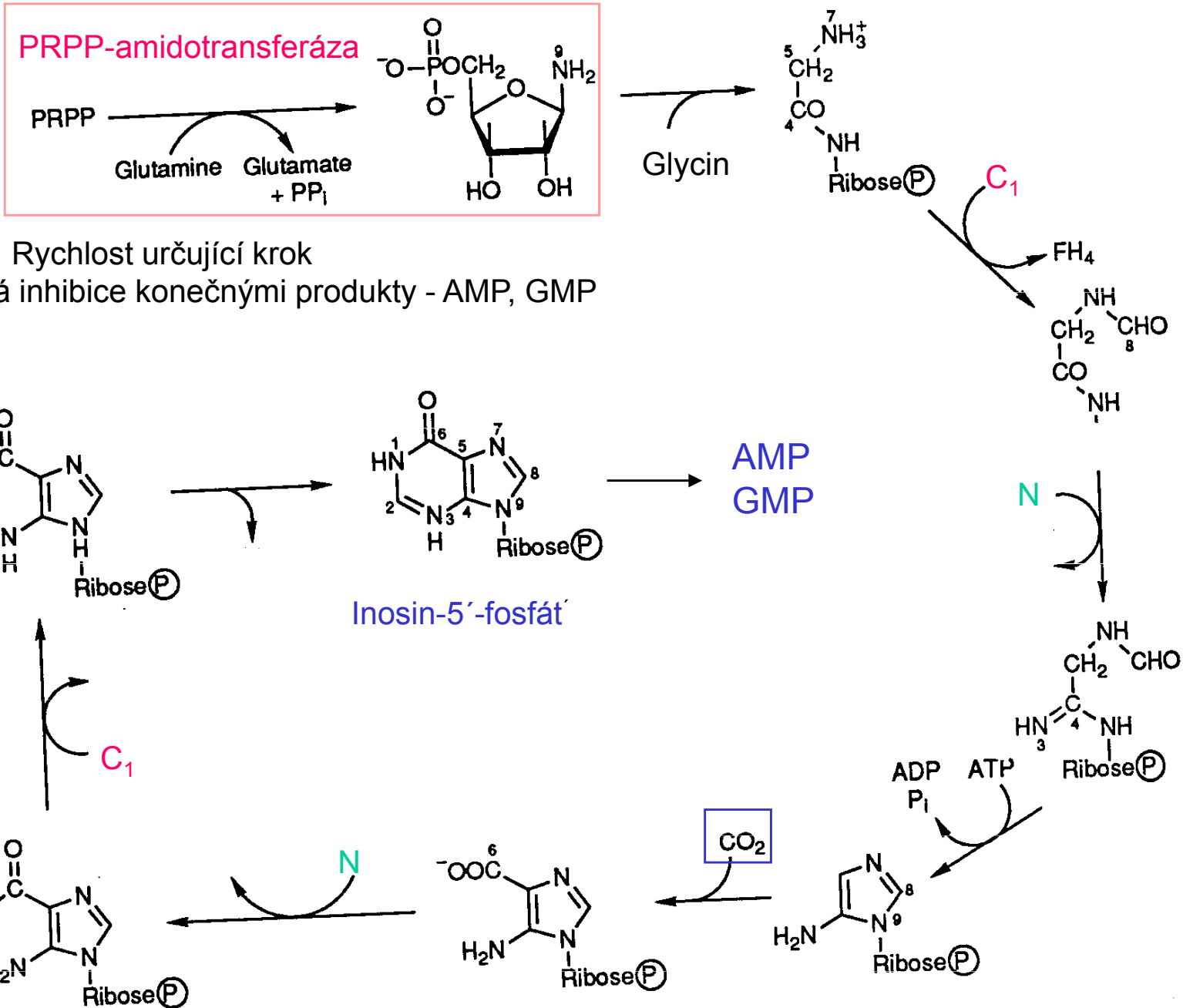


# Poruchy metabolismu purinů

Biochemický ústav LF MU

2008 (J.S.)

# Syntéza purinového skeletu *de novo* :



Rychlost určující krok

Allosterická inhibice konečnými produkty - AMP, GMP

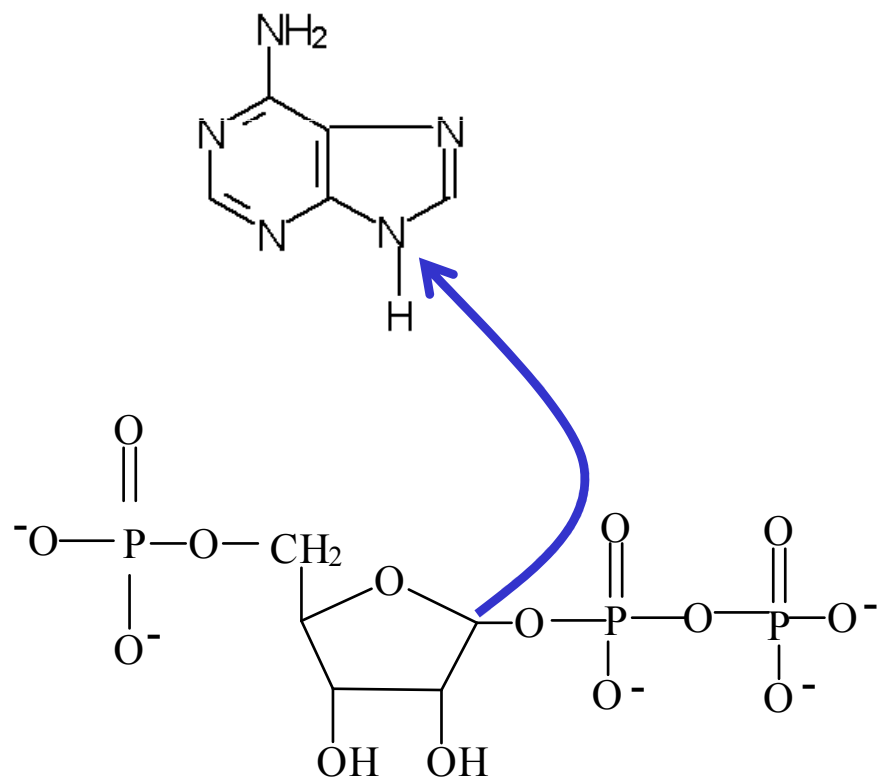
## *Pomocné cesty syntézy purinových nukleotidů (salvage reactions):*



**Adenosinkináza**



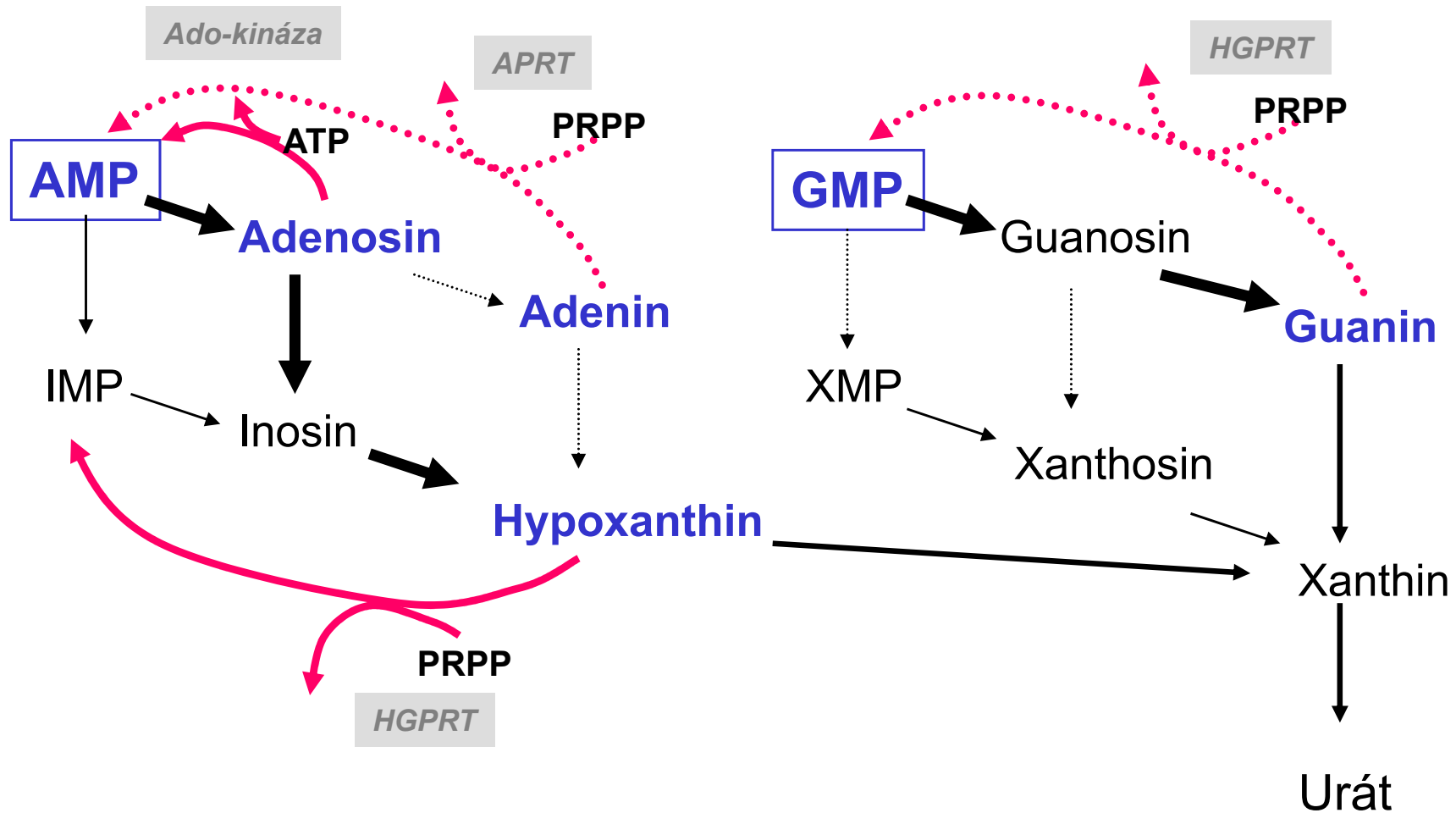
**Fosforibosyltransferasy HGPRT a APRT**



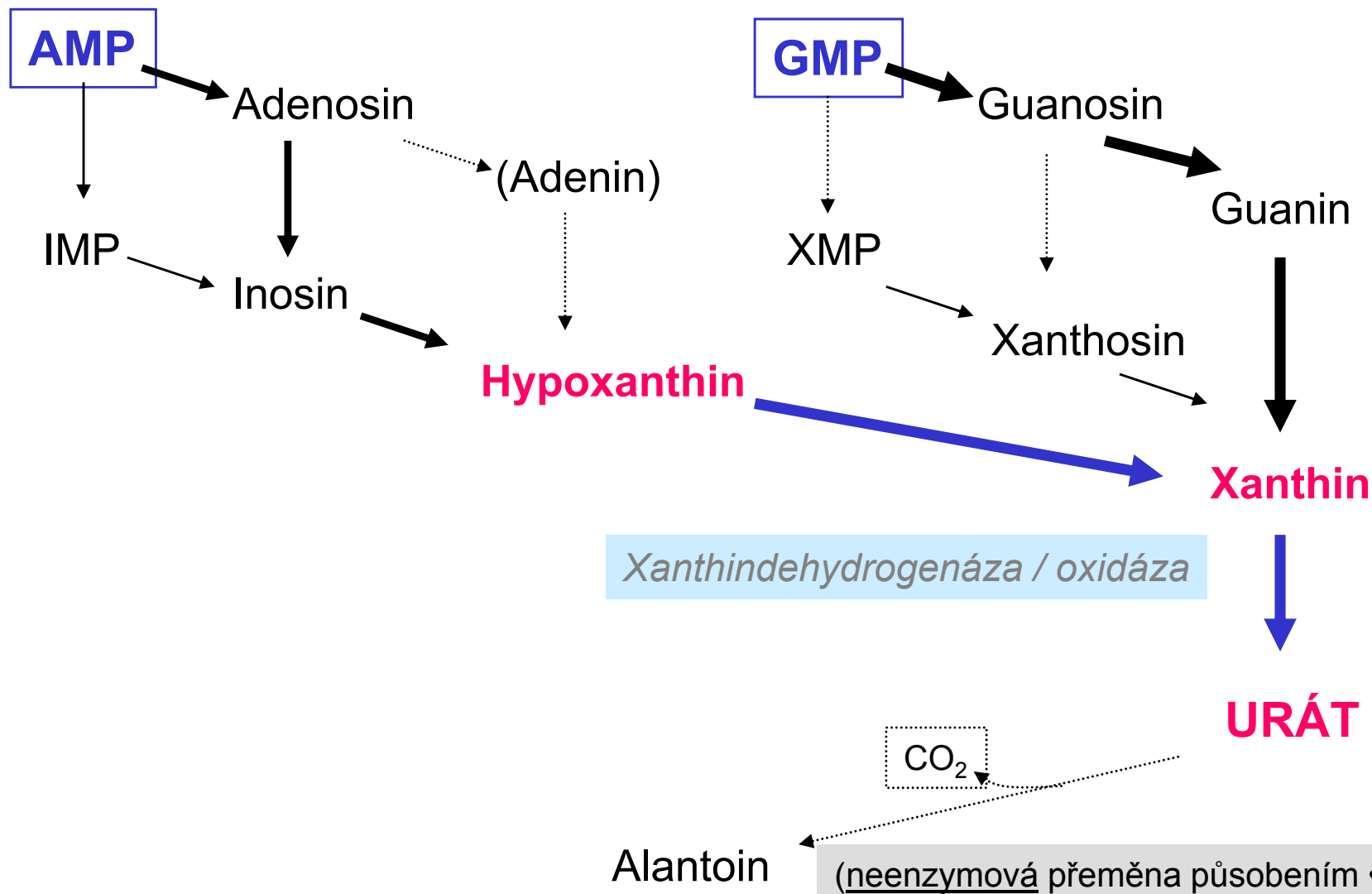
Pomocné cesty se uplatňují významně **ve tkáních s nízkou tvorbou purinů *de novo***, zejm. v CNS, kostní dřeni a leukocytech.

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):



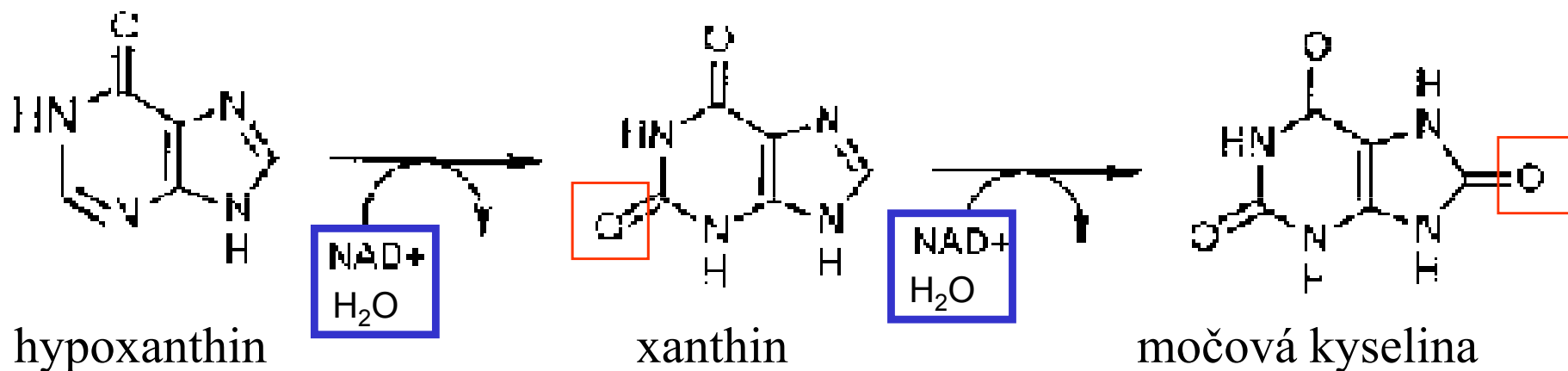
# Odbourání purinových nukleotidů:



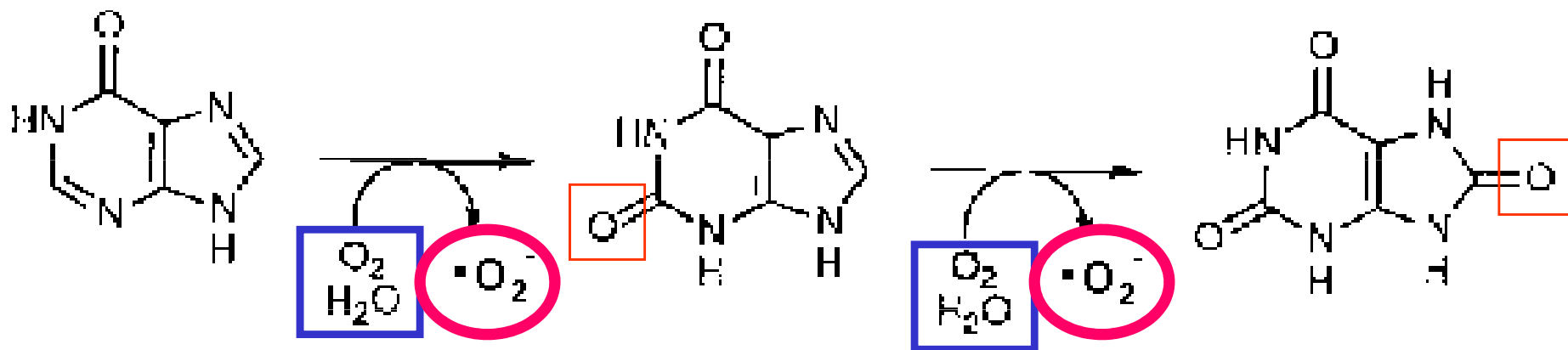
Enzym *urikáza* u člověka, primátů, ptáků, plazů a některých obojživelníků chybí !

## Xanthindehydrogenáza / oxidáza - metaloenzym obsahující molybden.

V buňkách existuje ve dvou formách. **Forma D** katalyzuje oxidaci (hydroxylaci) jako dehydrogenáza, akceptorem elektronů je  $\text{NAD}^+$ :

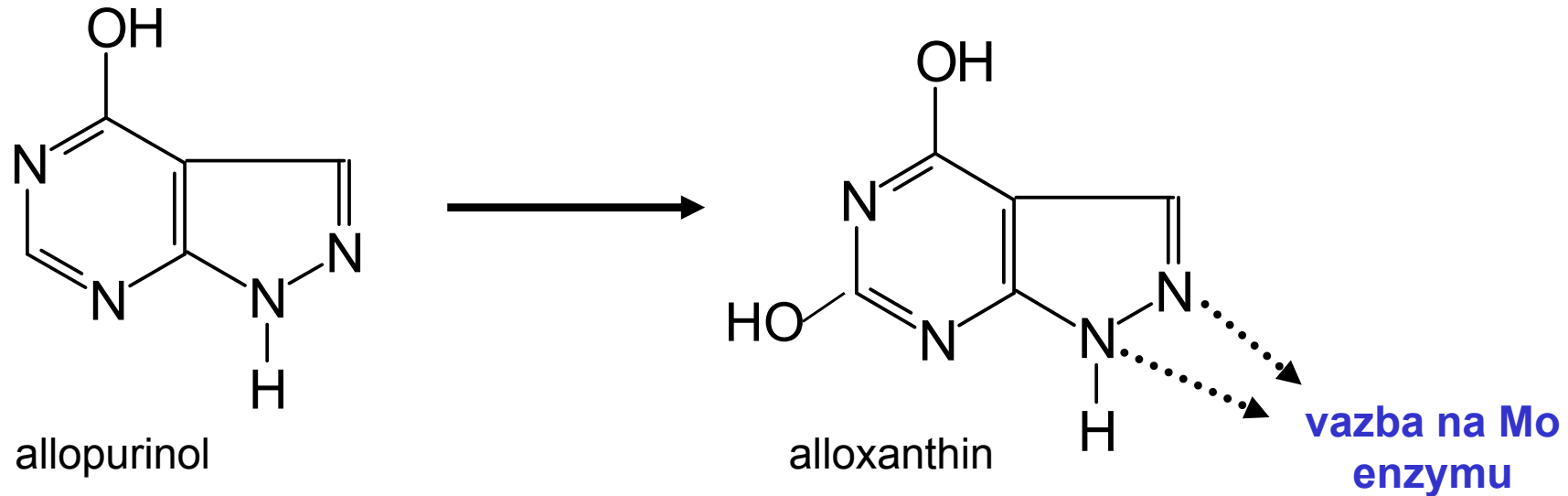


Proteolytickým odštěpením sekvence 20 AK zbytků (zejm. v průběhu tkáňové hypoxie) se změní **ve formu O** (oxygenázu), akceptorem elektronu je dikyslík - je produkován **superoxidový anionradikál**, z něj peroxid účinkem SOD:



## Inhibice xanthinoxidázy allopurinolem

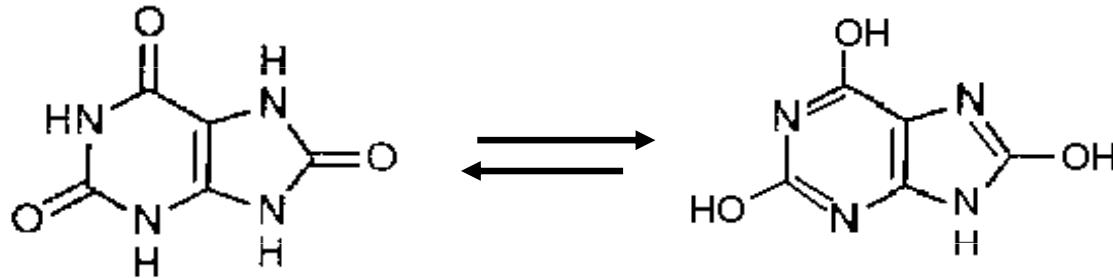
Je příkladem „enzymem aktivované inhibice“. Allopurinol je pro xanthinoxidázu „sebevražedným“ substrátem - je oxidován na alloxanthin, který se prostřednictvím atomu molybdenu navazuje na enzym a inhibuje jej.



Poločas uvolnění alloxanthinu z enzymu je přibližně 5 h. Allopurinol je proto **urikostatikem** (Milurit, Urosin aj.). Inhibicí oxidace hypoxanthinu na xanthin vzniká místo špatně rozpustného urátu více rozpustnějšího hypoxanthinu, 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
<b>Hypoxanthin</b>	10 300	11 000
Xanthin	500	900
<b>Močová kyselina</b>	<b>900</b>	<b>12 000</b>
(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 %**.

# Vyšetření metabolismu purinů

## Základní:

S-močová kyselina (urát, KM)	muži	200 - 420 $\mu\text{mol/l}$
	ženy	140 - 340 $\mu\text{mol/l}$

Pt(U)-KM	průměrná strava	1,5 - 4,4 mmol/d	(250 - 750 mg/d)
	nízkopurinová dieta	< 2,5 mmol/d	(< 420 mg/d)

Kaufmanův index    U- KM /U-kreatinin 0,2 - 0,4 (mmol/mmol)

## V případě hyperurikemie:

S-močová kyselina po zátěži puriny

clearance urátu a exkreční frakce urátu, vyloučit poškození ledvin  
detekce dyslipidemie, snížené glukosové tolerance, IChS,  
jaterní testy

## Speciální:

Pt(U)-xanthin, B-HGPRT, B-adenindeamináza

# 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 xanthindehydrogenázy - xanthinurie,  
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

<b>Maso, drůbež</b>		<b>Ryby</b>		<b>Moučné a pekařské</b>	
telecí brzlík	400	sled', 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	<b>Zelenina a ostatní rostlinné</b>	
jazyk	55	losos	22	brambory	6
maso telecí, vepřové	48	<b>Mléko, vejce</b>		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