uplatňují významně **ve tkáních s nízkou tvorbou purinů *de novo***, zejm. v CNS, kostní dřeni a leukocytech.

Při nízkých koncentracích produktů odbourání purinových nukleotidů je znovuvyužití purinových bazí pomocnými cestami syntézy preferováno před jejich další degradací.

Pomocné cesty syntézy purinových nukleotidů (salvage reactions):



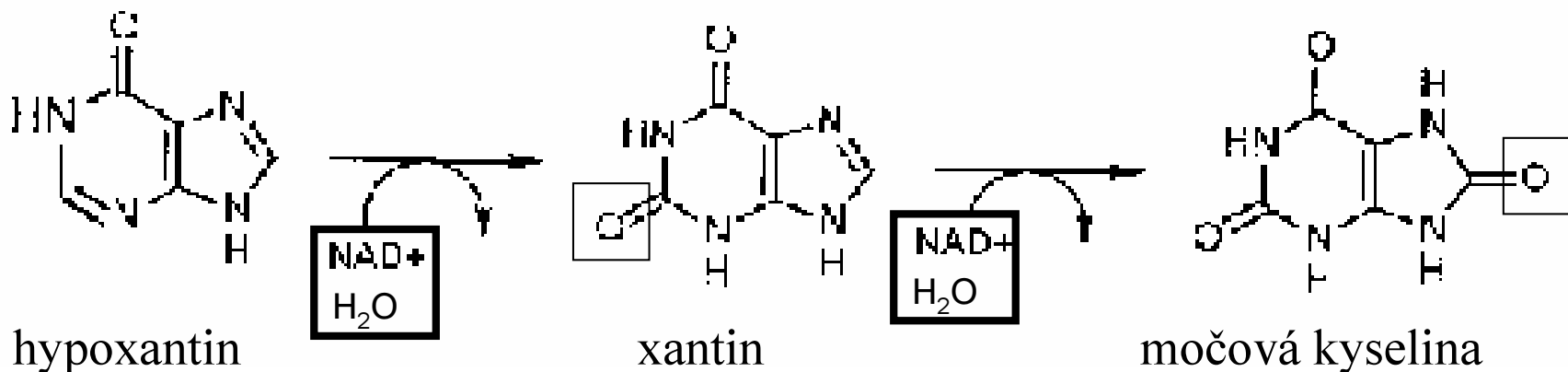
Odbourání purinových nukleotidů:



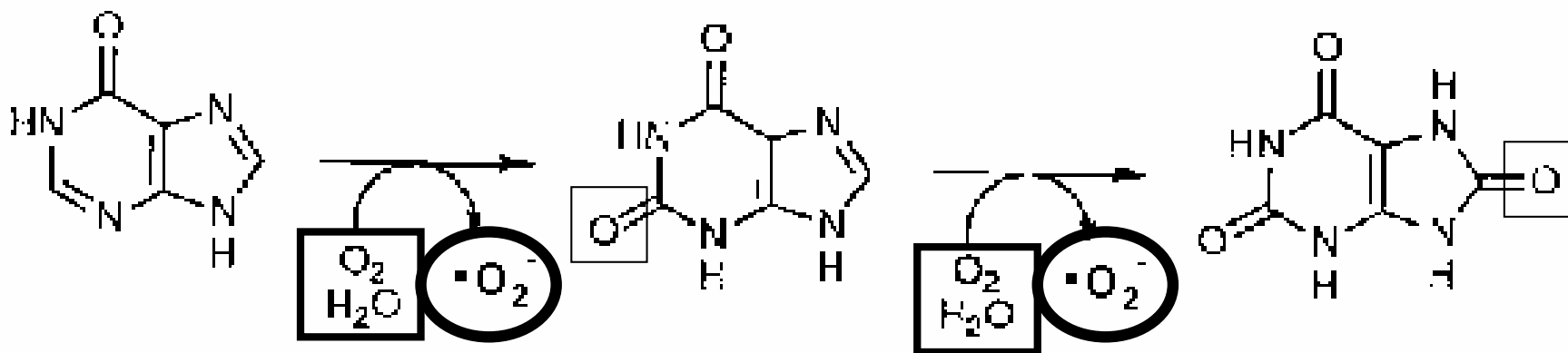
Enzym *urikáza* u člověka, primátů, ptáků, plazů a některých obojživelníků chybí !

Xantindehydrogenáza / oxidáza - metaloenzym obsahující molybden.

Vbuňkách existuje ve dvou formách. **Forma D** katalyzuje oxidaci (hydroxylaci) jako dehydrogenáza, akceptorem elektronů je NAD^+ :

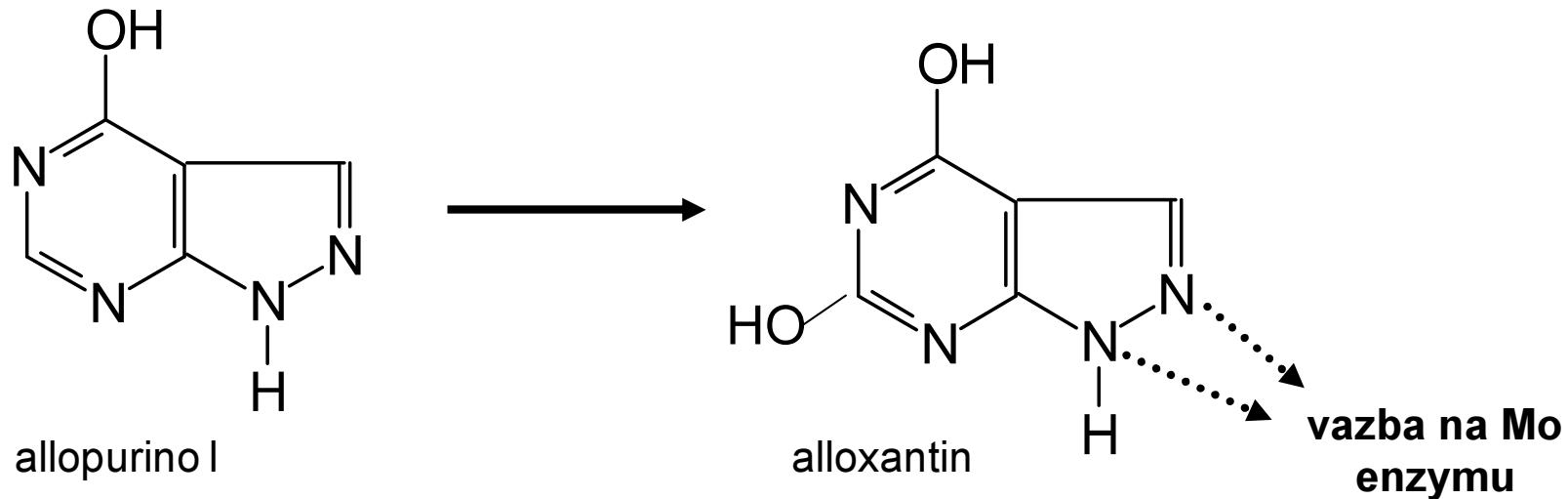


Proteolytickým odštěpením sekvence 20 AK zbytků (zejm. v **průběhu tkáňové hypoxie**) se změní ve formu **O** (oxygenázu), akceptorem elektronu je dikyslík - je produkován **superoxidový anionradikál**, z něj peroxid účinkem SOD:



Inhibice xantinoxidázy allopurinolem

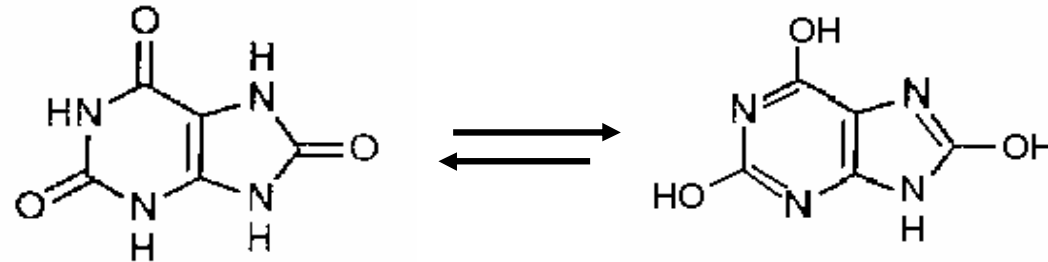
Je příkladem „enzymem aktivované inhibice“. Allopurinol je pro xantinoxidázu „sebevražedným“ substrátem - je oxidován na alloxantin, který se prostřednictvím atomu molybdenu navazuje na enzym a inhibuje jej.



Poločas uvolnění alloxantinu z enzymu je přibl. 5 h. Allopurinol je proto **urikostatikem** (Milurit, Urosin aj.). Inhibicí oxidace hypoxantinu na xantin vzniká místo špatně rozpustného urátu více rozpustnějšího hypoxantinu, který je snadněji vylučován.

Močová kyselina (2,6,8-trihydroxypurin)

velmi slabá dvojsytná kyselina, $pK_{a1} = 5,75$



Významný hydrofilní antioxidant,
nevýhodou je poměrně malá rozpustnost.

Rozpustnost purinových metabolitů v moči ($\mu\text{mol/l}$)

| | pH 5 | pH 8 |
|------------------------|------------|---------------|
| Hypoxanthin | 10 300 | 11 000 |
| Xanthin | 500 | 900 |
| Močová kyselina | 900 | 12 000 |
| (2,8-dihydroxyadenin) | 20 | 30 |

Vylučování urátu

- játra **žlučí do střeva** přibližně 20% celkového množství, odbourání mikroflórou tlustého střeva
- ledviny **do moče kolem 80 % celkového množství:**
 - téměř kompletní **filtrace** v glomerulech,
 - proximální **tubulární resorpce** přes 90 % filtrovaného urátu,
 - **tubulární sekrece** mechanismem společným pro organické kyseliny (kompetitivní snížení sekrece při větší sekreci laktátu, acetoacetátu, 3-hydroxybutyrátu a při terapii thiazidovými diuretiky nebo i acetylsalicylátem),
 - **postsekreční resorpce** v distálních částech nefronu, kterou inhibují (zvýšení exkrece urátu) **urikosurika** jako např. probenecid (Benemid) nebo NSA kromě salicylátů.

Clearance urátu je dosti nízká, cca **0,1 - 0,2 ml/s**,
tzn. **exkreční frakce FE** má průměrnou hodnotu **10 %**.

Hyperurikemie

Mírná latentní bezpříznaková hyperurikemie se zjišťuje až u 4 - 10 %
zdravých osob (známka adaptace na zvýšenou tvorbu reaktivních
kyslíkových radikálů?)

1. Dědičně podmíněné „dnavé syndromy“

- **primární dna** - vzácná u adolescentů, extrémně vzácná u žen,
asympt.stadium - typické záchvaty - chron.tofózní forma
- deficit HGPRT - kompletní - **Leschův-Nyhanův syndrom** dětí,
- inkompletní - **Kelleyho-Seegmillerův syndrom** u dospělých
- **netlumená aktivita PRPP-syntetázy** - zvýšená syntéza purinů
- **familiární juvenilní hyperurikemická nefropatie** - porucha
renální exkrece urátu u mladých mužů i žen, progredující
porucha ledvinných funkcí

2. Sekundární hyperurikemie a sekundární dna

- **zvýšený obrat nebo rozpad jaderných elementů** - myelo- a lymfoproliferativní choroby, zvýšená produkce erytroblastů např. u hemolytických nebo makrocytárních anémií, resorpce infiltrátů u lob. pneumonií, některá cytostatika
- **léčiva** blokující tubulární sekreci urátu (např. furosemid)
- **renální poruchy se sníženou glom. filtrací**
- **kortikoidy** v masivních dávkách, **katabolické stavy** (např. delší hladovění)
- **chronický alkoholismus** (zvýšená biosyntéza purinů, zrychlená degradace ATP, laktacidemie inhibuje exkreci urátu)
- někdy u **chronické otravy olovem**
- **metabolický syndrom X** a některé **dyslipoproteinemie**

Hypourikemie

- pokles syntézy purinů - např. akutní jaterní léze,
- snížená aktivita xantindehydrogenázy - xantinurie,
terapie allopurinolem
- snížená zpětná resorpce urátu - některé tubulární defekty,
dědičná renální hypourikemie,
urikosurika - probenecid, ketazon

Obsah purinů v potravinách

Puriny mg / 100 g jedlého podílu

| Maso, drůbež | | Ryby | | Moučné a pekařské | |
|----------------------|-----|---------------------|-----|-------------------------------------|----|
| telecí brzlík | 400 | sleď, slaneček | 790 | ovesné vločky | 30 |
| slezina | 104 | sardelky v oleji | 540 | chléb žitný celozrn. | 14 |
| játra | 95 | sardinky | 120 | běžné pečivo | 8 |
| ledvinky | 80 | kapr, pstruh | 55 | mouka | 0 |
| maso koňské | 80 | štika | 48 | Zelenina a ostatní rostlinné | |
| jazyk | 55 | losos | 22 | brambory | 6 |
| maso telecí, vepřové | 48 | Mléko, vejce | | zelený hrášek | 80 |
| maso hovězí | 40 | žloutek | 5 | čočka | 70 |
| šunka | 24 | bílek | 1 | hrách, fazole | 45 |
| kuře | 40 | vejce | 2 | špenát | 23 |
| holoubě | 80 | mléko | 1 | květák, celer | 10 |