

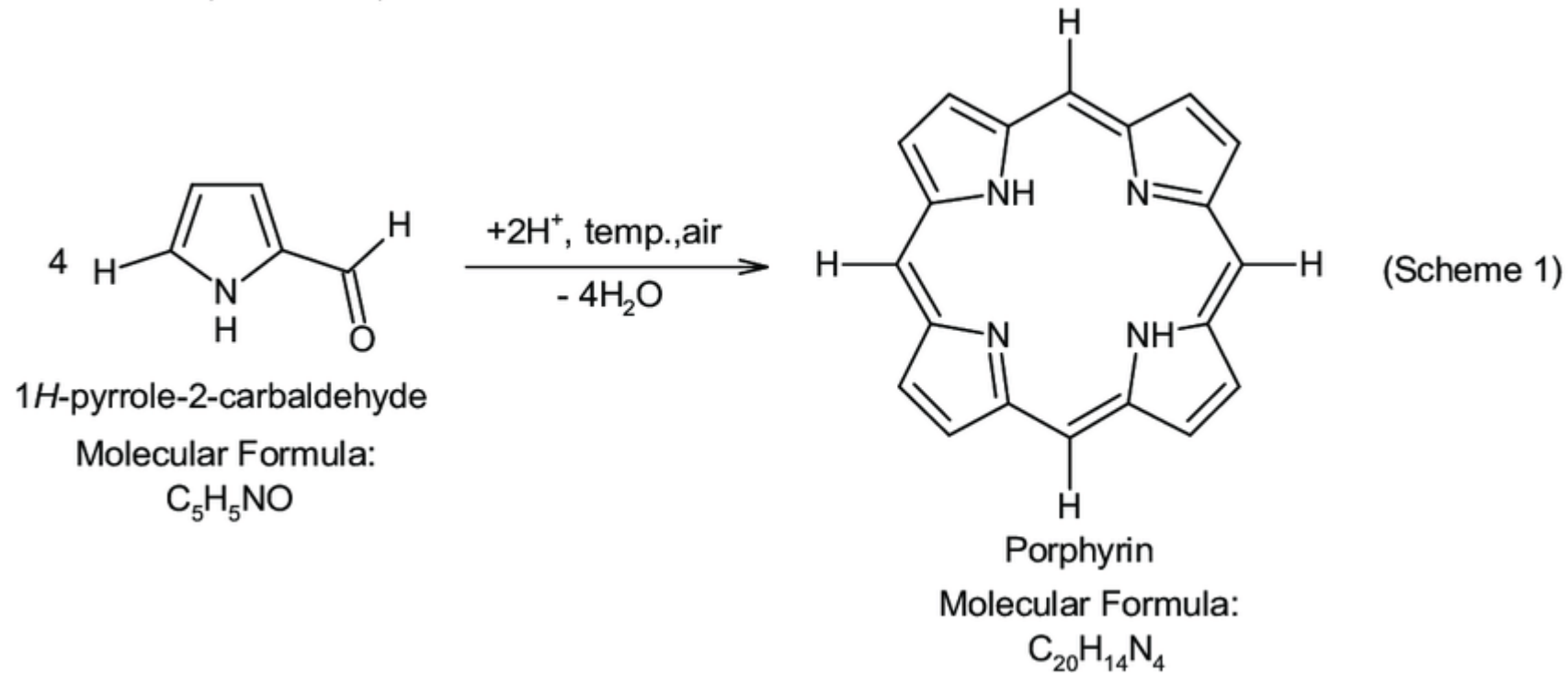
# **Poruchy metabolismu – purinů, pyrimidinů, porfyrinů a hemu**

# Co nás dnes čeká

- Co jsou to porfyriny
- Metabolismus hemu – co všechno se může pokazit
- Hyperbilirubinémie
- Poruchy metabolismu purinů
- Poruchy metabolismu pyrimidinů

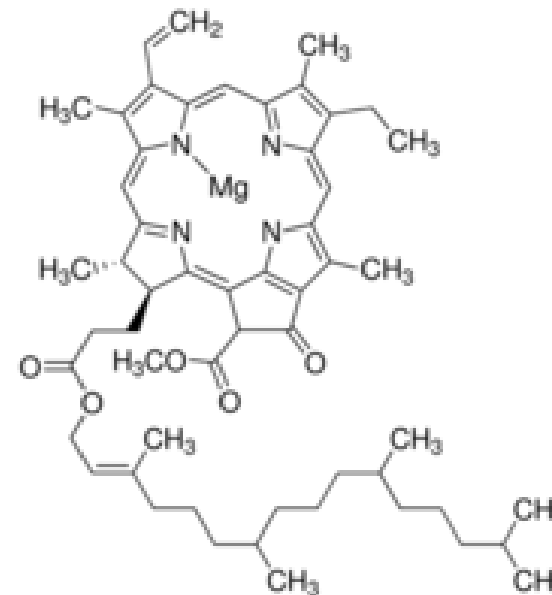
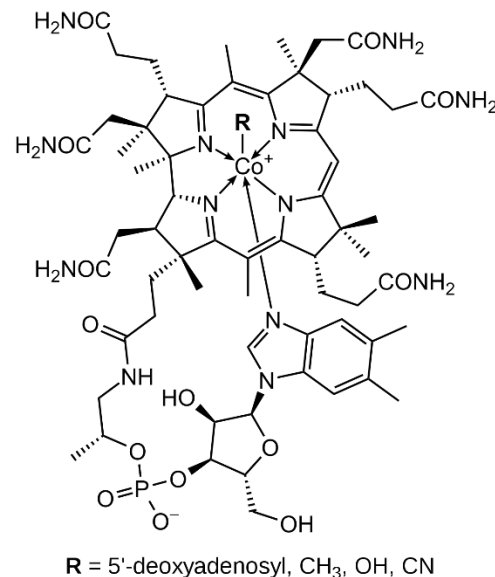
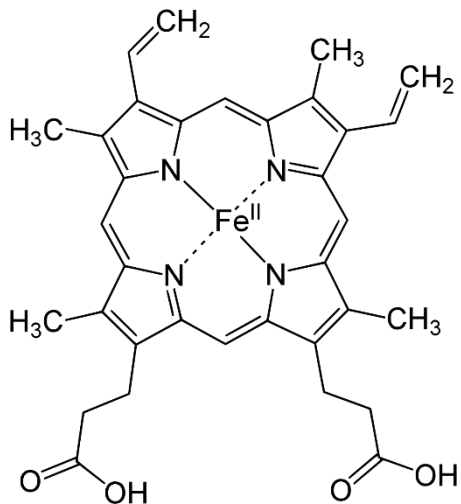
# Porfyriny

- Organické, cyklické sloučeniny tvořené 4 pyrrolovými jádry

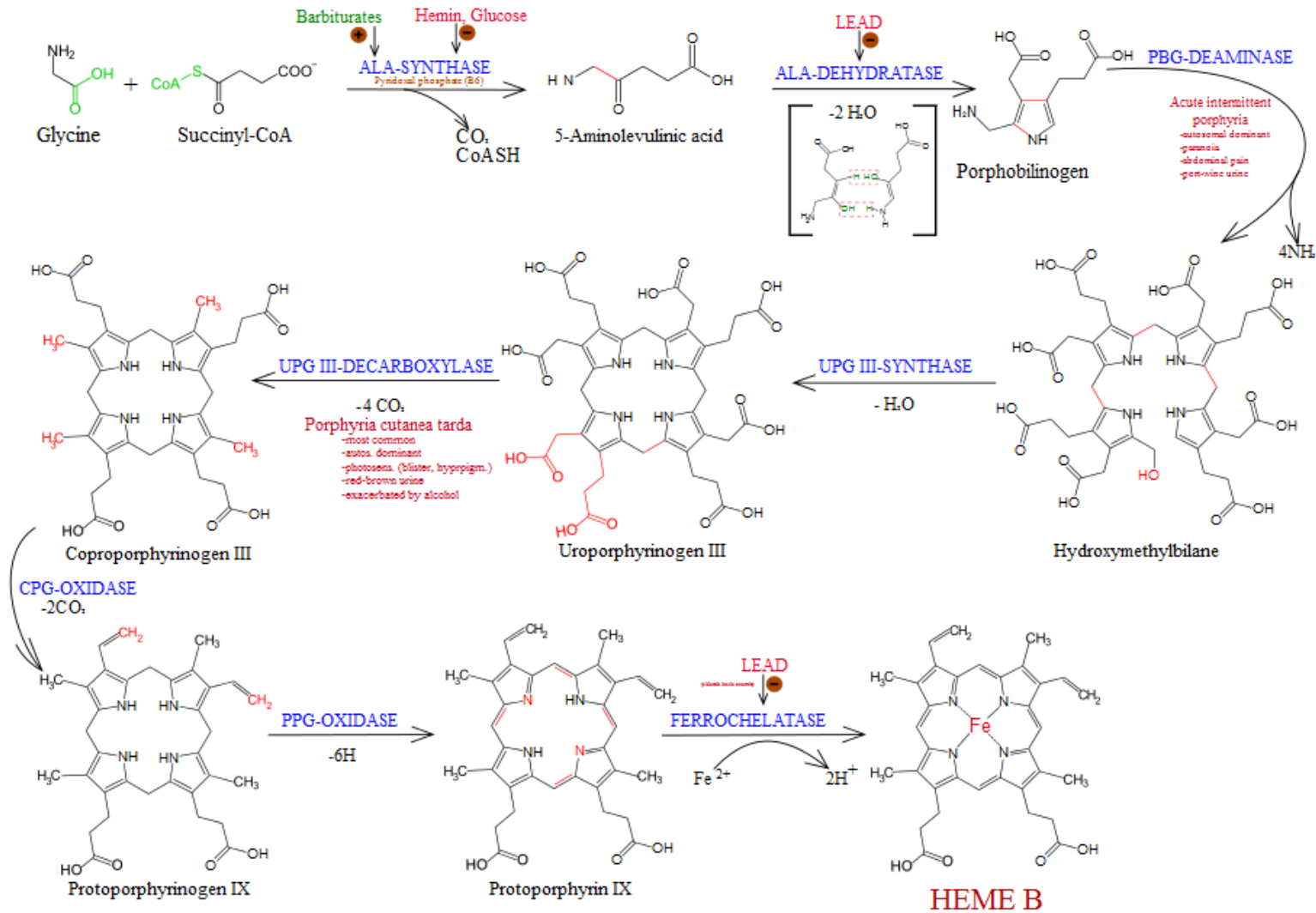


# Porfyriny

- Tvořeny téměř ve všech buňkách (nezralé erythrocyty v kostní dřeni, hepatocyty)
- Zasahují do nejrůznějších procesů v organismu (tvorba tzn. hemoproteinů)
  - Hemoglobin, myoglobin
  - Přenos elektronu v elektrontransportním řetězci v mitochondriích (cytochromy) (Fe)
  - Oxidační a hydroxylační procesy při detoxikaci (Cytochrom P450 – Fe)
  - Metabolismu kyslíkatých sloučenin (kataláza, peroxidáza - Fe), také NO syntáza - Fe
  - Vitamin B12 (Co)
  - Chlorofyl (Mg)



# Syntéza hemu



# Syntéza hemu - shrnutí

- Prekurzory jsou glycin a succinyl-CoA
- Probíhá v mitochondriích a v cytosolu
- Proces, který zahrnuje 8 kroků
  - Spousta míst, kde se může něco pokazit
- Nemoci v dráze syntézy hemu se nazývají **porfyrie**



Succinyl-CoA + Glycin



$\delta$ -Aminolevulová kyselina (ALA)

*ALA-dehydratáza*

Porfobilinogen



*Porfobilinogen-deamináza*

Hydroxymethylbilan

*Uroporfyrinogen-III-kosyntáza*

Uroporfyrinogen III

*Uroporfyrinogen-dekarboxyláza*

Koproporfyrinogen III

*Koproporfyrinogen-oxidáza*

Protoporfyrinogen IX

*Protoporfyrinogen-oxidáza*

Protoporfyrin IX

$Fe^{2+}$ 
  
*Ferrochelátáza*

**Hem**



**Porfyrie**

**ALA-dehydratáza porfyrie**

**Akutní intermitentní porfyrie**

**Vrozená erythropoetická porfyrie**

**Porphyria cutanea tarda**

**Vrozená koproporfyrie**

**Porphyria variegata**

**Erythropoetická protoporfyrie**

# Porfyrie

- Skupina metabolických onemocnění s poruchou syntézy hemu
  - Může docházet k akumulaci nebo zvýšené exkreci porfyrinů.
  - Poměrně vzácné, často genetický defekt (existují i získané formy)
- Klasifikace podle tkáně, kde k poruše dochází
  - Hepatální porfyrie
  - Erytroidní porfyrie
  - Smíšené porfyrie
- Klasifikace podle příznaků
  - Kožní, neuroviscerální (břišní) a neurologická porfyrie
- Klasifikace podle průběhu
  - Akutní a chronické



# Porfyrie

Nemoc	Genetika	Tkáň	Poškozené orgány	Typ	Projevy
Akutní intermitentní porfyrie	dominantní	Játra	Nervový systém	akutní	neuroviscelární
Vrozená koproporfyrie	dominantní	Játra	Nervový systém, kůže	akutní	neuroviscelární a kožní
Porfyria variegata	dominantní	Játra	Nervový systém, kůže	akutní	neuroviscelární a kožní
<b>Porfyria cutanea tarda</b>	<b>dominantní</b>	<b>Játra</b>	<b>Kůže, indikování jat. onemocněním</b>	<b>chronické</b>	<b>neuroviscelární a kožní</b>
Erythropoetická protoporfyrie	dominantní	Kostní dřeň	Žluč. Kameny, jaterní onemocnění, kůže	chronické	kožní
Vrozená erythropoetická porfyrie	recesivní	Kostní dřeň	Kůže, retikuloendotelový	chronické	kožní
Otrava olovem		Všechny tkáně	Nervový systém, krev a další	akutní	anémie, bolesti břicha

# Porphyria cutanea tarda (pozdní kožní porfyrie)

- Údaje o výskytu se liší – od 1:1000 po 1:25 000
- Nejčastější typ porfyrie u nás
- Klinická manifestace dávána do souvislosti s poškození alkoholem, polyhalogenovými uhlovodíky, při léčbě estrogeny, hepatitida
- Především muži středního věku, neléčená vede ke karcinomu jater
- Porfyriny se hromadí v játrech, následně jsou transportovány až do kůže, kde způsobují fotosenzitivitu – po vystavení slunečnímu záření se objevují puchýře naplněné tekutinou. Pomalu se hojí, vznikají jizvy.

# Porphyria cutanea tarda

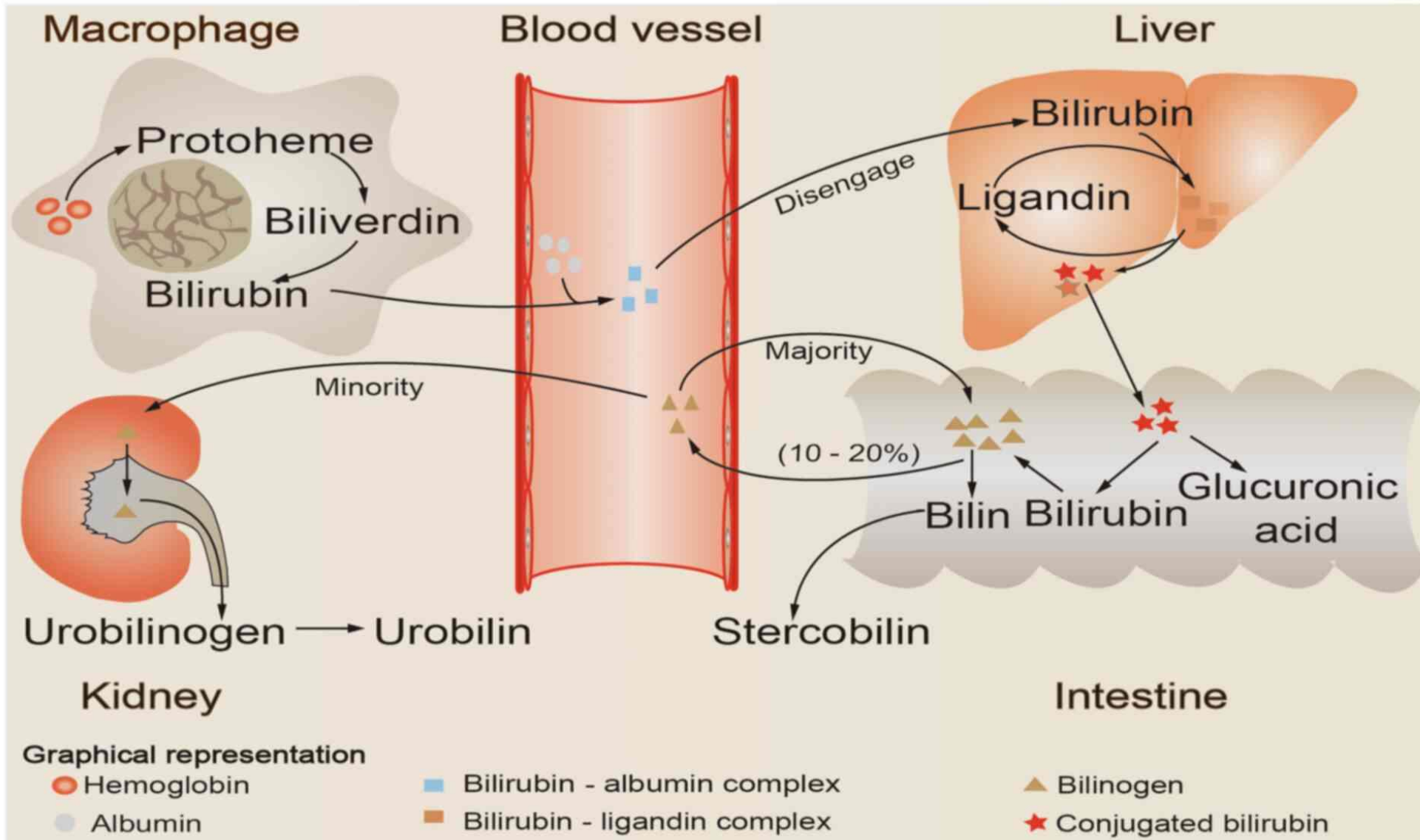




# Odbourávání krevního barviva



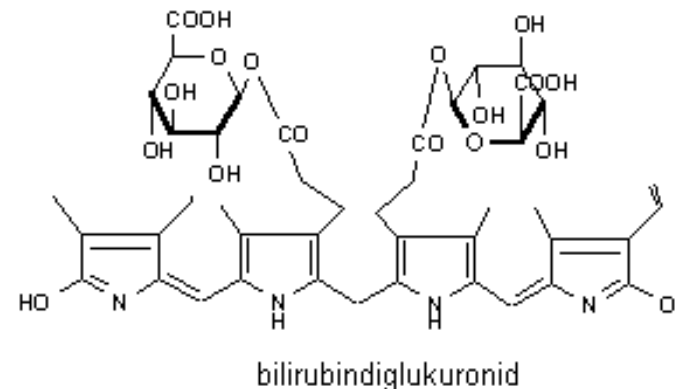
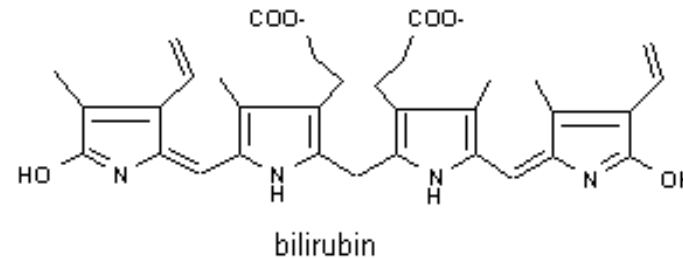
# Katabolismus hemu



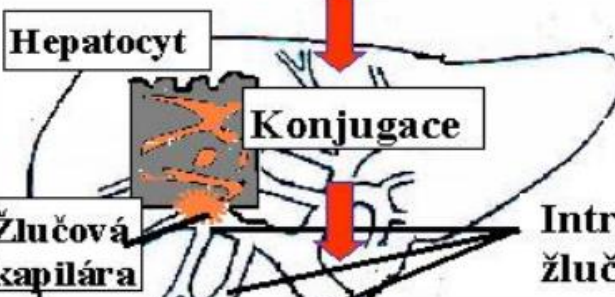
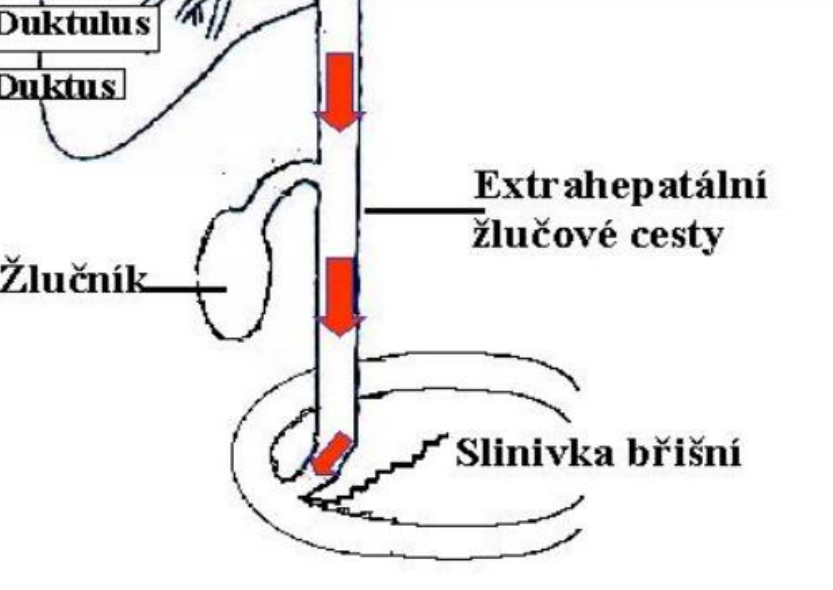
# Hyperbilirubinémie

- Podle místa, kde dochází k problému může být způsobena konjugovaným nebo nekonjugovaným bilirubinem.
- Klinicky je třeba rozlišovat pro správné určení problematického místa
- Dělíme na:

- Prehepatální (hemolytický)
- Hepatální (hepatocelulární)
- Posthepatální (obstrukční)

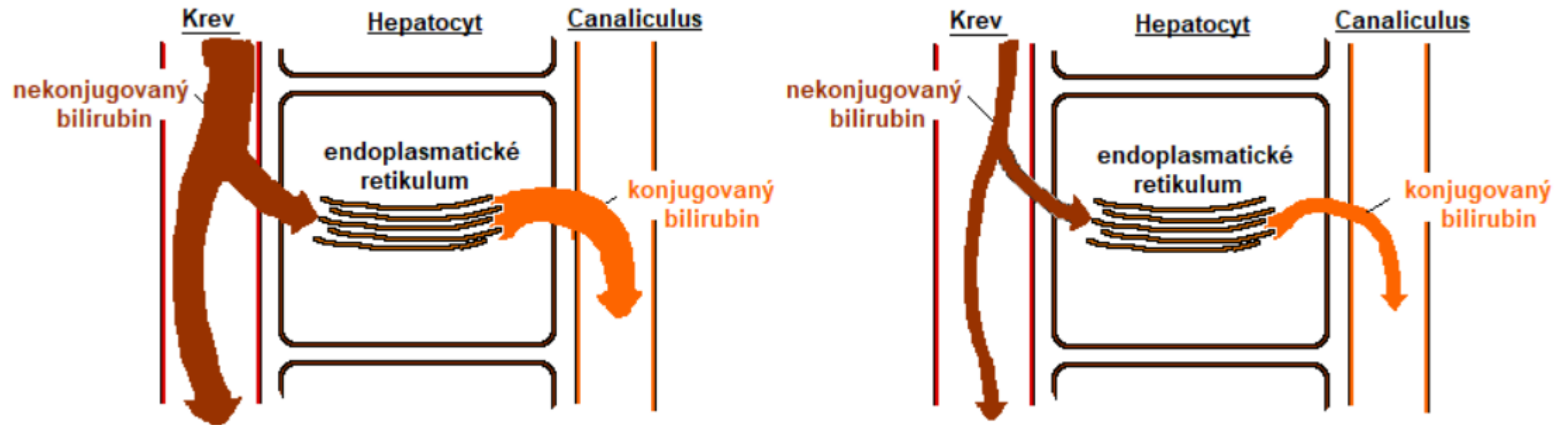


# Klasifikace hyperbilirubinemií

Typ ikteru		Příčina
Ikterus prehepatální	<p>Hemoglobin</p> <p>↓</p> <p>Bilirubin</p>	Hemolytické anémie
Ikterus hepatální	 <p>Hepatocyt</p> <p>Konjugace</p> <p>Žlučová kapilára</p> <p>Intrahepatální žlučové cesty</p>	<p>Hepatitidy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- virové</li> <li>- alkoholické</li> <li>- lékové</li> </ul> <p>Cirhózy</p>
Ikterus cholestatický	 <p>Duktulus</p> <p>Duktus</p> <p>Žlučník</p> <p>Extrahepatální žlučové cesty</p> <p>Slinivka břišní</p>	<p>Žlučové kameny</p> <p>Záněty žlučových cest</p> <p>Nádory žlučových cest</p> <p>Karcinom hlavy pankreatu</p> <p>Metastázy do jater</p> <p>Poléková cholestáza</p>

# Prehepatální ikterus (žloutenka)

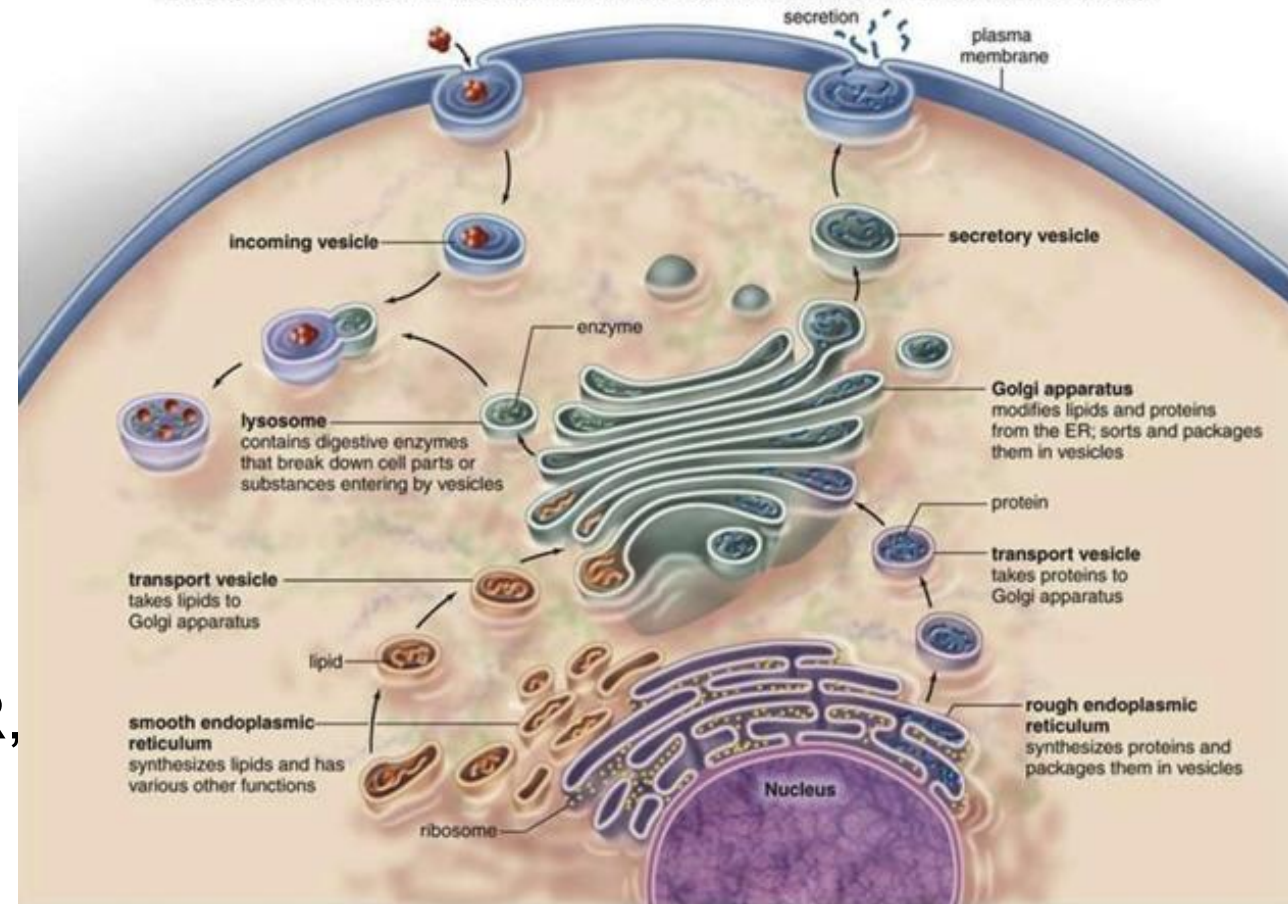
- Hemolytická anémie = rozpad erytrocytů





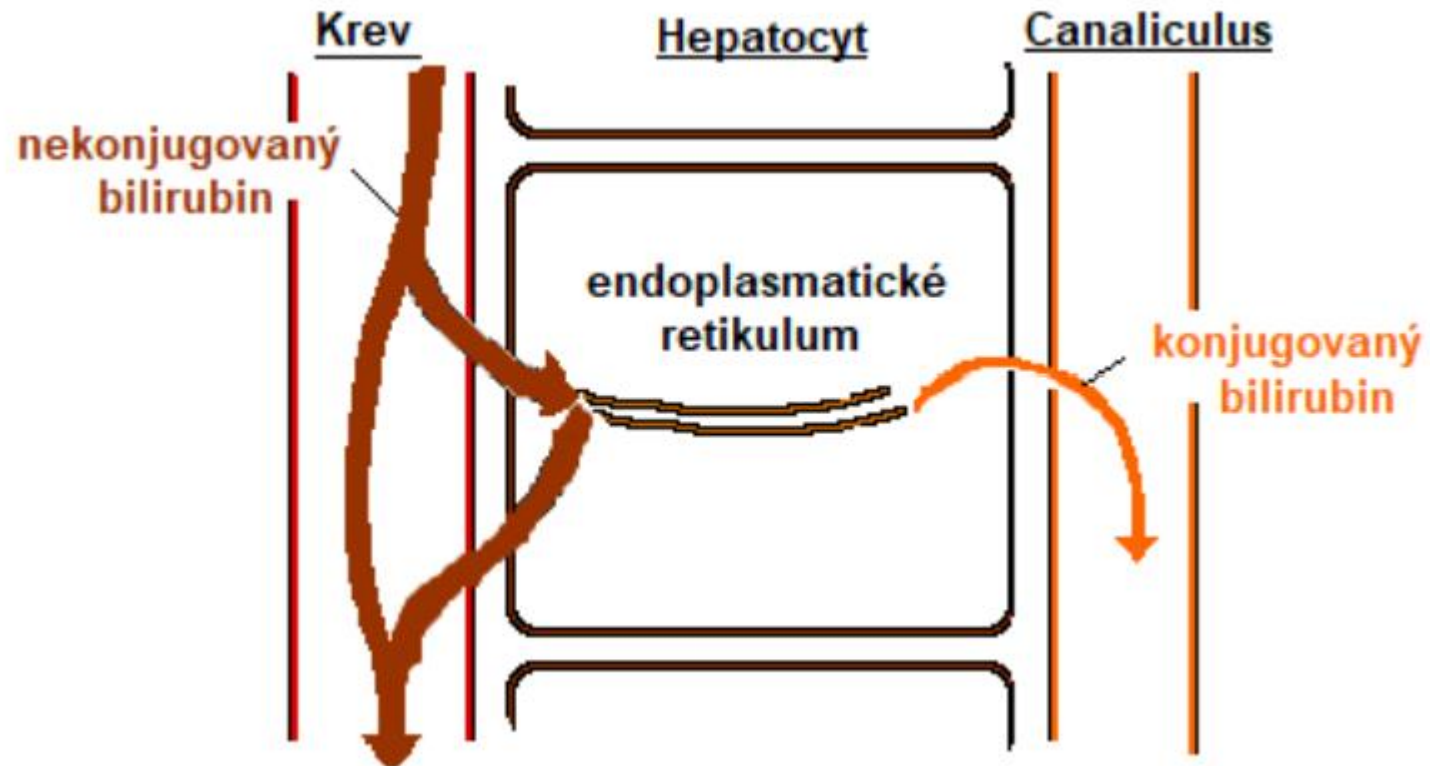
# Hepatální ikterus

- Při centrifugaci jaterní tkáně se ER (endoplasmatické retikulum) objeví v tzv. mikrosomální frakci
- Mikrosom – vezikul utvářející se z ER, jeho úkol je transport k buněčné membráně nebo „export“ ven z buňky
- Druhy hepatálního ikteru
  - Ikterus premikrosomální  
Špatný transport z krve do jater nebo v rámci hepatocytu do ER. Nekonjugovaný bilirubin se hromadí v krvi.
  - Ikterus mikrosomální
  - Ikterus postmikrosomální



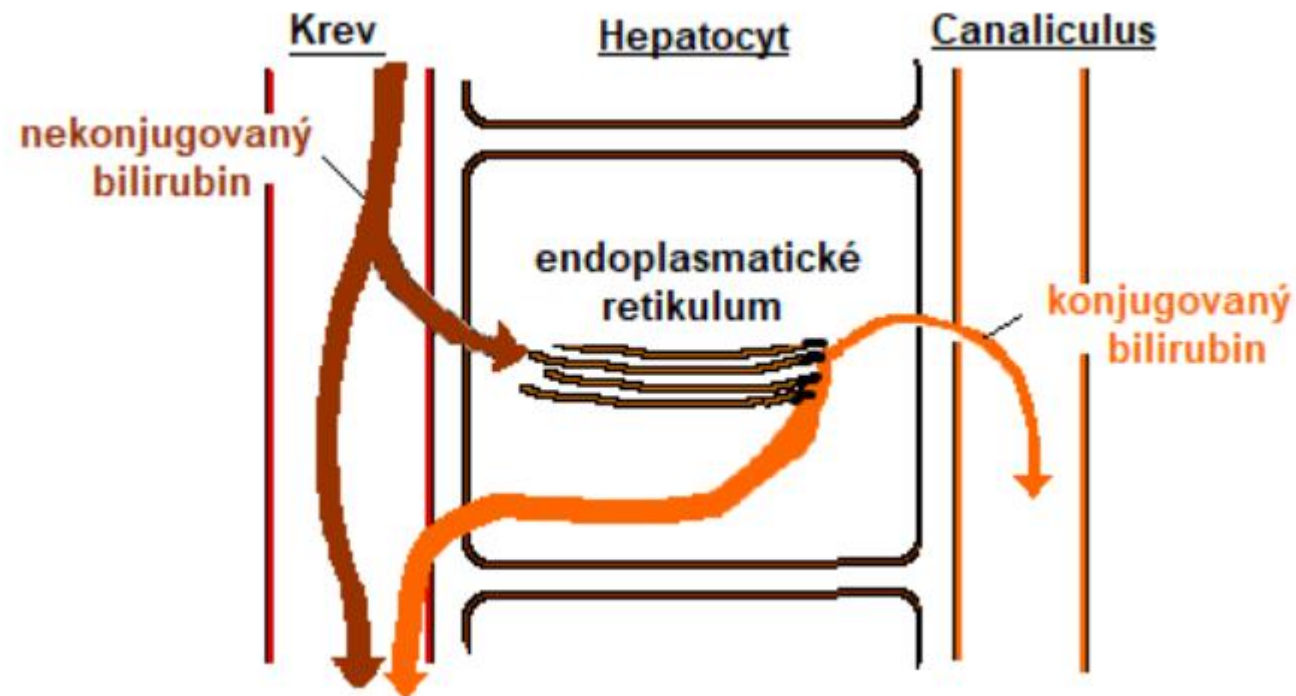
# Ikterus mikrosomální

- Nedochozí k dostatečné konjugaci



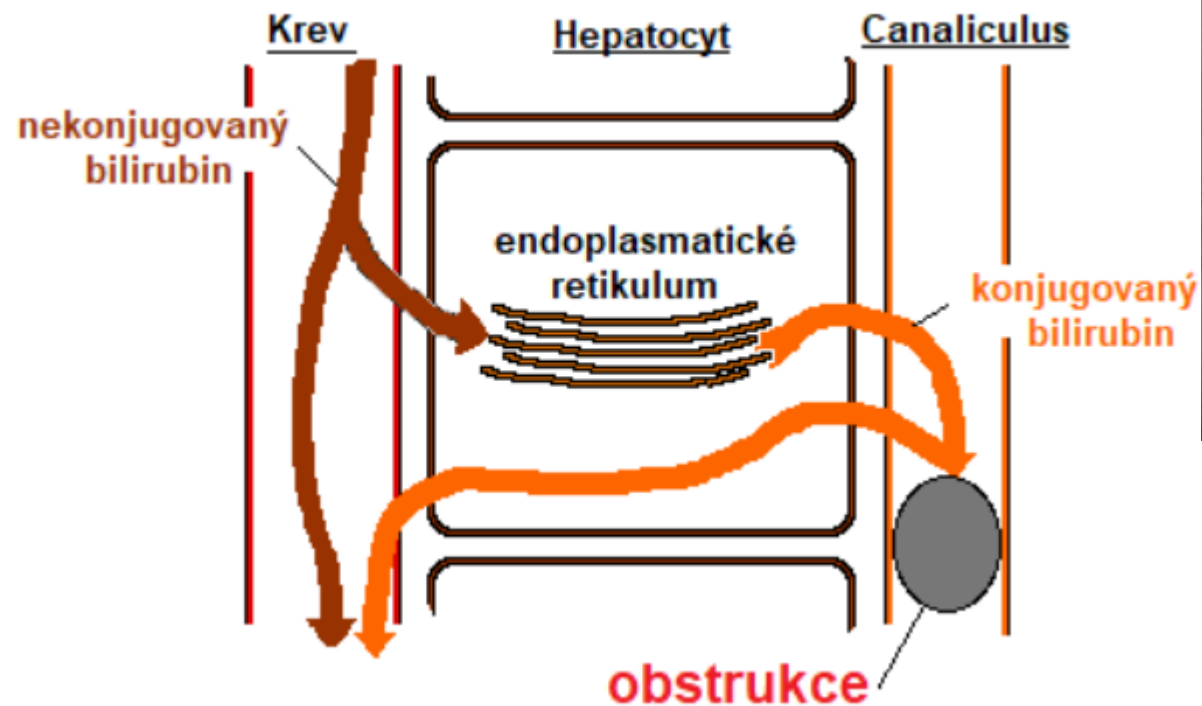
# Ikterus postmikrosomální

- Bilirubin je konjugován, ale je problém s transportem do žluči
- Dostává se do krevního řečiště, může být vylučován močí



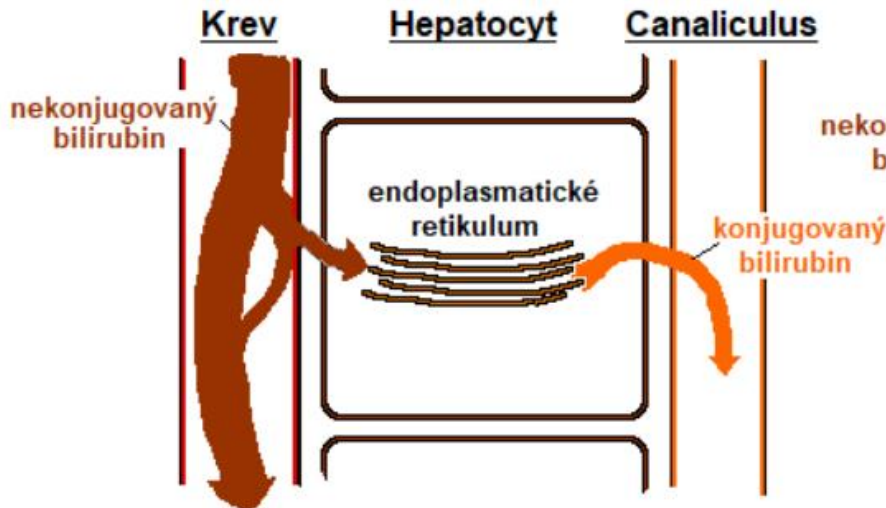
# Posthepatální ikterus

- Nejčastěji způsoben žlučovými kameny, méně často nádorem
- Nejčastější příčina žloutenek



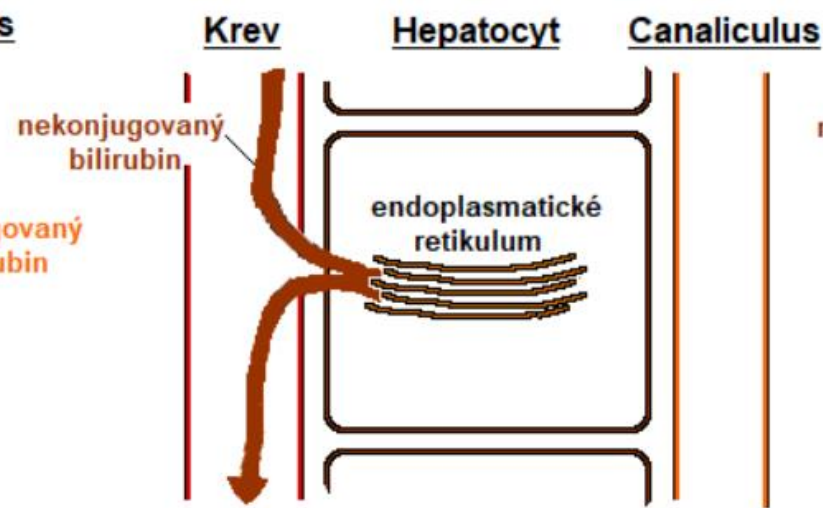
# Dědičné hyperbilirubinémie

## Gilbertův syndrom



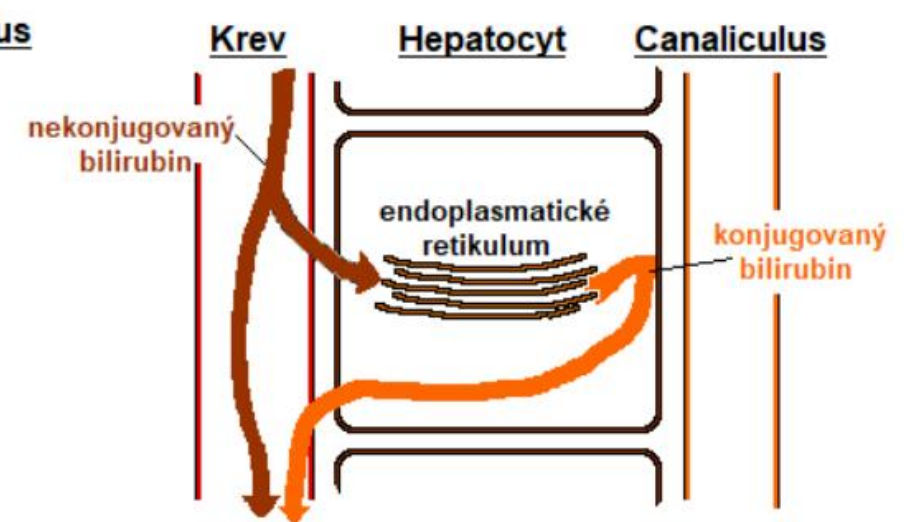
Cca 5% populace u nás  
Snížená exprese genu (poškozený TATA box) a následně i aktivita enzymu na 30% UDP-glukoronosyltransferázy  
Nezkracuje délku života nebo jeho kvalitu

## Criglerův-Najjarův syndrom



Cca 200 případů na celém světě  
Těžká nekonjugovaná hyperbilirubinémie, nastupující už několik hodin po narození  
Léčba je složitá (transfúze, transplantace jater)  
Bez léčby postižení umírají do 18 měsíců života

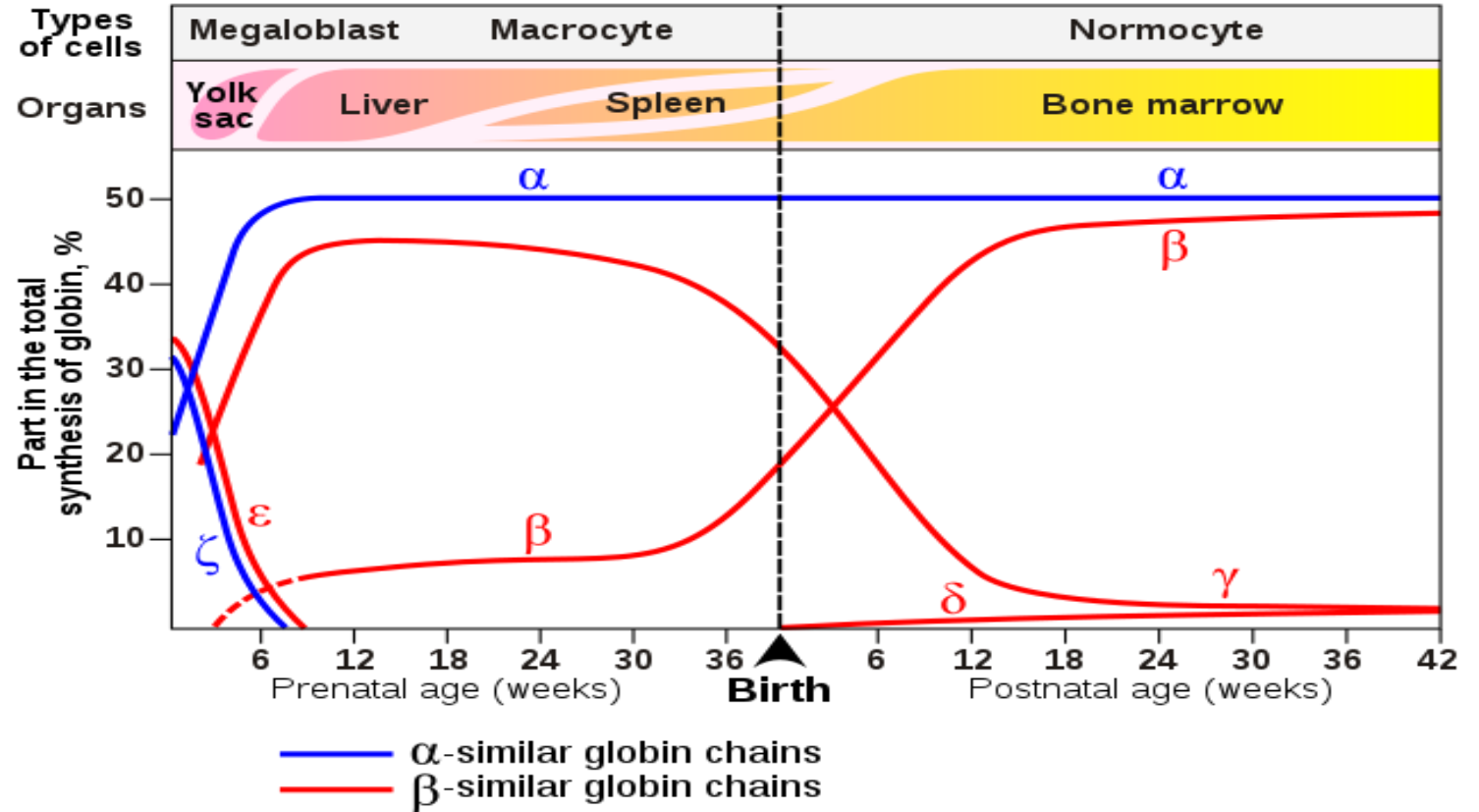
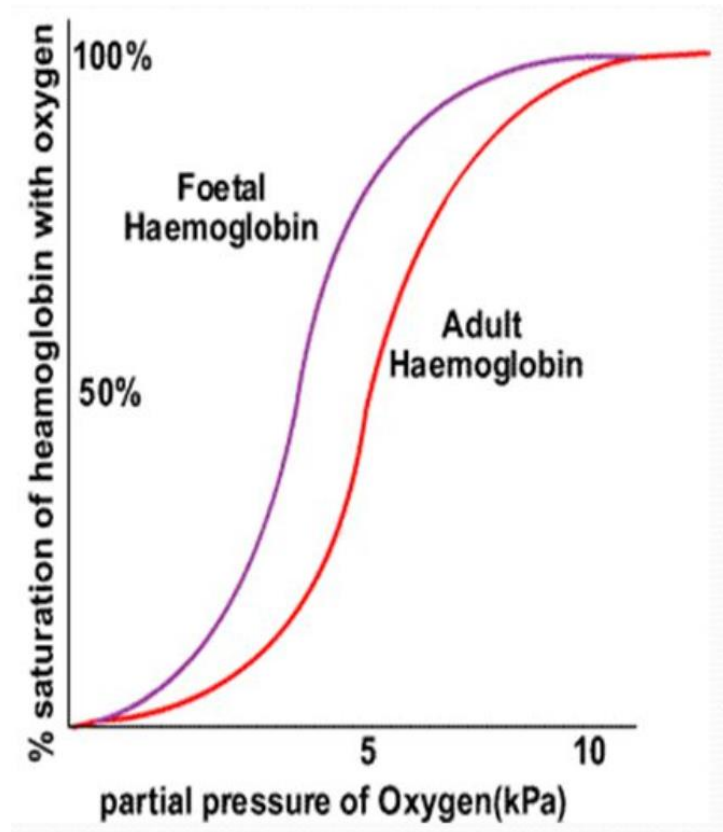
## Dubin-Johnsonův syndrom



Nefunkčnost transportéru MRP2 (zachováno asi jen 10% aktivity)  
Jaterní funkce není poškozena.  
Charakterizován konjugovanou hyperbilirubinémií

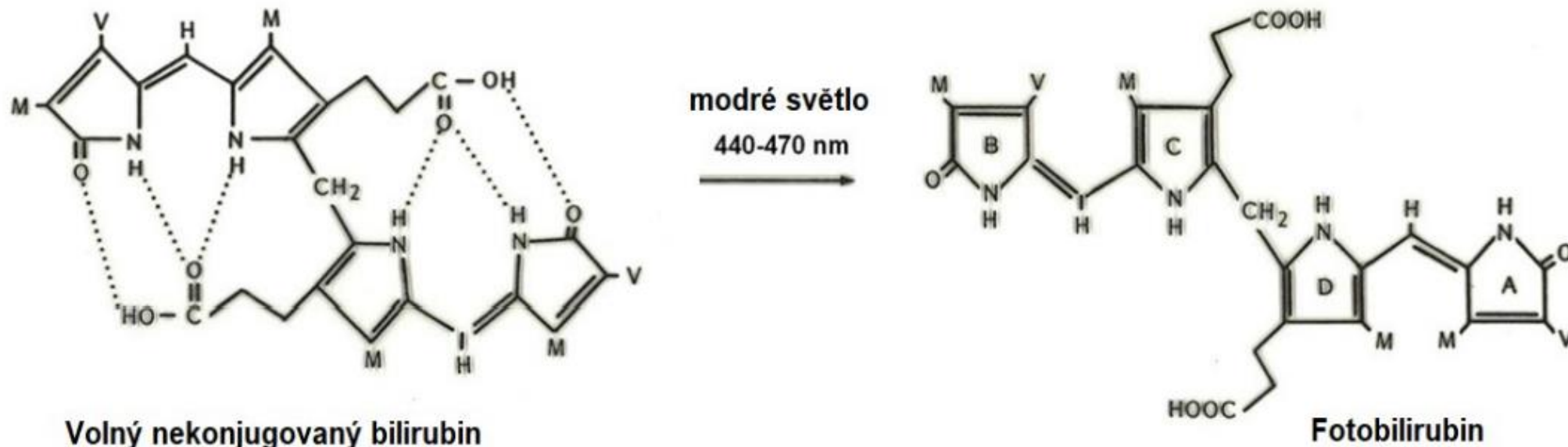


# Novorozenecká žloutenka



# Novorozenecká žloutenka

- Až u 50% narozených dětí
- Závažnější u předčasně narozených dětí
- Nedostatečně vyžralá játra pro konjugaci takového množství bilirubinu + velká nabídka díky zvýšenému rozpadu erytrocytů
- Volný bilirubin se může ve vzácných případech dostávat do mozku, kde se hromadí a působí toxicky
- Fototerapie (modré světlo, narušení vodíkových vazeb -> zvýšení rozpustnosti -> moč)



# Puriny

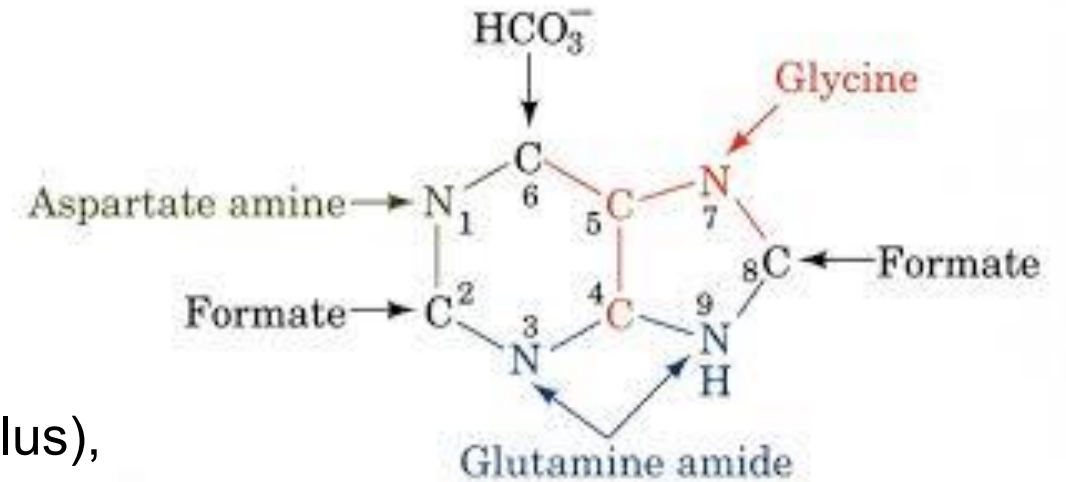
- Z potravy, syntéza de novo (játra)

- Substrátem jsou především ribosa (pentózový cyklus), glycin, glutamin a aspartát

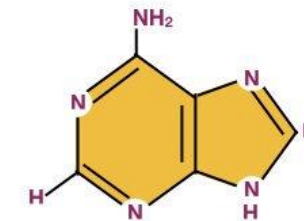
- Využití:

- Syntéza DNA, RNA
- Kofaktory (NADH, NADPH, FMN, coenzym A)
- ATP/GTP
- Alosterické modulátory
  - Váží se mimo aktivní místo enzymu a ovlivňuje jejich aktivitu
- Sekundární poslové (cAMP, cGMP)

- Báze je stavěna rovnou na ribóze



## Purines



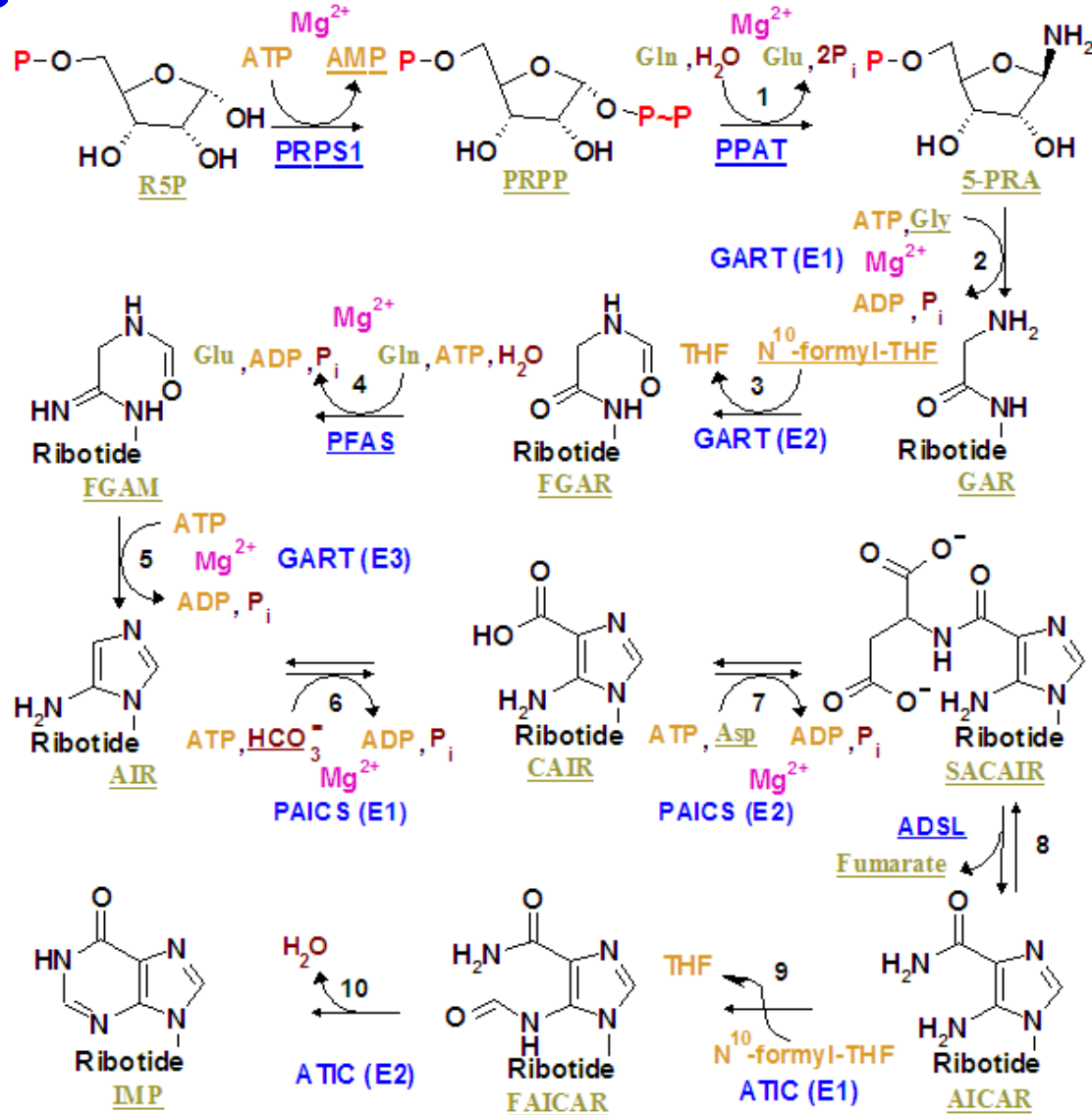
Adenine A



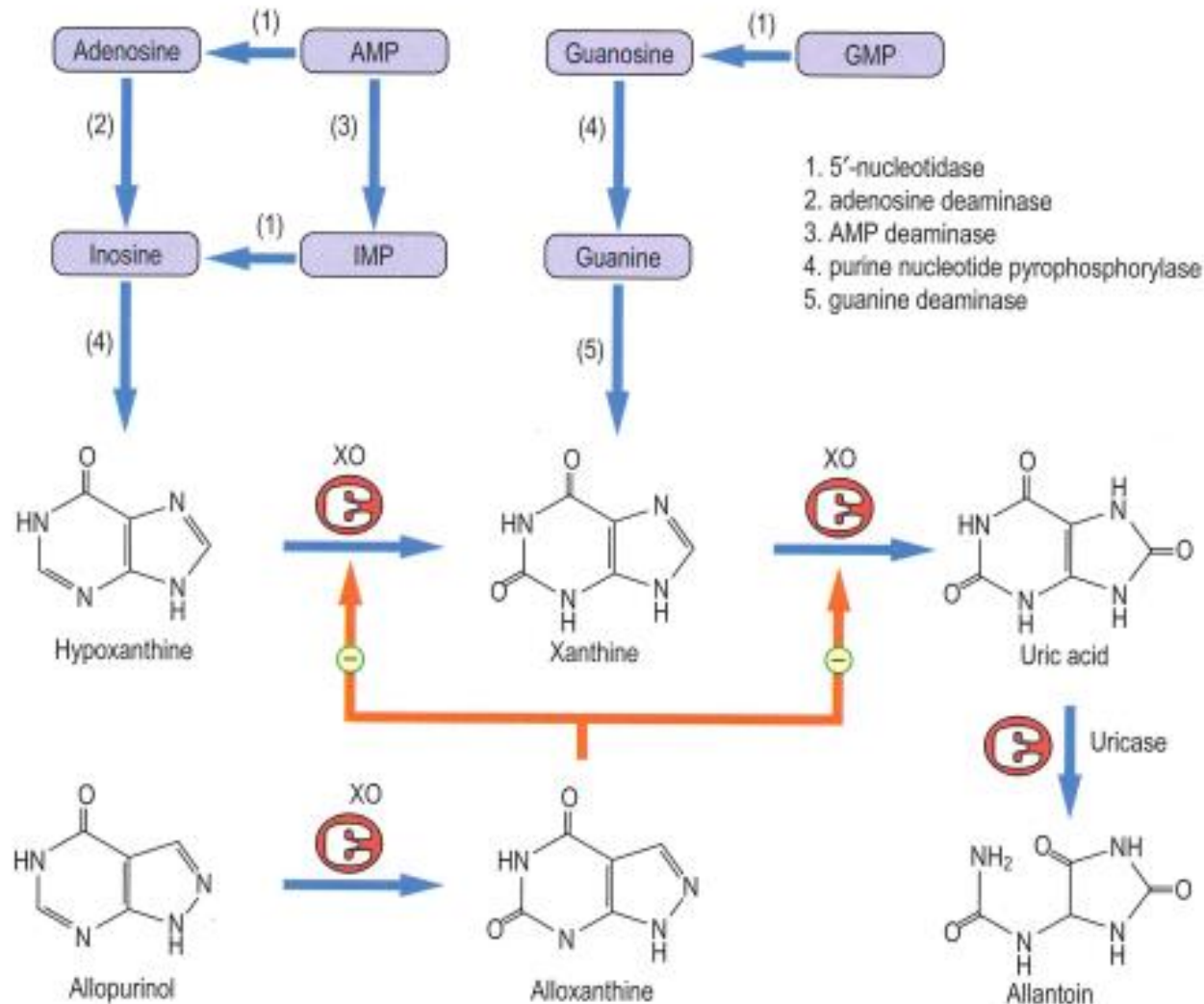
Guanine G



# Syntéza Purinů



# Katabolismus purinů



XO – xantin oxidáza

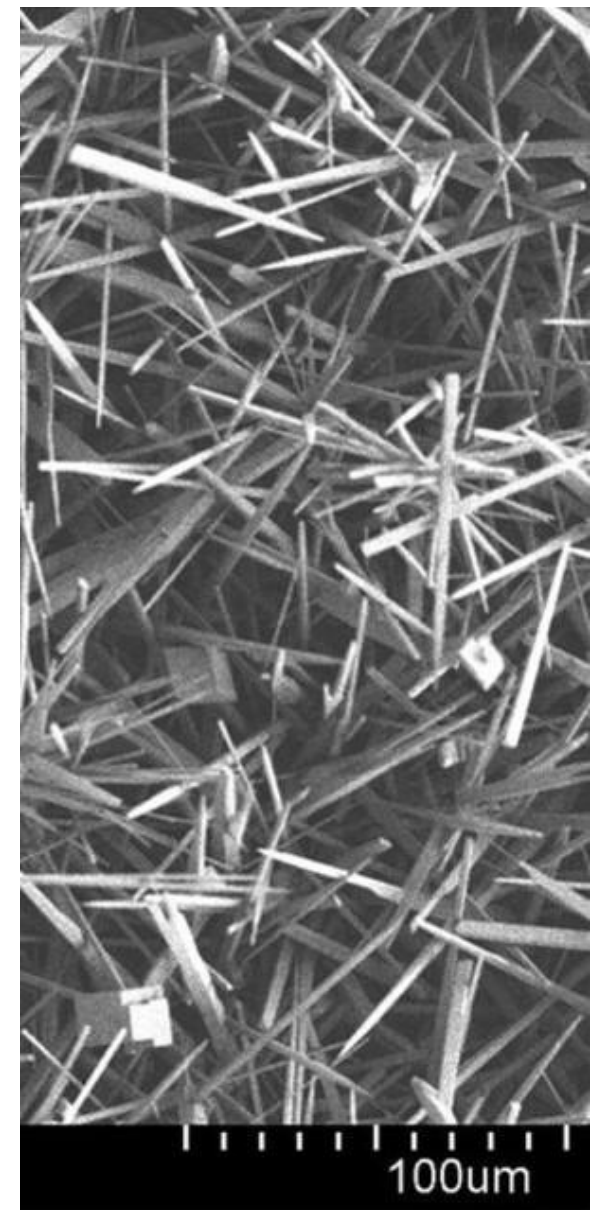
Kyselina močová je terminálním produktem u primátů, ptáků, plazů a mnoho druhů hmyzu. Allantoin (podstatně více rozpustný ve vodě) je terminálním produktem u většiny savců, ryb, obojživelníků a bezobratlých.

# Hyperurikémie

- Kys. Močová je v průměru vyšší u mužů než žen, roste s věkem, často zvýšená u obézních, a u lidí s vyšším socioekonomickým statusem.
- Hyperurikémie koreluje s hyperglykemií, nadměrnou konzumací masa a alkoholu
- Důsledkem může být dna

# dna (pakostnice)

- „nemoc králů“
- Kys. Močová je velmi špatně rozpustná ve vodě (těsně nad horním referenčním intervalem je plasma nasycená) a kys. Močová začíná krystalizovat -> vznik urátu sodného
- Může být způsobeno zvýšenou tvorbou kys. Močové nebo sníženou exkrecí (cca 90%) nebo obojím



# dna

- Nejčastější porucha v metabolismu purinů
- Krystaly urátu sodného se uvolňují do kloubních dutin, krystaly jsou obklopeny IgG -> pohlcení neutrofily -> poškození buněčné membrány -> uvolnění lysozomálních enzymů -> vznik zánětu
- Nejčastěji na palci u nohy, a prstů na nohách, kolenou nebo loktů
- Projevuje se otokem, zarudnutím, zvýšenou teplotou postihnutého místa a velkou bolestí
- Tyto bolestivé ataky často přicházejí ve vlnách



dna



# dna léčba/prevence

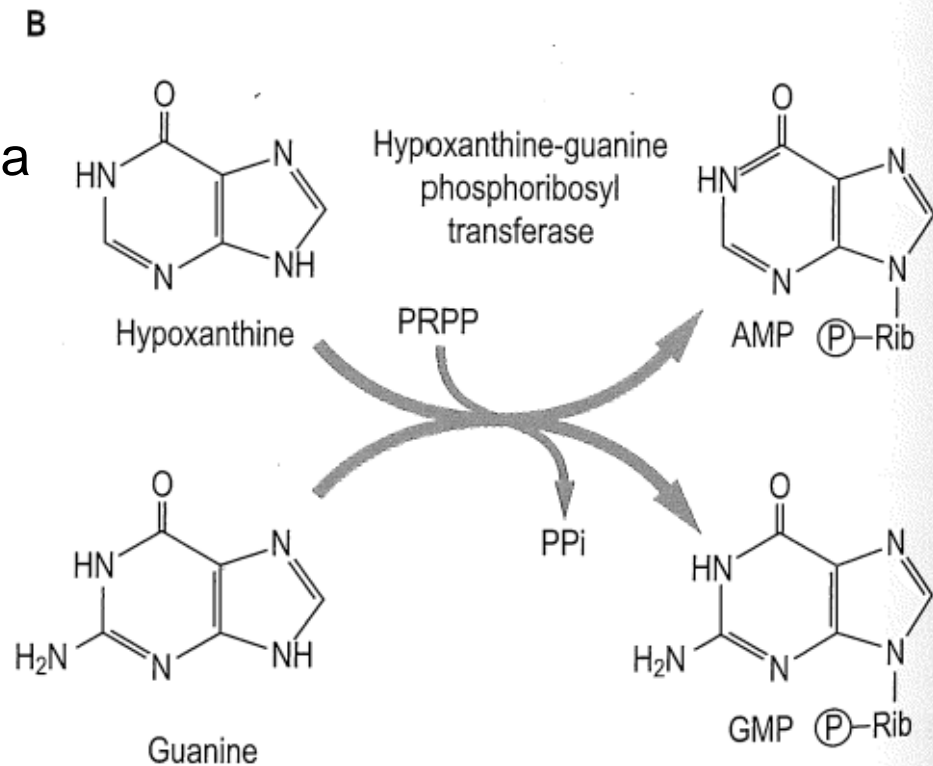
- Na akutní ataky jsou podávána steroidní i nesteroidní antiflogistika
- Změna jídelníčku (omezení červeného masa, alkoholu, čokolády, luštěniny, mořské plody, kvasnice a výrobky z nich, glukózo-fruktózový sirup)
- Doporučuje se také zvýšit příjem tekutin, případně mohou pomoci i diuretika
- Inhibice xanthin oxidázy (Allopurinol, pod značkou Milurit)

# Lesch-Nyhanův syndrom

– Gen lokalizovaný na X chromozomu,  
nejčastější genetický defekt purinového metabolismu

– Gen HGPRT –

- Hypoxanthine-guanine-fosforibosyl transferasa
- Enzym zodpovědný za „recyklaci“ purinů z potravy
- Vlivem této mutace dochází k nadměrnému hromadění fosforibosylpyrofosfátu (PRPP), který je následně využit pro de novo syntézu purinů -> zvýšené množství kys. močové





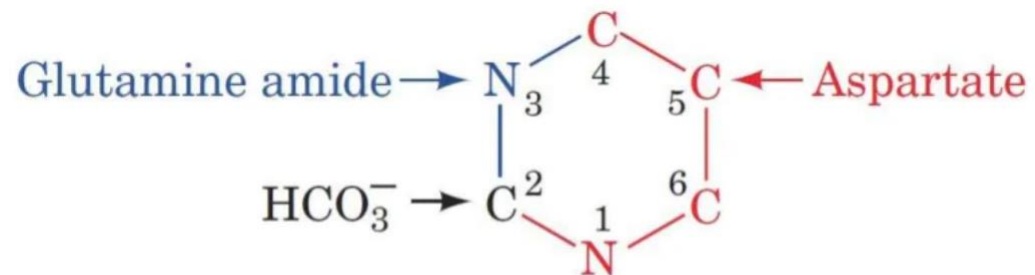
# Lesch-Nyhanův syndrom

- Vzniká hyperurikémie již v dětském věku
  - Projevuje se viditelnými krystaly urátu již v plenách, později zvracení, křeče, těžké psychomotorické retardace a agresivita. Okusování rtů, prstů, jazyka, které nelze ovládat vůlí.
  - Léčba pomocí allopurinolu, dietou a zvýšeným pitným režimem



# Pyrimidiny

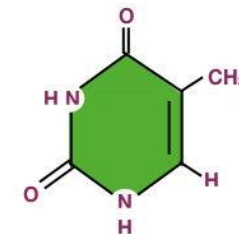
- Z potravy, syntéza de novo (játra)
  - Substrátem jsou především Aspartát, Glutamin, ribóza a  $\text{CO}_2$
- C,T v DNA; C,U v RNA
- Nejprve vytvořená báze, která se poté spojí s ribózou



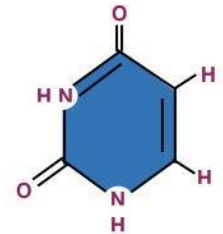
## Pyrimidines



Cytosine C



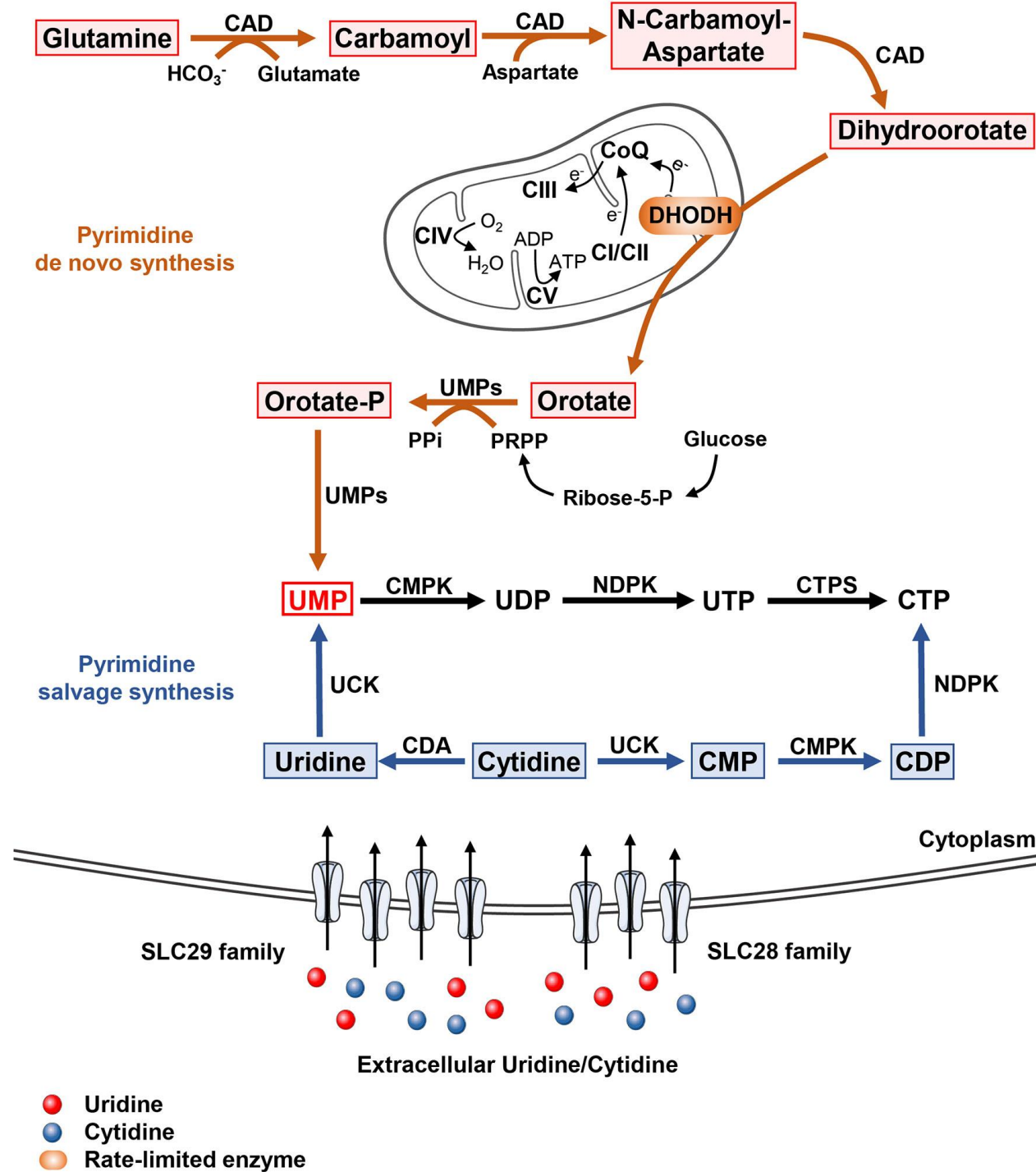
Thymine T



Uracil U

# Syntéza pyrimidinů

CAD — Carbamoyl fosfát syntetáza, Aspartat transcarbamoyláza a dihydroorotáza  
 DHODH – dihydroorát dehydrogenáza  
 UMPs – UMP syntáza



# Syntéza nukleových kyselin

## – PRPP

– fosforibosylpyrofosfát

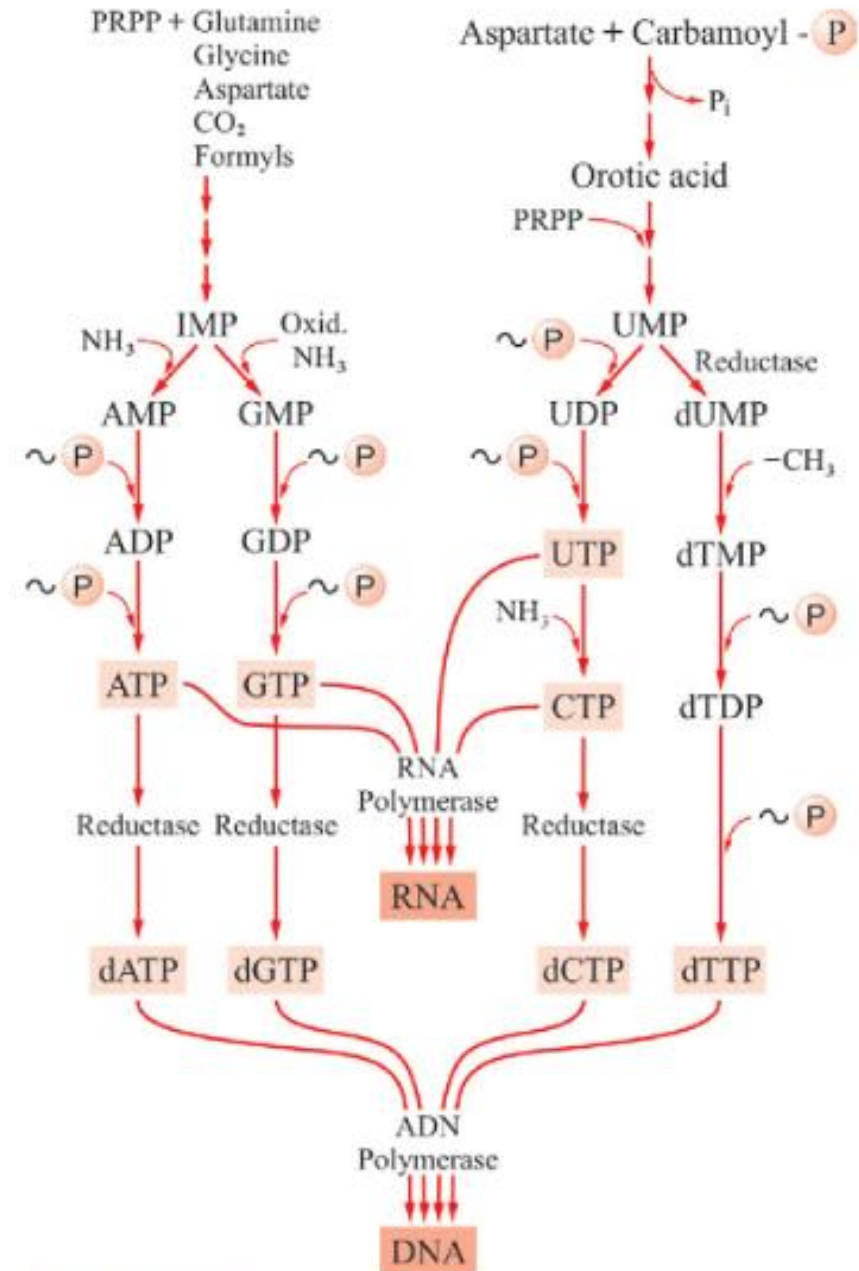
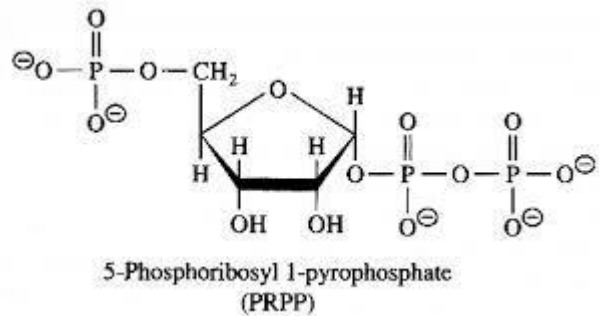
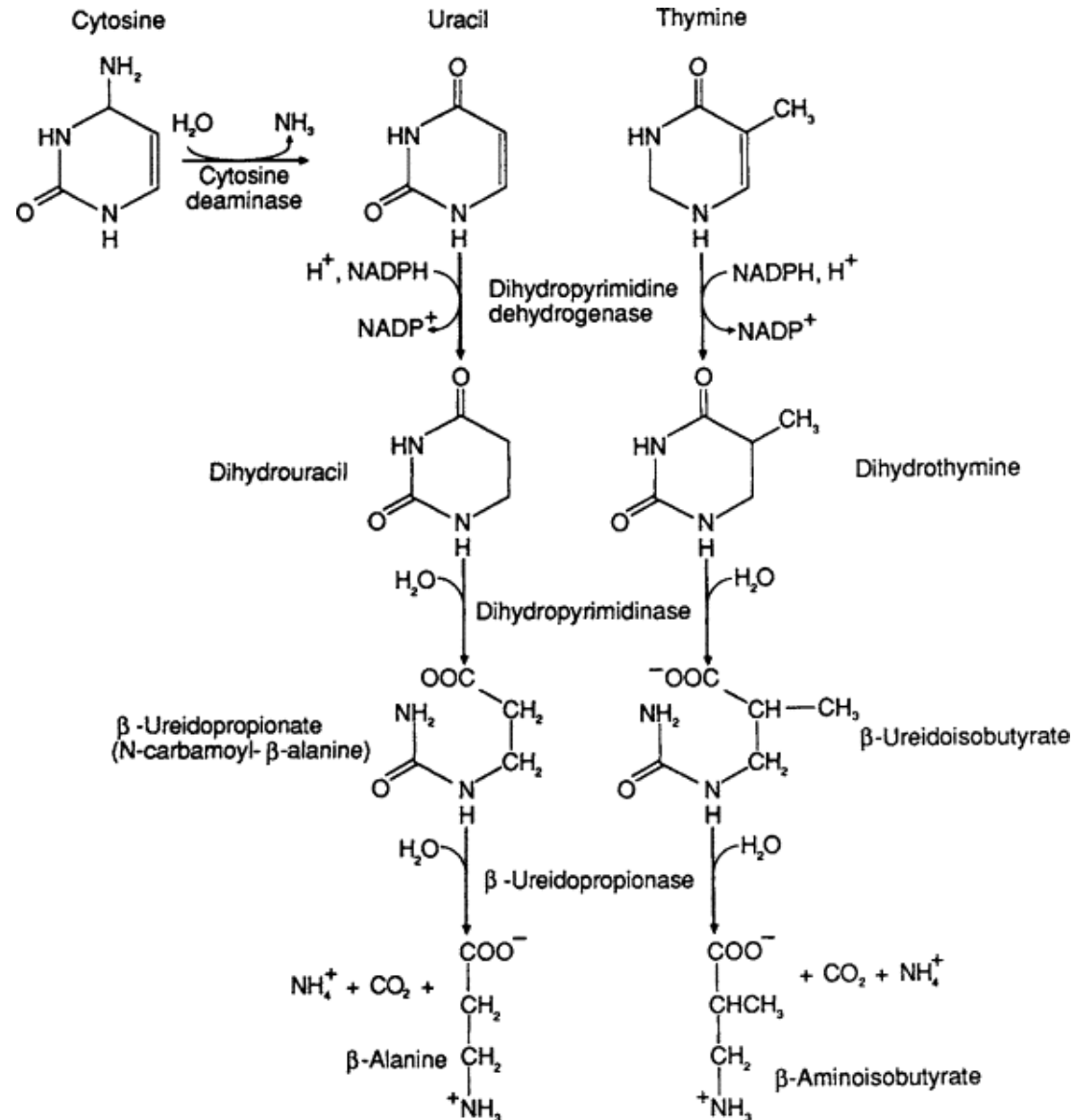


FIGURE 18.7 Synthesis of nucleic acids.

# Deficit UMP syntázy

- Autozomálně recesivní porucha
- Porucha syntézy pyrimidinů
- Vede k hromadění orotátu, vylučován močí, kde může krystalizovat
- Nedostatek pyrimidinů pro syntézu DNA/RNA – megaloblastická anémie (nefunguje suplementace B12, železa, kys. listové)
- Porucha růstu, retardace, malátnost
- Léčba – podávání uridinu, lze diagnostikovat prenatálně

# Katabolismus pyrimidinů



# Poruchy v degradaci pyrimidinů

- Deficit dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD)
  - Autozomálně recesivní dědičnost
  - Porucha přeměny uracilu a thyminu na dihydrouracil a dihydrothymin vede k hromadění v tělních tekutinách
  - Kompletní deficit vs. Parciální deficit
    - Kompletní se projevuje epilepsií, mentální retardací a mikrocefalií (vývojová porucha, která způsobí předčasné ukončení růstu mozku a často i celé hlavy)
    - Parciální se často projevuje až při chemoterapeutické léčbě (5-floruracil), který není správně degradován a je pro pacienta toxický.
  - Je možné diagnostikovat prenatálně



# Závěr

- Co jsou to porfyriny a jejich zástupci
- Onemocnění porfyrinového metabolismu
- Hyperbilirubinémie
- Purinový metabolismus
- Pyrimidinový metabolismus