

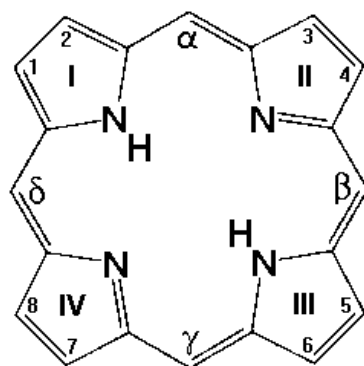
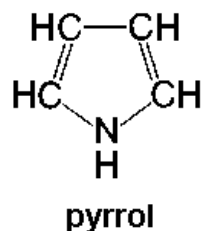
Metabolismus tetrapyrolů, purinů a pyrimidinů

Evžen Křepela

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky,
1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

Metabolismus tetrapyrolů: biosyntéza a degradace

Porfyriny (makrocyclické tetrapyroly)



Fischerovo číslování
(staré)

pyrrolové kruhy

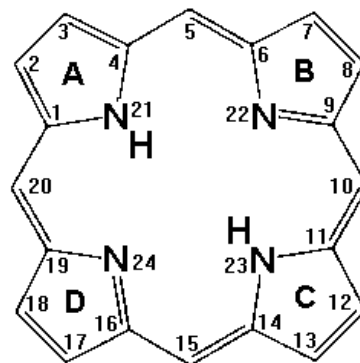
I = A
II = B
III = C
IV = D

metinové můstky

α = 5
β = 10
γ = 15
δ = 20

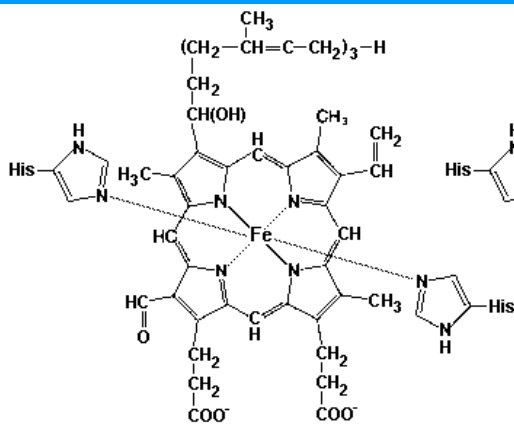
polohy substituentů
na kruzích

1 = 2
2 = 3
3 = 7
4 = 8
5 = 12
6 = 13
7 = 17
8 = 18



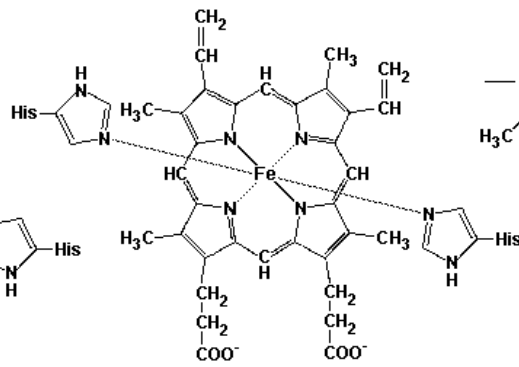
schema číslování 1 - 24
(nové)

Porfyriny se převážně vyskytují jako koordinační komplexy s ionty kovů (Fe, Co, Mg). Metaloporfyriny fungují jako prostetické skupiny biologicky významných hemoproteinů: hemoglobin, myoglobin, katalasa, peroxidasa, cytochrom-c oxidasa, cytochromy (b, c, P450), tryptophan-2,3-dioxygenasa, methylmalonyl-CoA mutasa, homocysteinmethyltransferasa, a chlorofyly



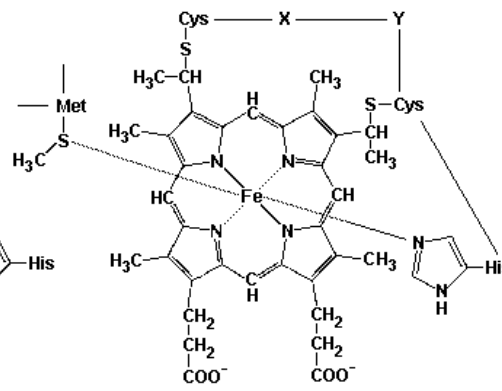
heme a of cytochrome-c oxidase

noncovalently bound



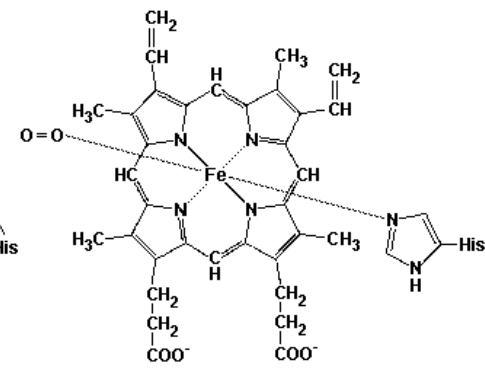
heme b of cytochrome b

noncovalently bound



heme c of cytochrome c

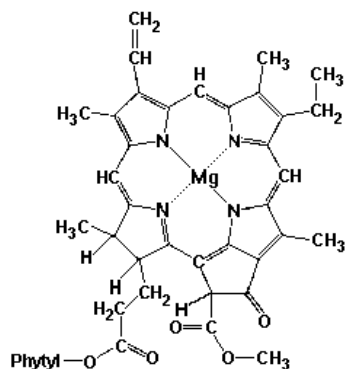
covalently bound



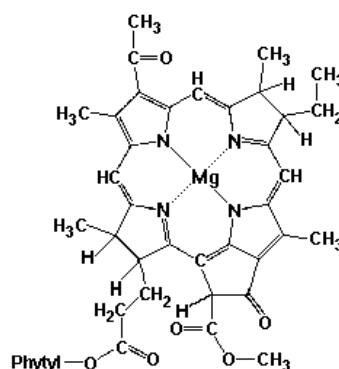
protoheme

noncovalently bound in hemoglobin and myoglobin

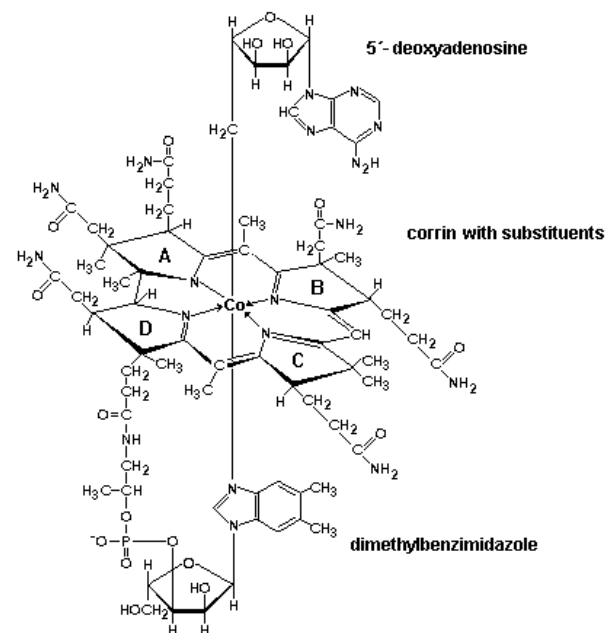
If the 5th and 6th coordination sites of iron are occupied no reaction with O₂ or CO is possible



chlorophyll a



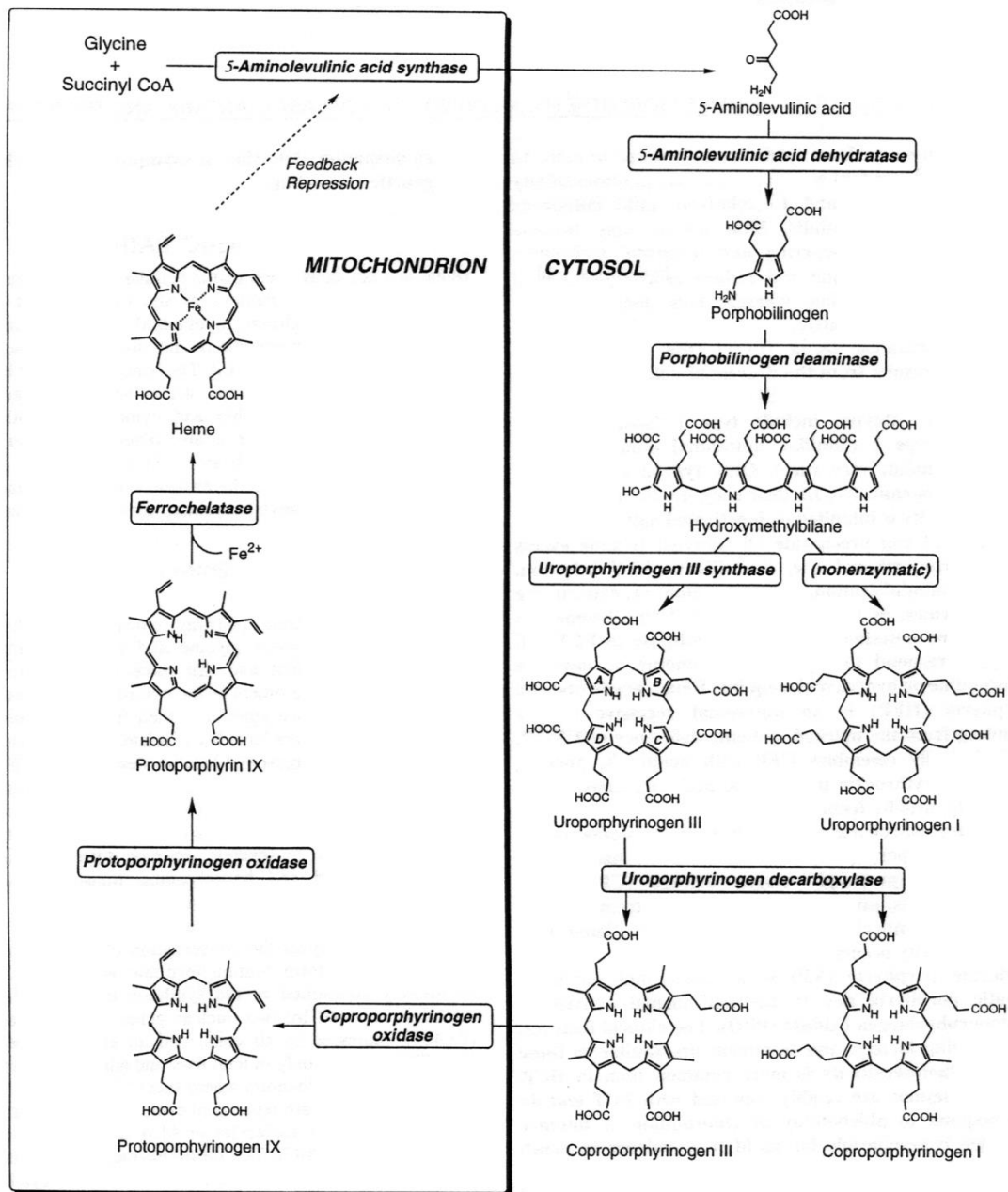
bacteriochlorophyll a



5'-deoxyadenosylcobalamin (coenzyme B₁₂)

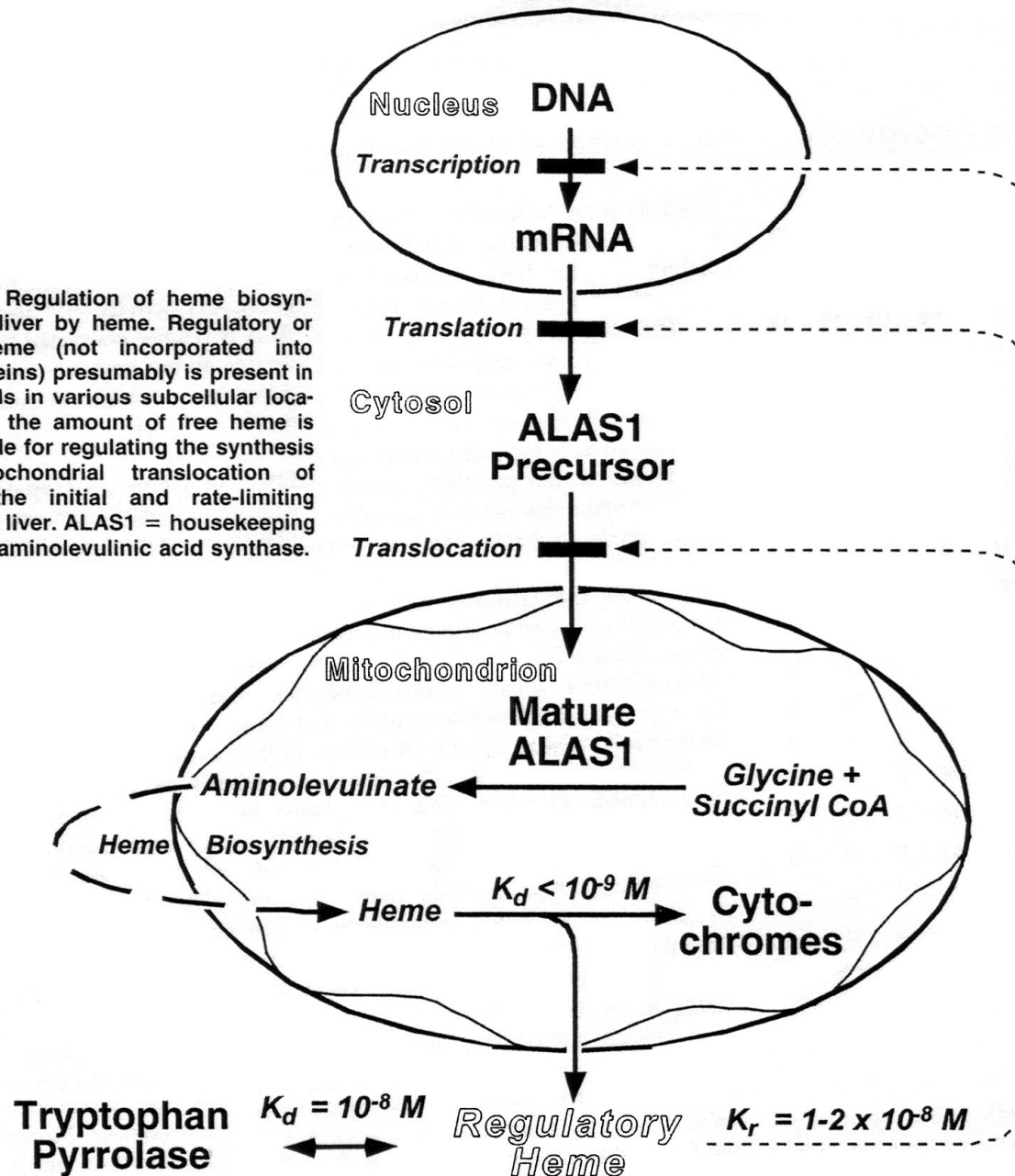
(required by methylmalonyl-CoA mutase and homocysteine methyltransferase)

Biosyntéza hemu



Regulate exprese aminolevulátsynthasy 1

Fig. 124-5 Regulation of heme biosynthesis in liver by heme. Regulatory or "free" heme (not incorporated into hemoproteins) presumably is present in small pools in various subcellular locations and the amount of free heme is responsible for regulating the synthesis and mitochondrial translocation of ALAS1, the initial and rate-limiting enzyme in liver. ALAS1 = housekeeping form of 5-aminolevulinic acid synthase.



Klasifikace lidských porfyrií sdružených s deficitem specifických enzymů biosyntetické dráhy hemu

Porfyrie	Mutovaný gen a deficitní enzym	Aktivita enzymu (% normálních hodnot)	Typ porfyrie (Průběh)	Dědičnost [†]	Hlavní symptomatologie	Biochemické nálezy*		
						Erytrocyty	Moč	Stolice
Porfyrie z deficitu 5-aminolevulinát-dehydratasy (ADP)	5-aminolevulinát-dehydratasa (ALAD)	2	Hepatální [‡] (Akutní)	AR	Neuroviscerální	Zn-protoporfyrin	<u>ALA</u> , koproporfyrin	
Akutní intermitentní porfyrie (AIP)	porfobilinogen-deaminasa (PBGD)	50	Hepatální (Akutní)	AD	Neuroviscerální		ALA, PBG, [§] uroporfyrin	
Kongenitální erytropoetická porfyrie (CEP)	uroporfyrinogen III synthasa (UROS)	<15	Erytropoetický (Chronický)	AR	Fotosensitivita kůže	uroporfyrin I, koproporfyrin I	<u>uroporfyrin I</u> , koproporfyrin I	koproporfyrin I
Porphyria cutanea tarda (PCT)	uroporfyrinogen-dekarboxylasa (UROD)	50	Hepatální (Chronický)	AD [¶]	Fotosensitivita kůže		<u>uroporfyrin</u> , heptakarboxyporfyrin	isokoproporfyrin
Hepatoerytropoetická porfyrie (HEP)	uroporfyrinogen-dekarboxylasa (UROD)	<25	Hepatální [‡] (Chronický)	AR	Fotosensitivita kůže	Zn-protoporfyrin	uroporfyrin, heptakarboxyporfyrin	isokoproporfyrin
Hereditární koproporfyrin (HCP)	koproporfyrinogen-oxidasa (CPO)	50	Hepatální (Akutní)	AD	Neuroviscerální a občas fotosensitivita kůže		<u>ALA</u> , PBG, <u>koproporfyrin</u>	
Porphyria variegata (VP)	protoporfyrinogen-oxidasa (PPO)	50	Hepatální (Akutní)	AD	Neuroviscerální a fotosensitivita kůže		<u>ALA</u> , PBG, <u>koproporfyrin</u>	koproporfyrin, protoporfyrin
Erytropoetická protoporfyrin (EPP)	ferochelatasa	30	Erytropoetický (Chronický)	AD	Fotosensitivita kůže	volný <u>protoporfyrin</u>		protoporfyrin

*Uvedeny pouze hlavní zvýšené komponenty.

†AR = autosomální recesivní, AD = autosomální dominantní.

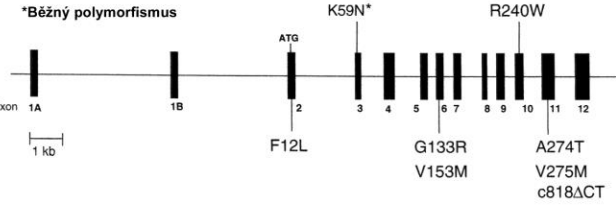
‡Tyto porfyrie mají také erytropoetické vlastnosti včetně zvýšení erytrocytárních porfyrinů.

§ALA = 5'-aminolevulinát, PBG = porfobilinogen.

¶Dědičný deficit UROS je částečně odpovědný za familiární (typ II) PCT.

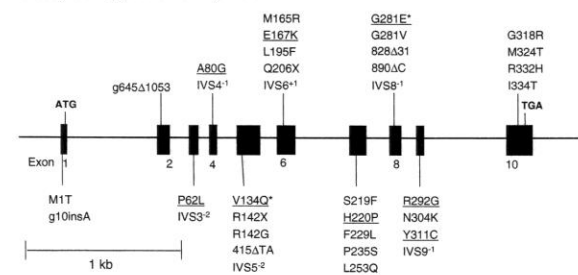
Mutace genů kódujících enzymy biosyntetické dráhy hemu jsou příčinou dědičných porfyrií

*Běžný polymorfismus

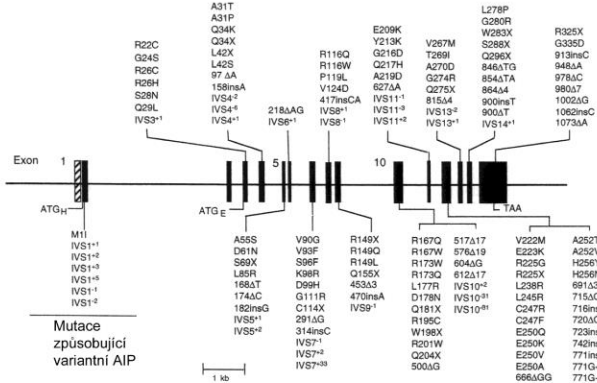


Lidský ALAD gen a lokalizace mutací způsobujících ADP.

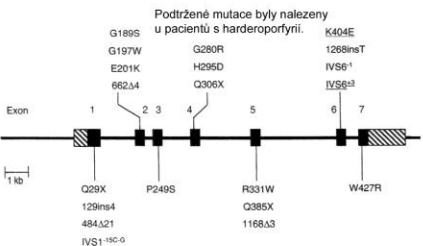
Mutace identifikované u HEP jsou podtrženy.
*Mutace, které byly identifikovány u PCT i u HEP.



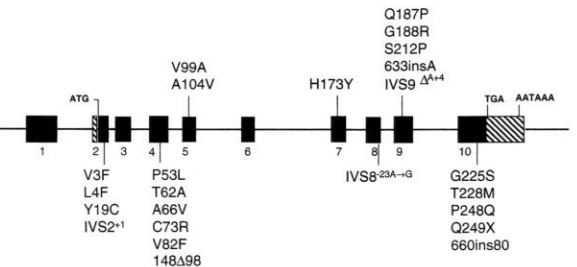
Lidský UROD gen a lokalizace mutací způsobujících familiární (typ 2) PCT a HEP.



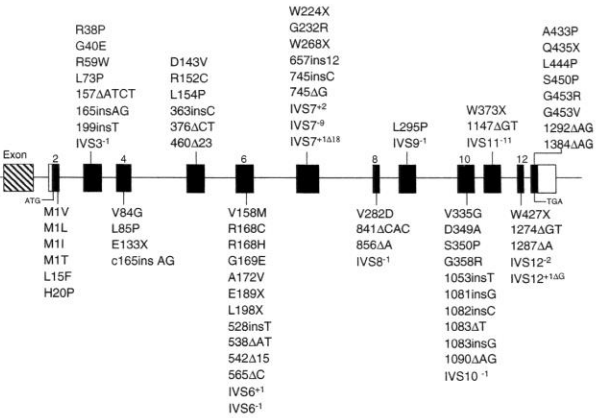
Lidský PBGD gen a lokalizace některých z mnoha mutací způsobujících AIP.



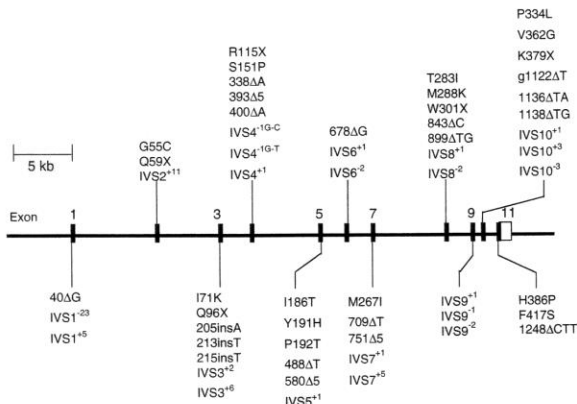
Lidský CPO gen a lokalizace mutací způsobujících HCP.



Lidský UROS gen a lokalizace mutací způsobujících CEP.

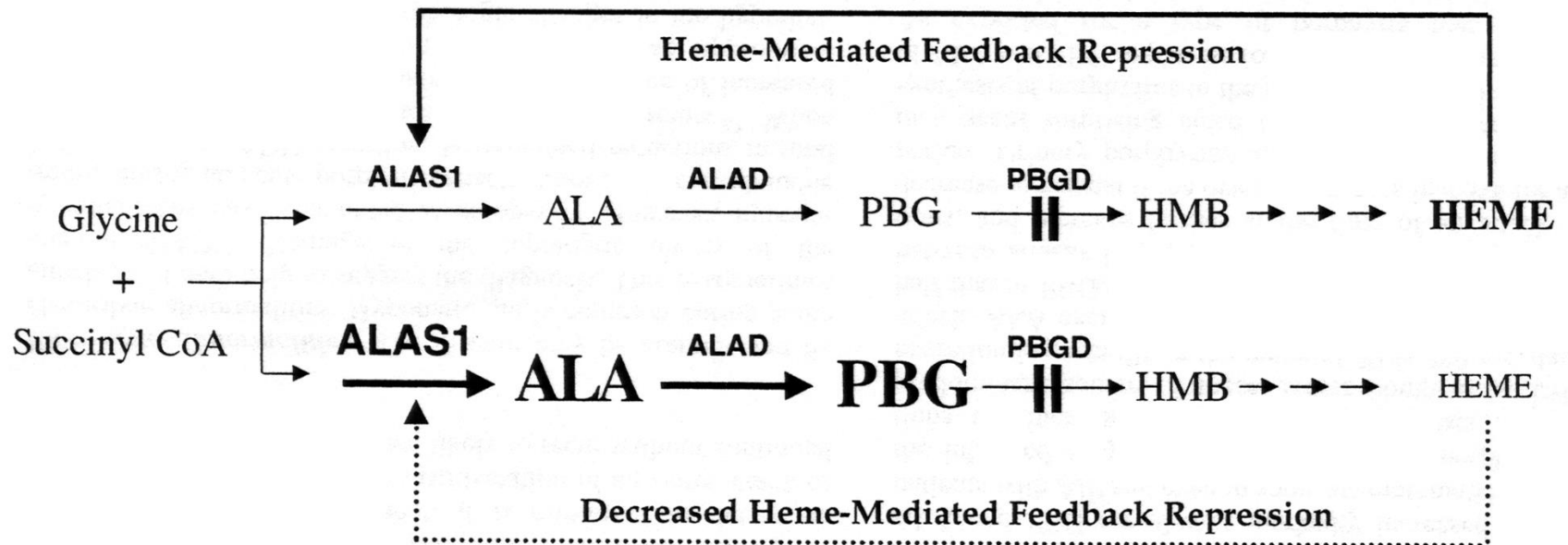


Lidský PPO gen a lokalizace mutací způsobujících PV.



Lidský gen ferrochelatasy a lokalizace mutací způsobujících EPP.

Clinically Latent AIP



Clinically Manifest AIP

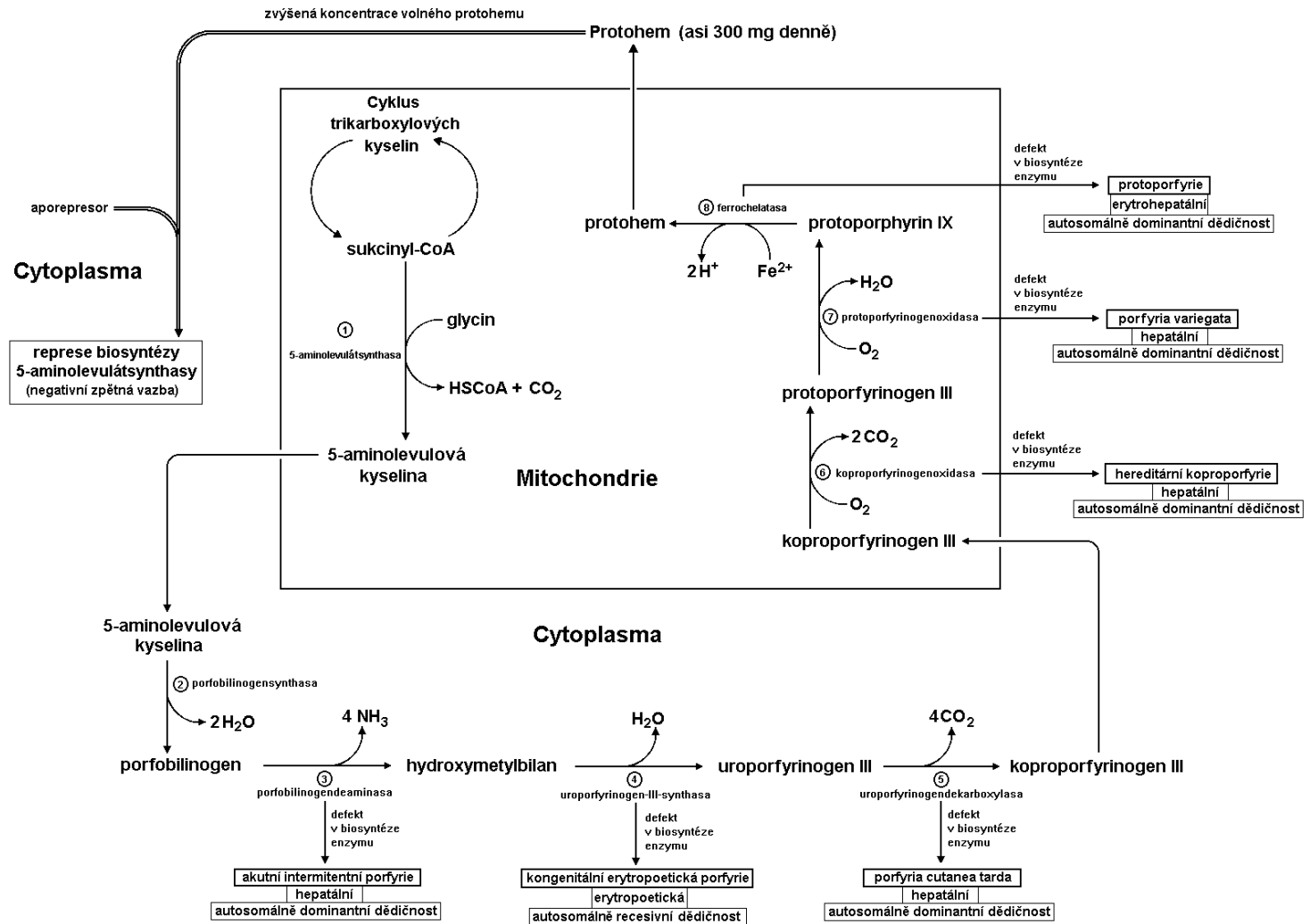
Fig. 124-13 Enzymatic block in AIP and loss of heme-mediated repression of hepatic ALAS1 when the disease is made clinically manifest by precipitating factors such as drugs, steroids, and dietary alterations. In the presence of PBGD deficiency, factors that stimulate heme synthesis result in decreased availability of heme

for the regulatory heme pool in hepatocytes. ALA = 5-aminolevulinic acid; ALAD = 5-aminolevulinic acid dehydratase; ALAS1 = ALA synthase, housekeeping form; HMB = hydroxymethylbilane; PBG = porphobilinogen; PBGD = porphobilinogen deaminase.

Bezpečné		Pravdepodobně bezpečné		Potenciálně nebezpečné		Nebezpečné		
Acetaminophen (paracetamol) ^{383,968}	Phenothiazines ^{39,383}	Adrenaline ³⁸³	Nitrous oxide ^{279,383}	Alfadolone acetate ^{985,986}	Colistin ³⁸³	Mifepristone (RU-486) ^{999,1000}	ACE inhibitors (especially enalapril) ^{380,383}	Ketoconazole ³⁸³
Acetazolamide ^{383,386}	Propranolol ^{279,1008}	Azathioprine ^{988,993}	Penicillamine ³⁸³	Alfaxalone ^{985,986}	Dacarbazine (see alkylating agents)	Methyldopa ^{383,971}	Antipyrine (phenazone) ^{383,967,968}	Lamotrigine ^{468,976}
Allopurinol ^{383,386}	Streptomycin ^{279,383}	Chloramphenicol ^{968,969}	Procaine ³⁸³	Alkylating agents (cyclophosphamide, ifosfamide, busulphan, altretamine (hexamethylmelamine); dacarbazine, chlorambucil, and melphalan may be safer) ^{388,967,981,987,988}	Diphenhydramine ^{383,969}	Metyrapone ⁹⁶⁹	Aminopyrine (amidopyrine) ^{383,967,968}	Mephenytoin ^{383,969,977}
Amiloride ^{383,386}	Succinylcholine ^{383,967}	Cisapride ³⁸³	Propanidol ^{279,383}	EDTA (see iron chelators)	Nalidixic acid ³⁸³	Nalidixic acid ³⁸³	Aminoglutethimide ^{383,969}	Metoclopramide ^{388,369,978}
Aspirin ^{383,968}	Tetracycline ²⁷⁹	Colchicine ^{233,383}	Propofol ³⁸³	Etomidate ^{383,986,994}	Nikethamide ^{383,967,969,970}	Nitrazepam ^{383,991}	Barbiturates ^{248,254,256,383,968}	Meprobamate ^{39,383,969}
Atropine ^{383,968}		Cytarabine ⁹⁸⁷	Propoxyphene ^{279,383}	Erostrogens (synthetic) ^{474,995}	Nitrofurantoin ^{279,383}	Nitrofurantoin ^{279,383}	N-Butylscopolammonium bromide ³⁸³	Methypyrrolon ^{39,383,969}
Bethanidine ^{383,384}		Chloroquine ^{233,383}	Rauwolfia alkaloids ²⁷⁹	Altretamine (hexamethylmelamine, see alkylating agents)	Nortriptyline (see tricyclic antidepressants)	Nortriptyline (see tricyclic antidepressants)	Calcium channel blockers (especially nifedipine) ^{380–382,384}	Nifedipine (see calcium channel blockers)
Bromides ^{466,974}		Digoxin ³⁸³	6-Thioguanine ⁹⁸⁷	Amitriptyline (see tricyclic antidepressants)	5-Fluorouracil ⁹⁸⁸	Pentazocine ^{380,383,971,986,1001}	Carbamazepine ^{383,467}	Novobiocin ³⁸³
Bumetanide ³⁸⁶		Daunorubicin ⁹⁸⁷	Thiouracils ³⁸³	Heavy metals (see heavy metals)	Gold compounds (see heavy metals)	Phenoxybenzamine ³⁹	Carisoprodol ³⁸³	Phenylbutazone ^{34,383,967,968}
Chloral hydrate ^{39,255,383}		Doxazosin ³⁸⁴	Thyroxine ³⁸³	Busulphan (see alkylating agents)	Fluoxetine ^{996,997}	Procarbazine ⁹⁸⁸	Chlorpropamide ^{383,967,970–972}	Primidone ³⁸³
Cimetidine ⁴⁵⁹		Estrogens (natural/endogenous) ^{370,469,1006,1007}	Tubocurarine ³⁸³	Captopril (see ACE inhibitors)	Heavy metals ^{383,967,971,998}	Pyrazinamide ^{967,1002}	Danazol ^{475,476}	Pargyline ^{39,383,969}
Corticosteroids ^{279,383}		Ibuprofen ³⁸³	Vitamin B ²⁷⁹	Cephalosporins ³⁸³	Hydralazine ^{39,383}	Spirolactone ^{39,383}	Dapsone ^{383,973}	Progesterone & progestins ^{370,979}
Coumarins ³⁸³		Indomethacin ³⁸³	Vitamin C ²⁷⁹	Chlorambucil (see alkylating agents)	Hyoscine ³⁸³	Theophylline ^{383,967}	Diclofenac ³⁸³	Rifampin ^{383,980,981}
Fluoxetine ^{383,386,387}		Labeltalol ³⁸³		Chlordiazepoxide ^{968,969,991}	Ifosfamide (see alkylating agents)	Tiagabine ⁴⁶⁸	Enalapril (see ACE inhibitors)	Succinimides ^{383,969}
Gabapentin ⁴⁶⁸		Lithium ³⁸³		Clonidine ^{15,992}	Imipramine (see tricyclic antidepressants)	Tramadol ³⁸⁰	Diphenylhydantoin ^{256,466,467,974}	Sulfasalazine ⁹⁸²
Gentamycin ³⁸³		Losartan ³⁸⁰		Cyclophosphamide (see alkylating agents)	Iron chelators (DFO, EDTA)	Tricyclic antidepressants ^{383,386,967,968,1003}	Ethosuximide (see succinimides)	Sulfonamide antibiotics ^{256,383}
Guanethidine ^{39,279,384}		Methenamine ²⁷⁹		Cyclosporin ^{383,993}	Ketamine ^{383,390}	Troglitazone ^{1004,1005}	Ergot preparations ^{383,971}	Sulfonmethane (Sulfonal) & sulfonethymethane (Trional) ³⁸³
Insulin ^{383,967}		Methylphenidate ^{383,969}		Diazepam ^{968,969,991}	Lisinopril (see ACE inhibitors)			Sulfonylureas ^{383,970}
Narcotic analgesics ^{39,383}		Naproxen ³⁸³		Diltiazem (see calcium channel blockers)	Mefenamic acid ³⁸³			Trimethadione ^{383,969,977}
Ofloxacin ³⁸³		Neostigmine ^{279,383}			Melphalan (see alkylating agents)			Valproic acid ^{466,984}
Penicillin and derivatives ^{279,383,967}								Tranylcypromine ⁹⁶⁹
								Griseofulvin ^{49,975}

**Souhrn biosyntézy protohemu
a negativní regulace 5-aminolevulátsythy, klíčového enzymu pro biosyntézu biologicky významných metaloporfyrinů.**

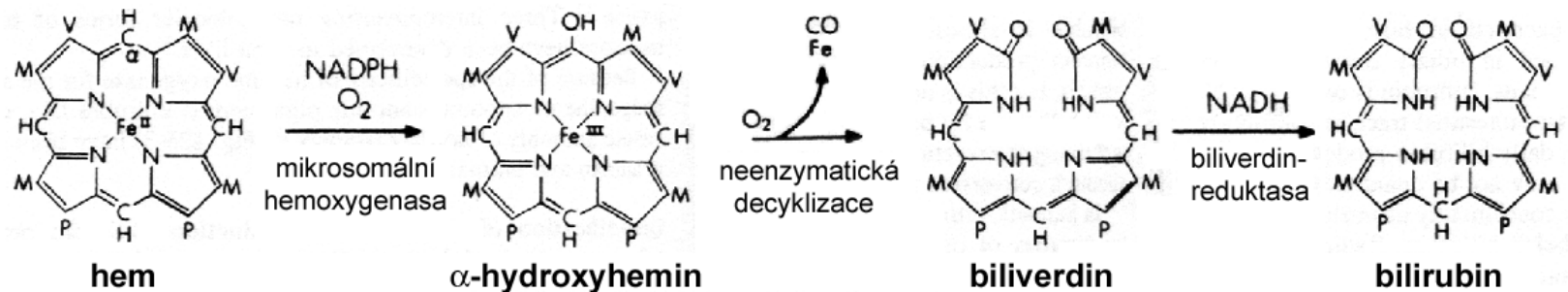
Porfyrie, vrozené poruchy metabolismu protohemu.



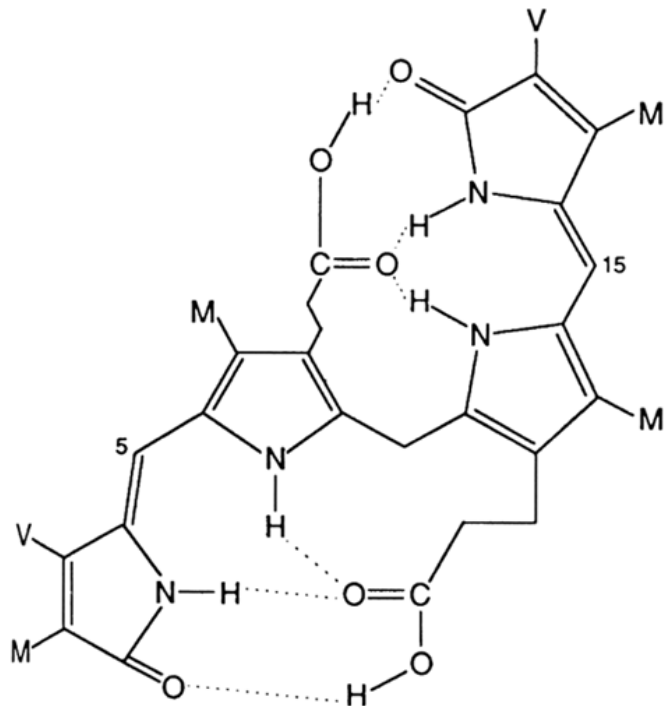
Porfyrinogeny jsou bezbarvé, zatímco porfyriny jsou zbarvené a každý porfyrin vykazuje charakteristické absorpční spektrum jak ve viditelné tak i v ultrafialové oblasti. Všechny porfyriny silně absorbují světelné záření o vlnové délce blízké 400 nm (Soretův absorpční pás).

Porfyriny emitují silně červenou fluorescenci po ozáření ultrafialovým světlem.

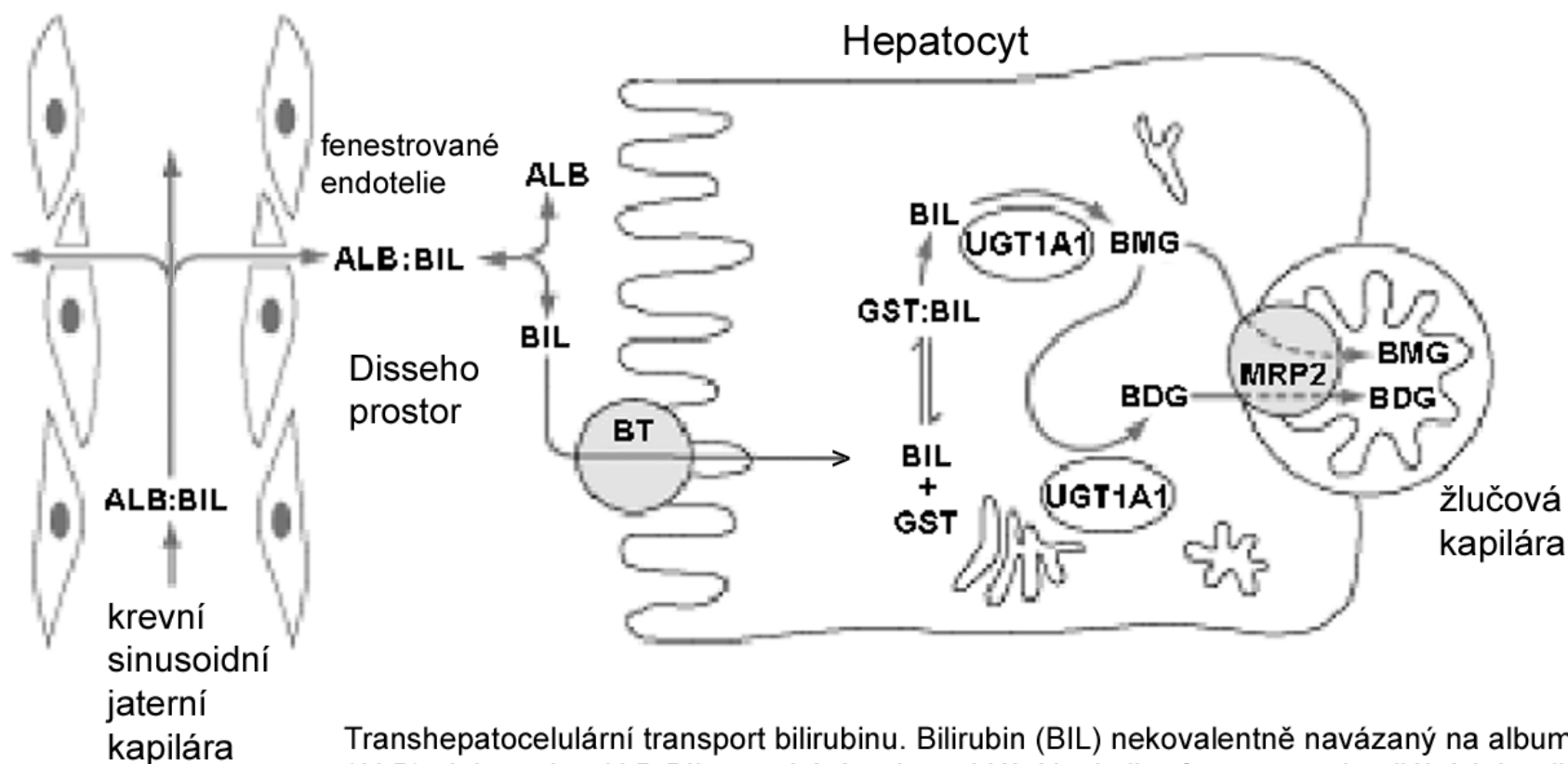
Biodegradace hemu



Mechanismus odbourávání hemu na biliverdin a redukce biliverdinu na bilirubin.



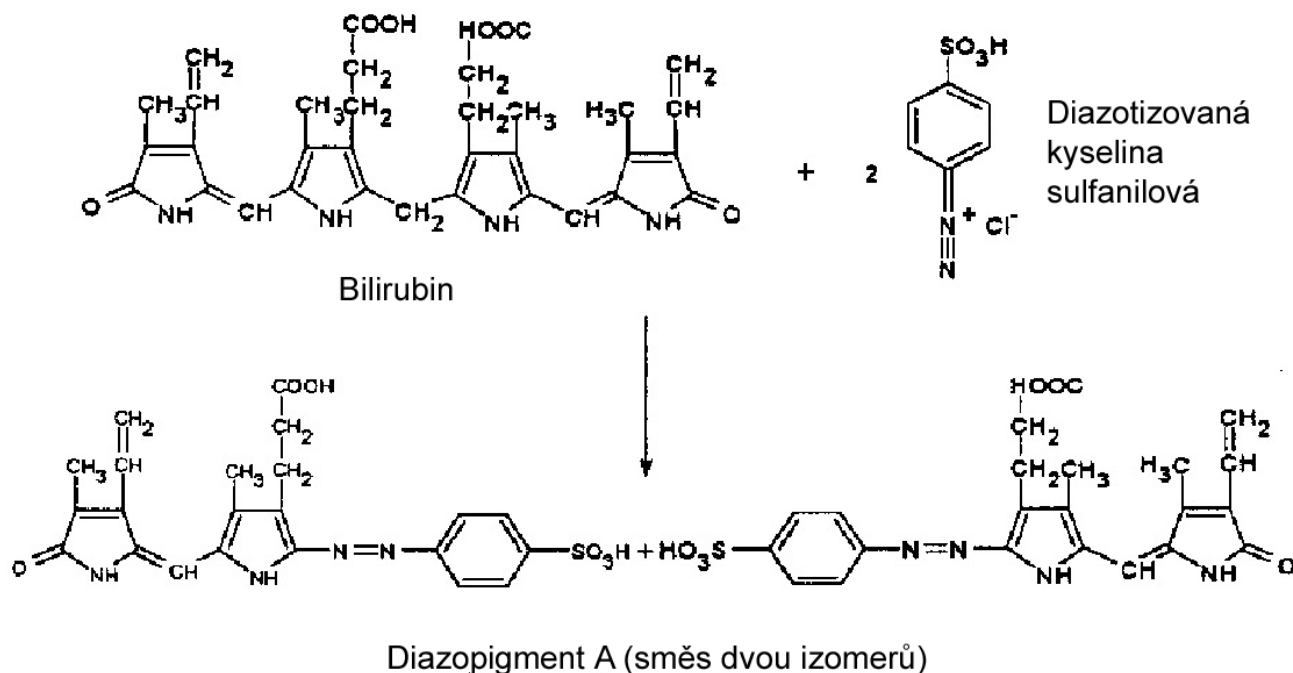
Konformace bilirubinu ukazující intramolekulární strukturu vodíkových vazeb mezi NH a O skupinami a OH a O skupinami. Přes přítomnost polárních karboxylových skupin bilirubin je nepolární a lipofilní. Po přerušení intramolekulárních vodíkových vazeb bilirubinu glukuronidací nebo konverzí bilirubinu na konformační nebo strukturní izomery vznikají ve vodě rozpustné bilirubinové pigmenty.



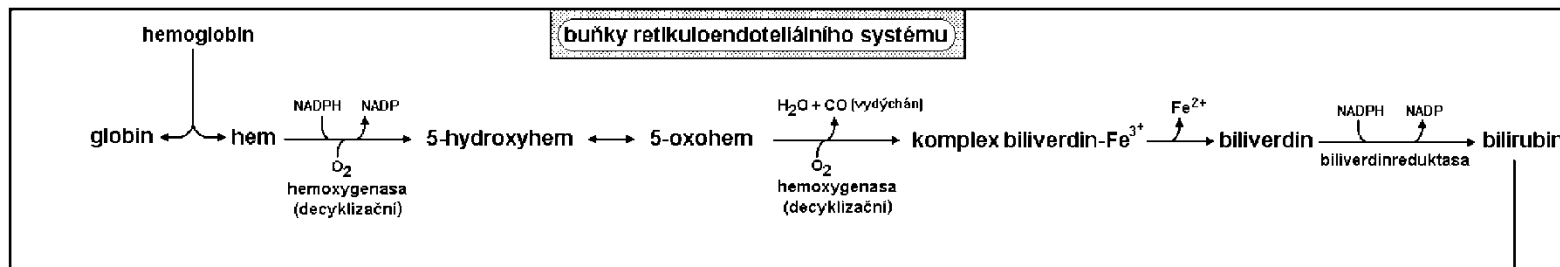
Transhepatocelulární transport bilirubinu. Bilirubin (BIL) nekovalentně navázaný na albuminu (ALB), tj. komplex ALB:BIL, prochází v sinusoidální krvi přes fenestry endoteliálních buněk do Disseho prostoru, odkud disociovaný bilirubin vstupuje do hepatocytu přes jeho plasmatickou membránu mechanismem usnadněné difuze zprostředkované bilirubinovým transportérem (BT). Uvnitř hepatocytu je bilirubin navázán na glutathion-S-transferasu (GST) a komplex GST:BIL difunduje do hladkého endoplasmatického retikula, kde je disociovaný bilirubin esterifikován na monoglukuronid (BMG) a pak na diglukuronid (BDG) účinkem bilirubin-UDP-glukuronidtransferasy (UGT1A1). Bilirubinglukuronidy jsou aktivně transportovány přes kanalikulární plasmatickou membránu hepatocytu do žluči. Aktivní transport je závislý na ATP a je zprostředkován MRP2 transportním proteinem.

Stanovení bilirubinu jako diazopigmentu van den Berghovou metodou

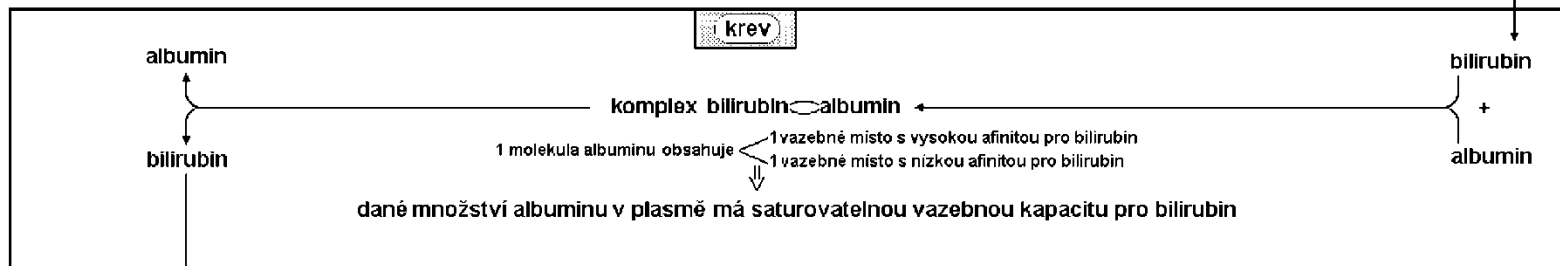
Přímo reagující bilirubin	Nepřímo reagující bilirubin
Estery bilirubinu (hlavně bilirubin monoglukuronid a bilirubin diglukuronid)	Neesterifikovaný bilirubin (hlavně komplexy bilirubin : albumin a bilirubin : fosfolipid : albumin) a) po denaturaci s methanolem, b) po vytěsnění s acetátem, benzoanem, kofeinem, nebo difilinem.



Souhrn katabolismu hemu a metabolismu žlučových barviv



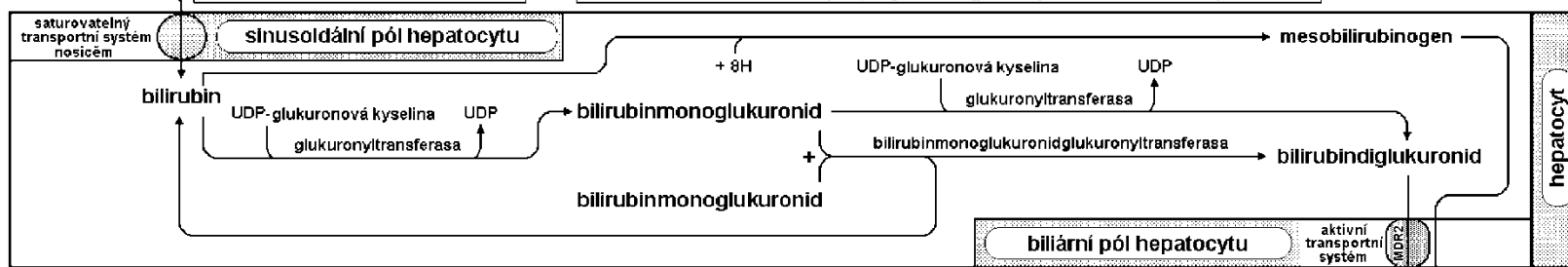
Zvýšená tvorba bilirubinu u hemolytických anemií



enterohepatální cyklus urobilinogenů a urobilinů

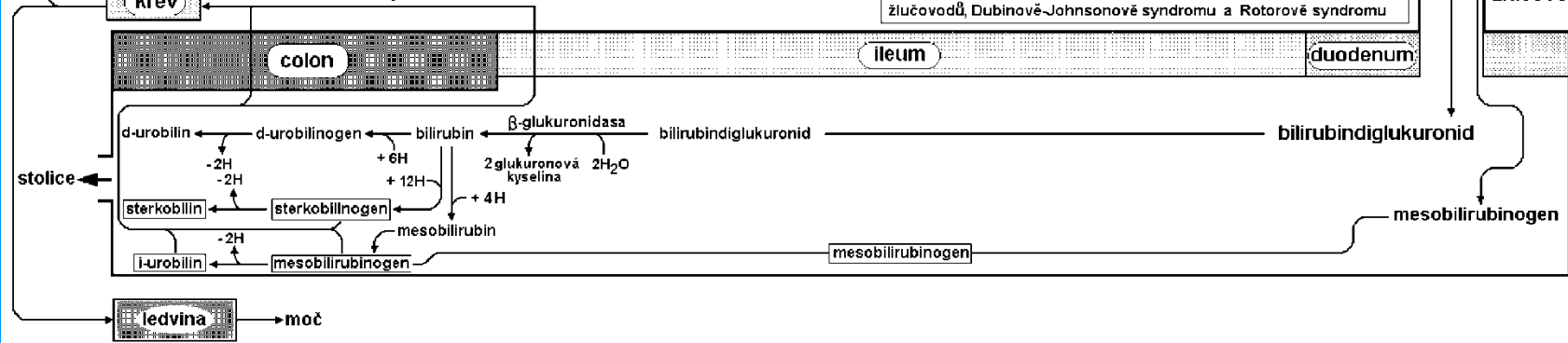
Hepatocyty u Gilbertova syndromu mají sníženou schopnost přijímat bilirubin

Snížená konjugace bilirubinu s glukuronovou kyselinou se vyskytuje u novorozenecké žloutenky, toxického poškození a vřevých jater, Criglerova-Najjarova syndromu, a Gilbertova syndromu



velmi malá frakce je reabsorbována

Snížená sekrece konjugovaného bilirubinu se vyskytuje při obstrukci žlučových, Dubinově-Johnsonově syndromu a Rotorově syndromu



Faktory ovlivňující koncentraci neesterifikovaného bilirubinu v séru

Vzestup	Pokles*
Hladovění [◇] Fyzická aktivita Těhotenství Estrogeny, orální kontraceptiva Alkoholické nápoje Sepse	Ultrafialové záření Kortisol Sulfonamidy Fenobarbital

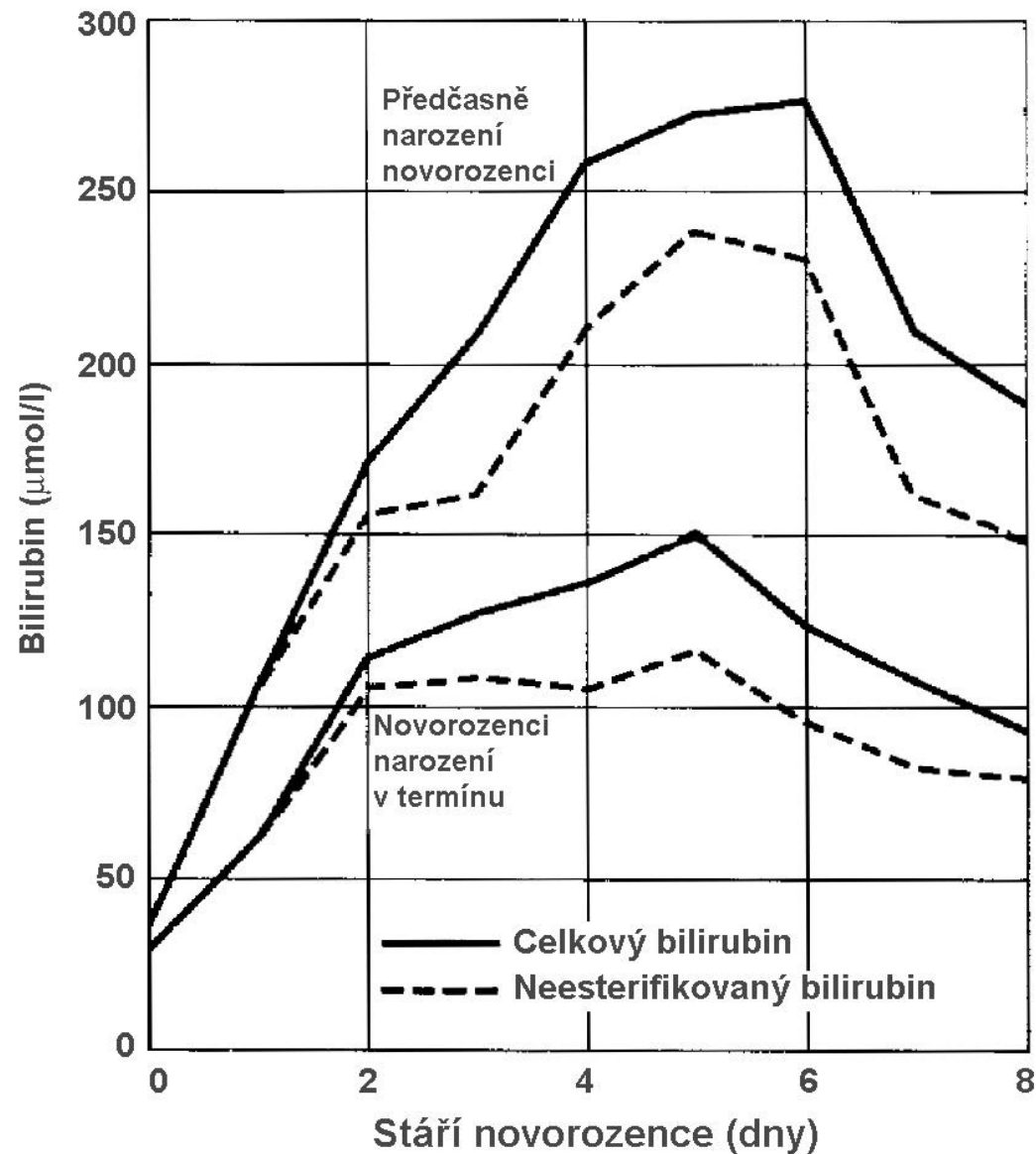
[◇] Zejména u Gilbertova syndromu

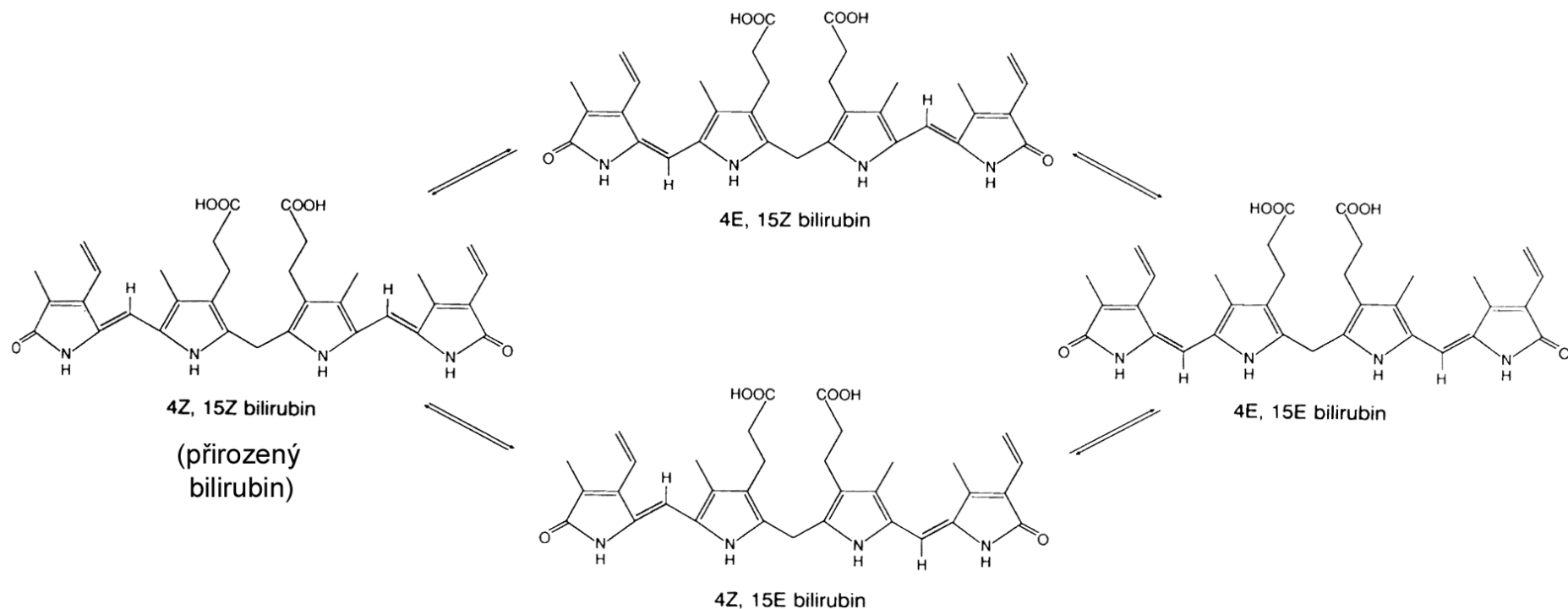
*Bud' z důvodu migrace bilirubinu do tkání (čímž vzniká riziko jadrového ikteru u novorozence, např. po podání sulfonamidů) nebo z důvodu zvýšení metabolismu (esterifikace) bilirubinu v játrech (např. po podání fenobarbitalu, který indukuje tvorbu UGT1A1).

Interpretace hodnot neesterifikovaného (nepřímého) bilirubinu v séru

Koncentrace neesterifikovaného bilirubinu v séru $\mu\text{mol/l}$	Rychlost produkce bilirubinu	Odklizení bilirubinu játry
< 17	obvykle normální	obvykle normální
17 – 60	zvýšená nebo normální	normální nebo snižené
> 60	zvýšená nebo normální	obvykle snižené

Fyziologická žloutenka novorozenců:
celkový bilirubin a neesterifikovaný bilirubin v séru
u 10 novorozenců narozených v termínu a
u 23 novorozenců narozených v předtermínu.





Fotoizomery bilirubinu. Přítomnost dvou methenových můstků obsahujících dvojnou vazbu je příčinou vzniku konfiguračních (geometrických) izomerů bilirubinu. Každá dvojná vazba může existovat v Z nebo E konfiguraci. Přirozeně se vyskytující, nejvíce stabilní a ve vodě nerozpustná forma bilirubinu je Z,Z izomer. Tento izomer podléhá fotoizomerizaci na konfigurační izomery (Z,E; E,Z a E,E), které jsou mnohem polárnější v důsledku nemožnosti tvorby intramolekulárních vodíkových vazeb a jsou vylučovány z jater bez glukuronidace. Určitá část fotoizomerů bilirubinu je také vyloučena do moče.

Laboratorní výsledky u zdravých jedinců a u pacientů se třemi různými příčinami žloutenky

Stav	Bilirubin v séru	Urobilinogen v moči	Bilirubin v moči	Urobilinogen ve stolici
Zdraví	3 - 20 $\mu\text{mol/l}$ (z tohoto celkového* bilirubinu je asi 95% tvořeno bilirubinem nekonjugovaným)	0 - 4 mg/24 h	Nepřítomen	40 - 280 mg/24 h
Hemolytická anemie	Zvýšen nekonjugovaný**	Zvýšen	Nepřítomen	Zvýšen
Obstrukce žlučových cest	Zvýšen konjugovaný***	Nepřítomen	Přítomen	Stopy nebo absence
Akutní virová hepatitida	Zvýšen konjugovaný i nekonjugovaný	Zvýšen v preikterické fázi. Snížen nebo nepřítomen v ikterické fázi (nastala-li mikroobstrukce žlučových kanálků).	Přítomen (nastala-li mikroobstrukce žlučových kanálků).	Snížen nebo stopy

*Celkový bilirubin je bilirubin nekonjugovaný a konjugovaný dohromady.

**Nekonjugovaný bilirubin je bilirubin neesterifikovaný (tj. nepřímý).

***Konjugovaný bilirubin je bilirubin esterifikovaný (tj. přímý).

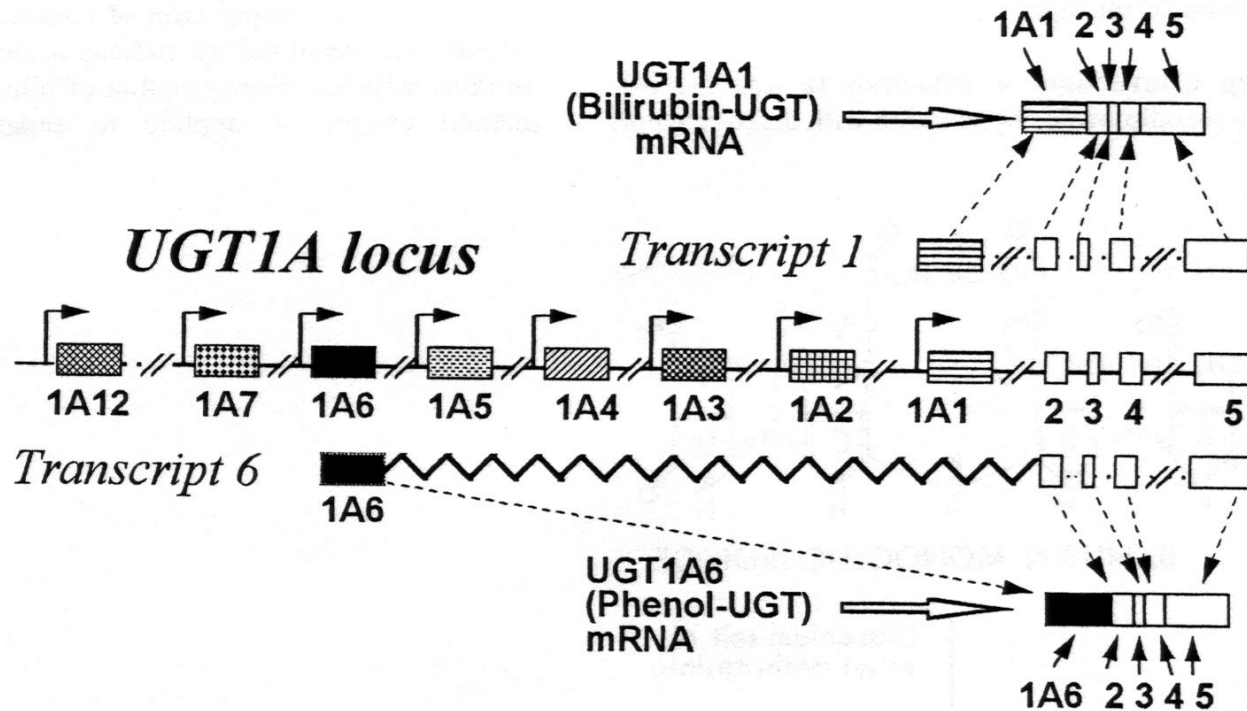
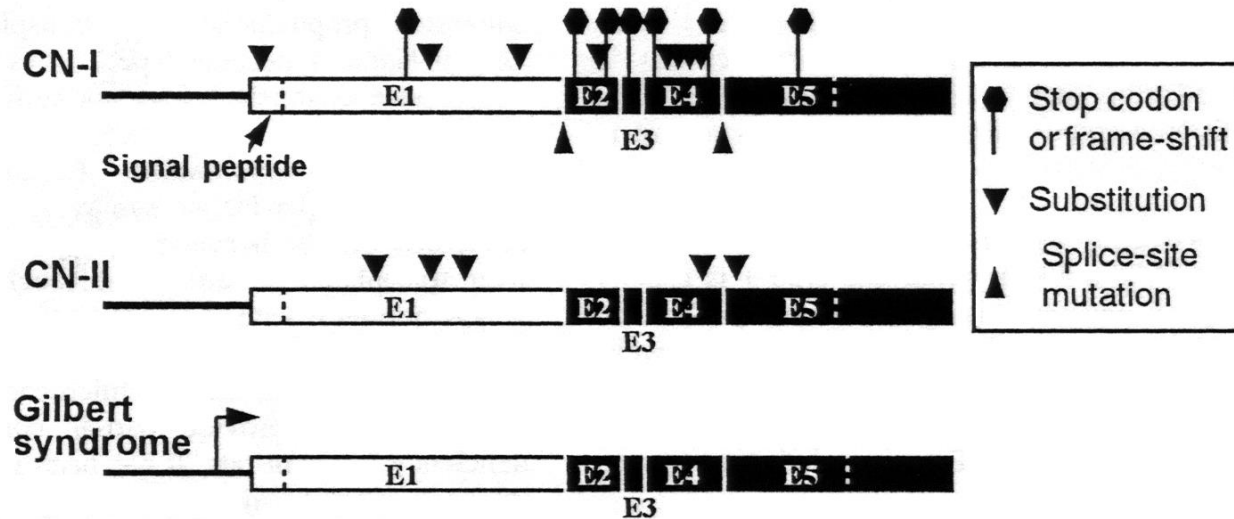


Fig. 125-10 Schematic representation of the human *UGT1A* locus, located at 2q37. This locus contains multiple genes that express bilirubin-UGT and several other UGT isoforms. Exons 2, 3, 4, and 5, located at the 3' end of *UGT1A*, encode the identical C-terminal domains of all UGT isoforms expressed from this locus. Upstream to these common region exons are a series of unique exons (exons 1A1 through 1A12), each of which encodes the variable N-terminal domain of a different UGT isoform expressed from this locus. Each unique region exon is preceded by a separate promoter region (shown by arrows), permitting independent regulation of gene expression. Transcription can start from any of the promoters, producing transcripts of varying lengths. The unique exon located at the 5' end of the transcript is spliced to the 3' end of exon 2, and other unique region exons present in the transcript are spliced out.

Thus, based on differential promoter usage, several mRNAs, each encoding a different member of the UGT1A subfamily, are generated. Genes belonging to this locus are named according to the unique exon used in the expressed mRNA. Thus, when the transcription starts 5' to exon 1A1 (transcript 1 in the figure), the mRNA encoding bilirubin-UGT is generated. This gene, which consists of exon 1A1 plus the common region exons 2 to 5, is termed *UGT1A1*, and the expressed enzyme is termed UGT1A1. If, on the other hand, the transcription starts 5' to exon 1A6 (Transcript 6 in the figure), an mRNA consisting of exon 1A6 plus exons 2 to 5 is generated. This mRNA encodes a UGT isoform that accepts simple phenolic substrates, but not bilirubin. According to the current system of terminology, this gene is named *UGT1A6*, and the expressed isoform is termed UGT1A6.



Gilbert syndrome: A(TA)⁷ TAA

Normal: A(TA)⁶ TAA

Fig. 125-16 Genetic lesions causing Crigler-Najjar syndrome type I, Crigler-Najjar syndrome type II, and Gilbert syndrome. Crigler-Najjar syndrome type I is produced by mutations, deletions, or insertions within the five exons that constitute the *UGT1A1* mRNA. These genetic lesions may cause premature stop codons or substitution of a single amino acid. In two cases, there were mutations in the splice donor sequences on intron 1 and splice acceptor region of intron 4, respectively, resulting in the utilization of cryptic splice sites within exons, with consequent deletion of a segment of an exon from the

mRNA. Crigler-Najjar syndrome type II is also caused by genetic lesions within the coding region of *UGT1A1*. In these cases, however, the mutations result in single amino acid substitutions that reduce the catalytic activity of the enzyme, but does not abolish it. In contrast to the two types of Crigler-Najjar syndrome, Gilbert syndrome is associated with a variant TATAA box, which contains two extra nucleotides, TA. This results in reduced expression of structurally normal *UGT1A1*.

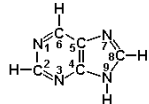
Hlavní diferenciální charakteristiky Criglerova-Najjarova syndromu typu I a II a Gilbertova syndromu

Vlastnost	Criglerův-Najjarův syndrom		Gilbertův syndrom
	Typ I	Typ II	
Celkový sérový bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	310-755 (obvykle >345)	100-430 (obvykle ≤ 345)	typicky $\leq 70 \mu\text{mol/l}$ v nepřítomnosti hladovění nebo hemolýzy
Rutiní jaterní testy	normální	normální	normální
Odpověď na fenobarbital	žádná	pokles bilirubinu o $> 25\%$	pokles bilirubinu k normálním hodnotám
Jádrový ikterus	obvyklý	vzácný	nepřítomen
Histologie jater	normální	normální	obvykle normální; u některých pacientů zvýšení lipofuscinu
Charakteristiky žluči			
barva:	světlá nebo bezbarvá	pigmentovaná	normální tmavá barva
frakce bilirubinu:	$>90\%$ nekonjugovaný	největší frakce (průměr=57%) monokonjugáty bilirubinu	hlavně dikonjugáty bilirubinu, avšak monokonjugáty zvýšeny (průměr=23%)
Aktivita bilirubin-UDP-glukuronyltransferasy	typicky nepřítomná, stopy u některých pacientů	výrazně snižená: na 0 až 10% normálních hodnot	snížena: typicky na 10 - 33% normálních hodnot
Dědičnost (u všech syndromů autosomální)	recesivní	predominantně recesivní	promotorové mutace: recesivní substituční mutace: 7 z 8 dominantní, 1 údajně recesivní

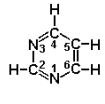
**Metabolismus
purinových a pyrimidinových
nukleotidů:
biosyntéza a degradace**

Purinové a pyrimidinové báze, nukleosidy a nukleotidy

Číslování atomů jádra purinu a pyrimidinu



purin

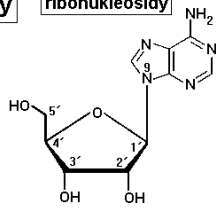


pyrimidin

Purinové a pyrimidinové báze a jejich deriváty

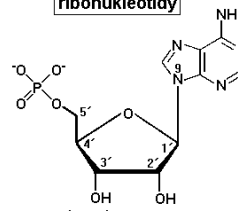
vzorec báze X = H dX = H	název báze	nukleosid X = D-ribóza nebo 2'-deoxy-D-ribóza dX = 2'-deoxy-D-ribóza	nukleotid X = D-ribóza-5'-fosfát nebo 2'-deoxy-D-ribóza-5'-fosfát dX = 2'-deoxy-D-ribóza-5'-fosfát
	adenin A	adenosin 2'-deoxyadenosin A	adenosinmonofosfát AMP 2'-deoxyadenosinmonofosfát dAMP
	guanin G	guanosin 2'-deoxyguanosin G	guanosinmonofosfát GMP 2'-deoxyguanosinmonofosfát dGMP
	cytosin C	cytidin 2'-deoxycytidin C	cytidinmonofosfát CMP 2'-deoxycytidinmonofosfát dCMP
	uracil U	uridin (2'-deoxyuridin) U	uridinmonofosfát UMP (2'-deoxyuridinmonofosfát) (dUMP)
	thymin T	thymidin T	thymidinmonofosfát TMP

ribonukleosidy



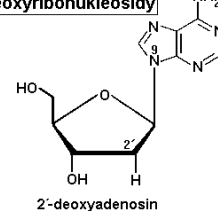
adenosin

ribonukleotidy



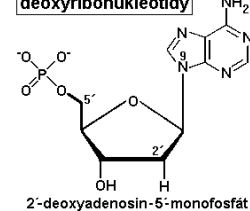
adenosin-5'-monofosfát
(kyselina adenyllová)

deoxyribonukleosidy

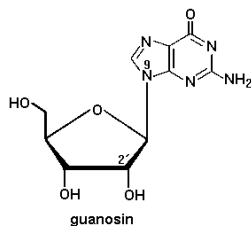


2'-deoxyadenosin

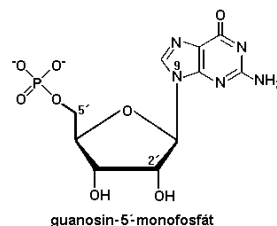
deoxyribonukleotidy



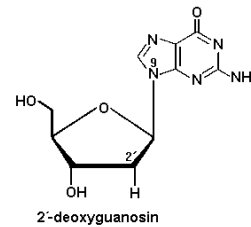
2'-deoxyadenosin-5'-monofosfát
(kyselina deoxyadenyllová)



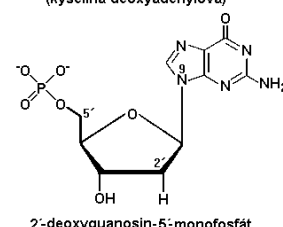
guanosin



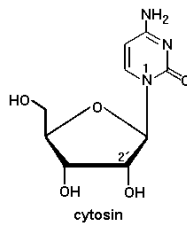
guanosin-5'-monofosfát
(kyselina guanlylová)



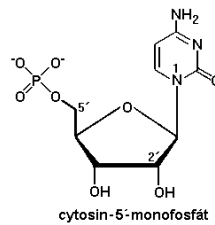
2'-deoxyguanosin



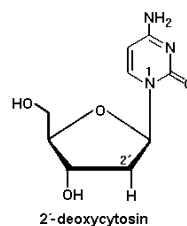
2'-deoxyguanosin-5'-monofosfát
(kyselina deoxyguanlylová)



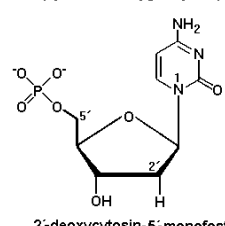
cytosin



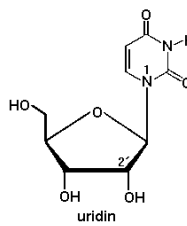
cytosin-5'-monofosfát
(kyselina cytidylová)



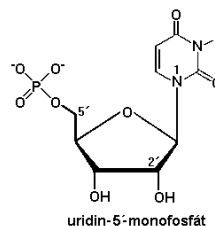
2'-deoxycytosin



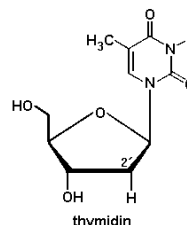
2'-deoxycytosin-5'-monofosfát
(kyselina deoxycytidylová)



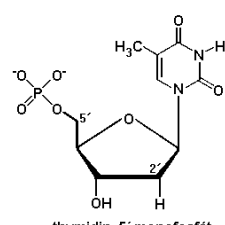
uridin



uridin-5'-monofosfát
(kyselina uridylová)

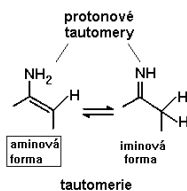


thymidin

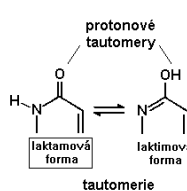


thymidin-5'-monofosfát
(kyselina thymidylová)

Tautomerie funkčních skupin purinů a pyrimidinů

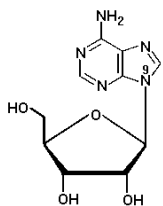


tautomerie amin-imin

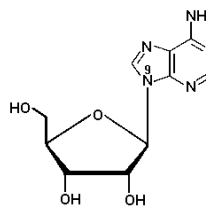


tautomerie keto-enol

Nukleotidy se mohou vyskytovat jako stabilní syn a anti konformery β-N-glykosidové vazby

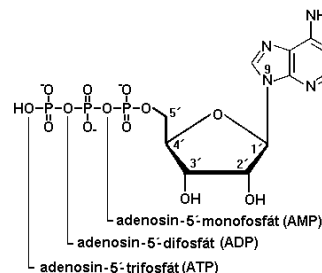


syn-konformer
adenosinu



anti-konformer
adenosinu

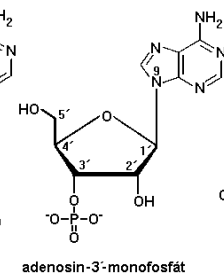
Nukleotidy jsou fosforylované nukleosidy



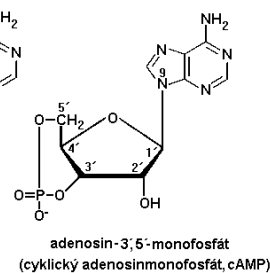
adenosin-5'-monofosfát (AMP)

adenosin-5'-difosfát (ADP)

adenosin-5'-trifosfát (ATP)



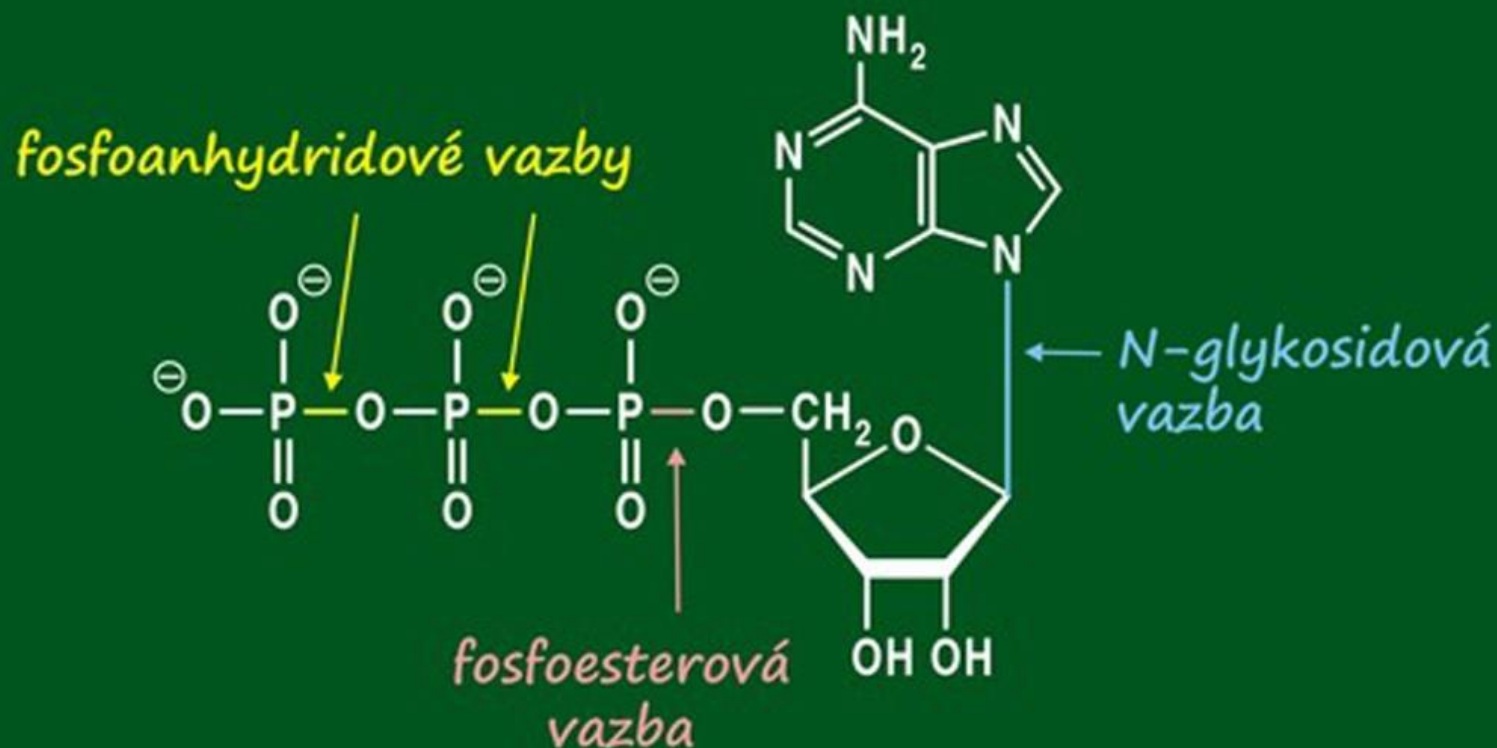
adenosin-3'-monofosfát



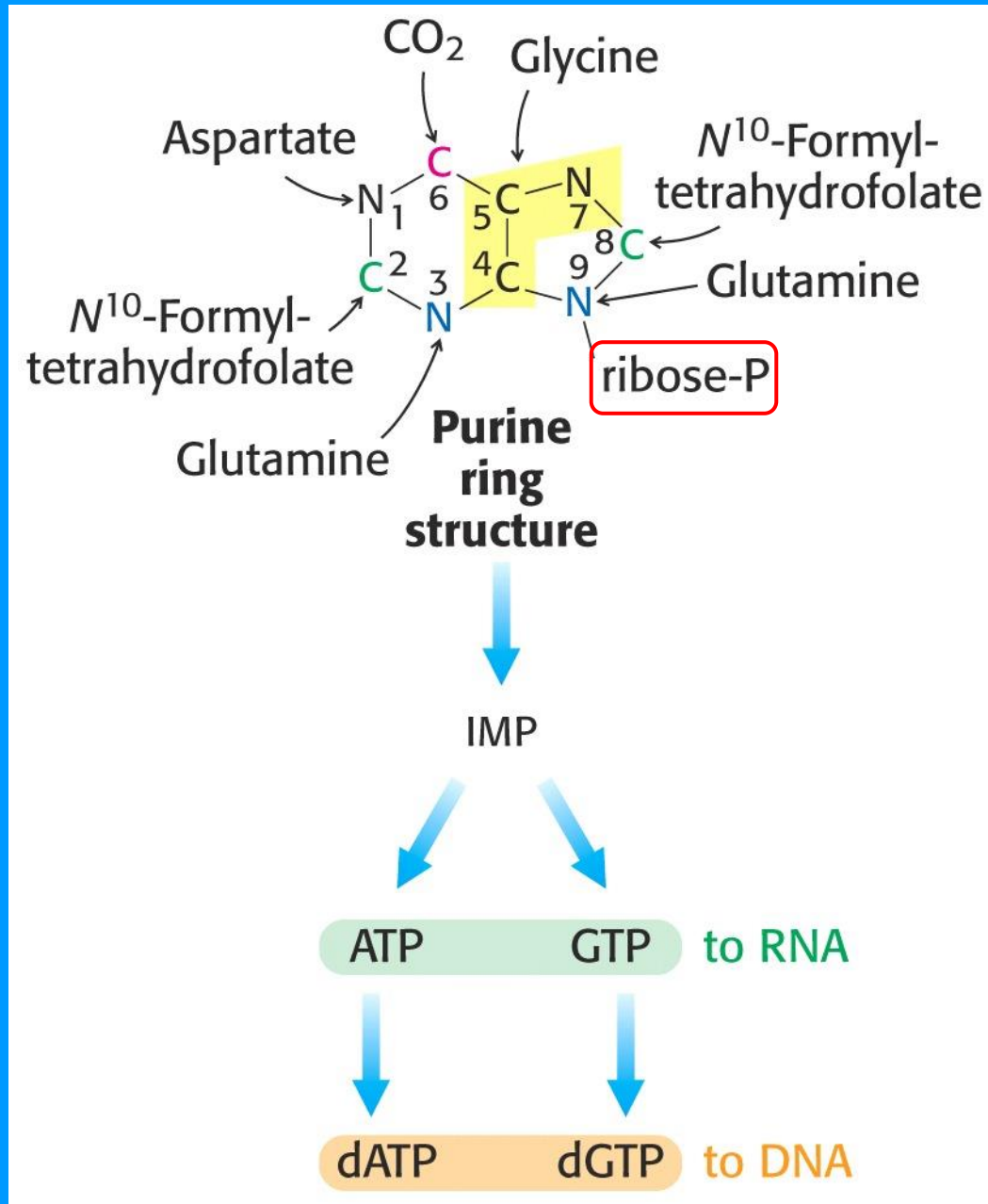
adenosin-3',5'-monofosfát
(cyklický adenosinmonofosfát, cAMP)

Intramolekulární vazby mezi složkami nukleotidů, např. ATP

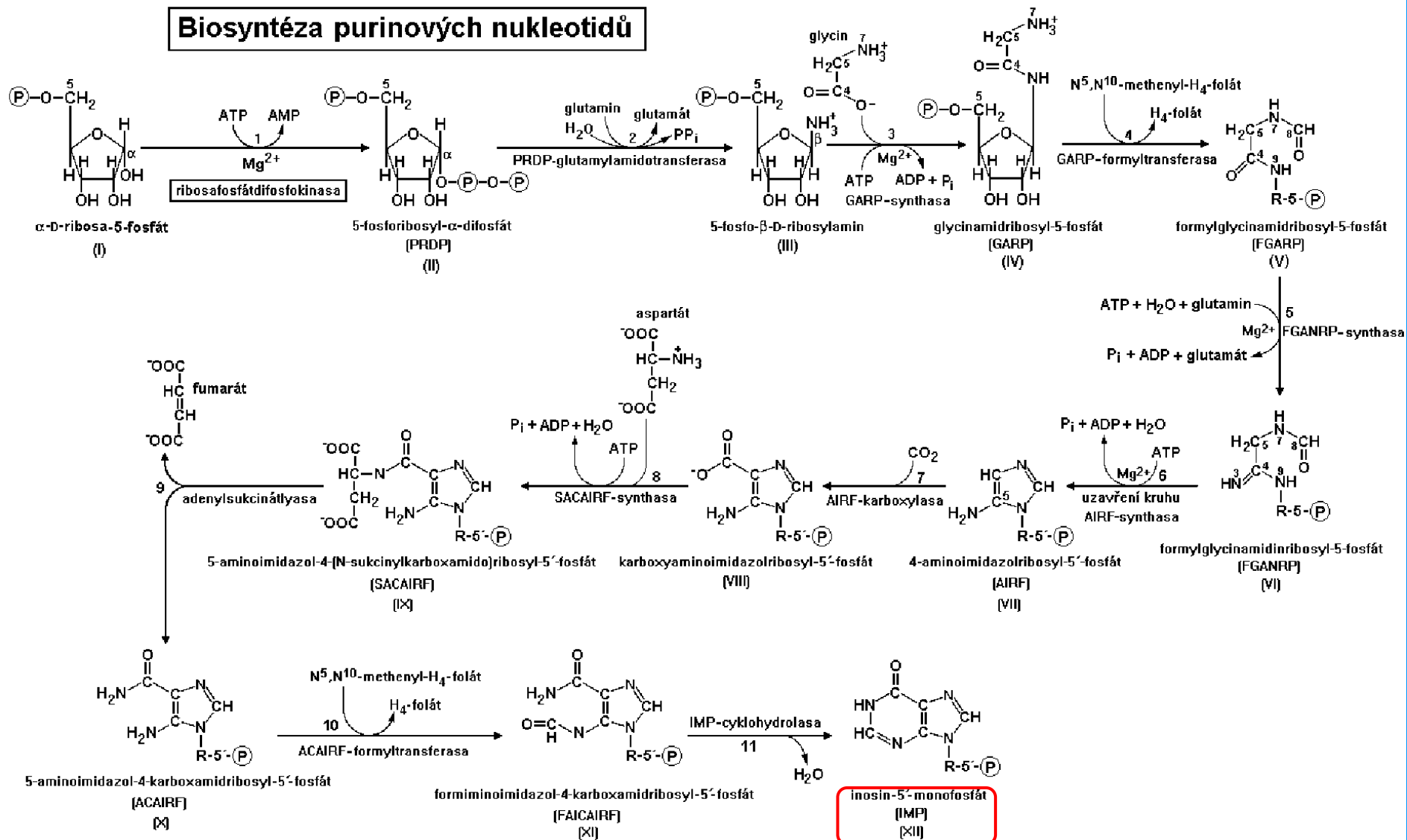
Štěpení anhydridové vazby za standardních podmínek poskytuje energii při pH 7 mezi 30 až 35 kJ/mol ATP. Štěpení esterové vazby mezi ribózou a fosfátem poskytuje jen přibližně 9 kJ/mol ATP.



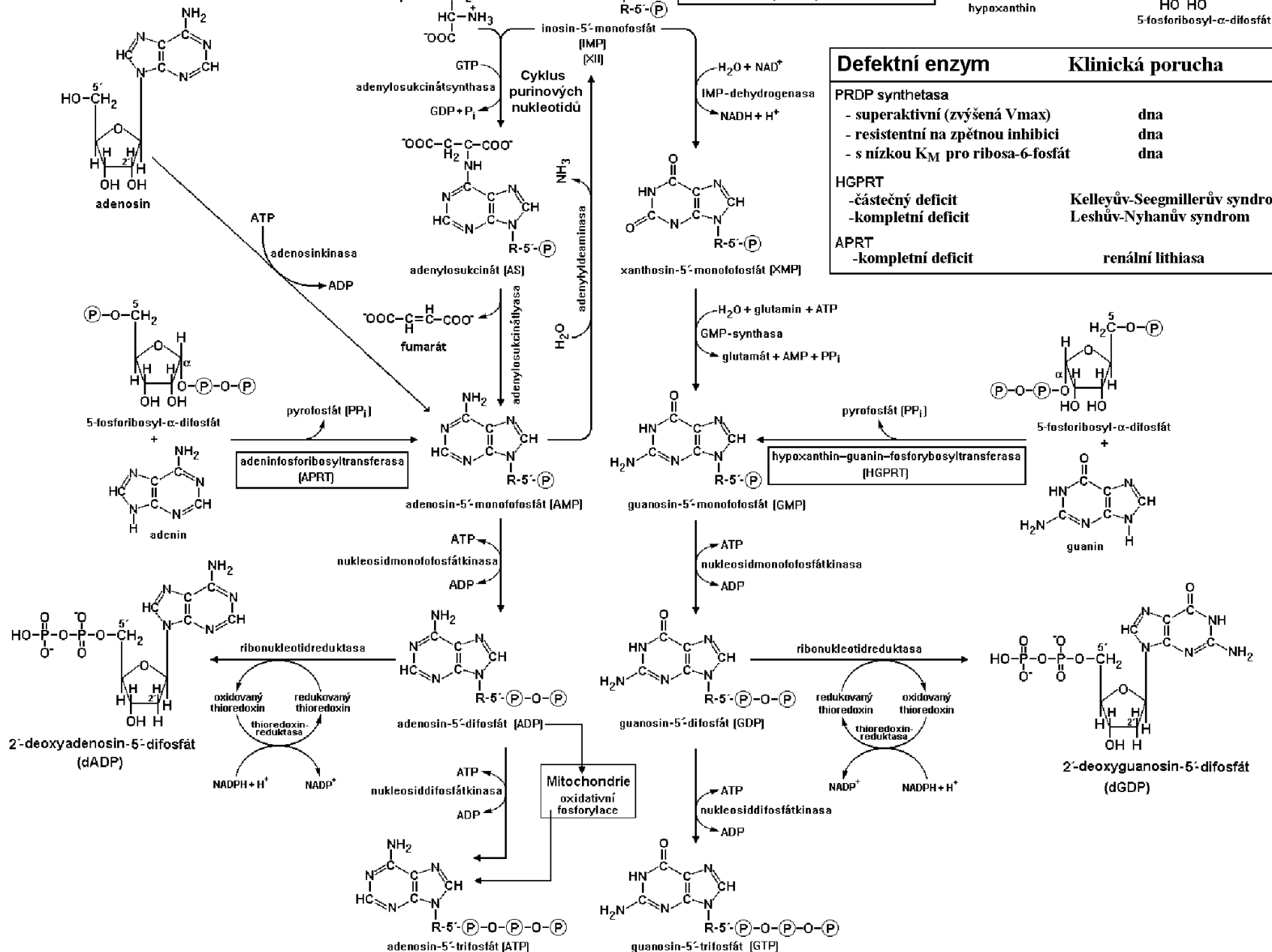
Biosyntéza struktury purinu postupnou výstavbou na PRPP



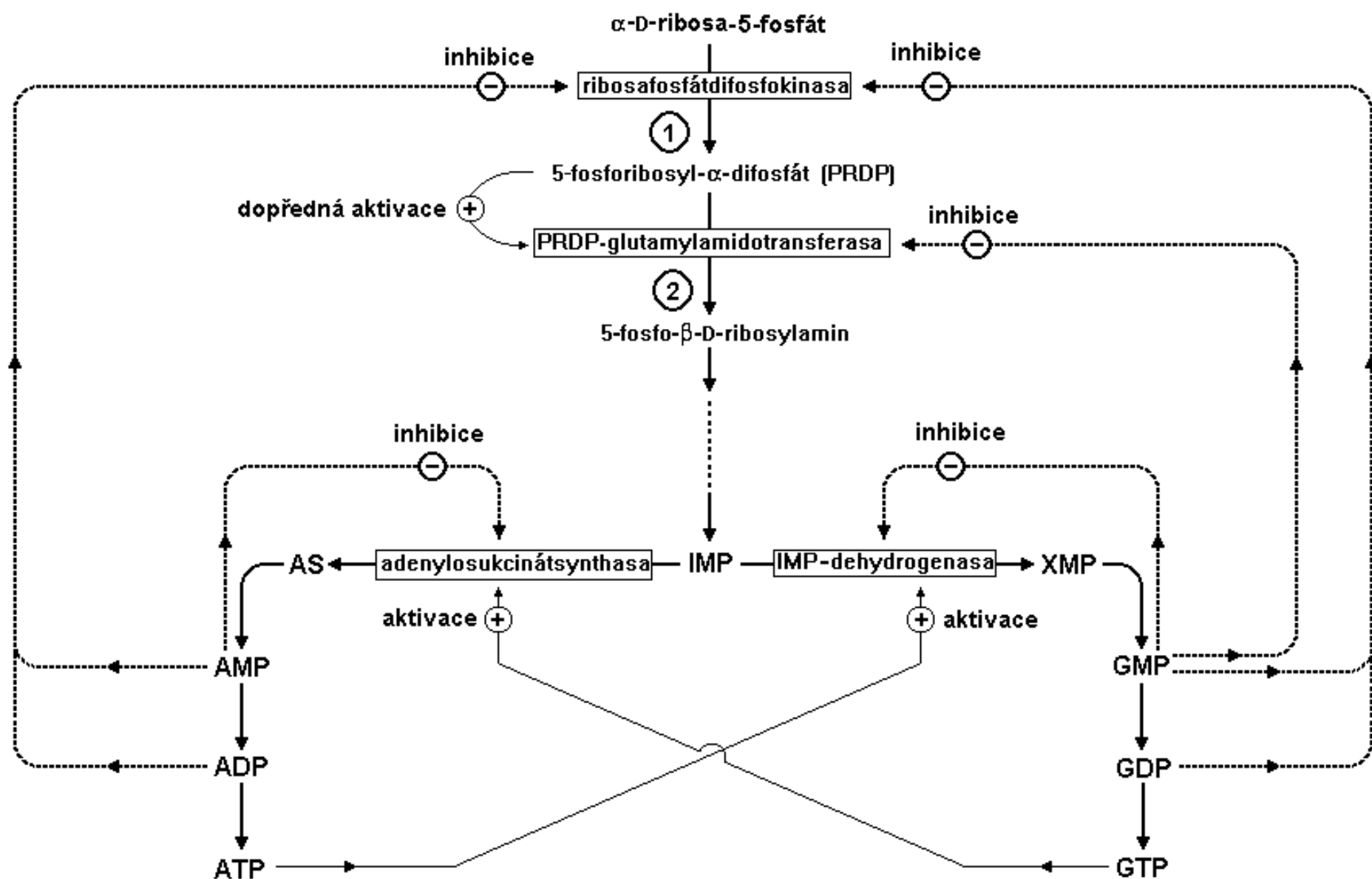
Biosyntéza purinových nukleotidů



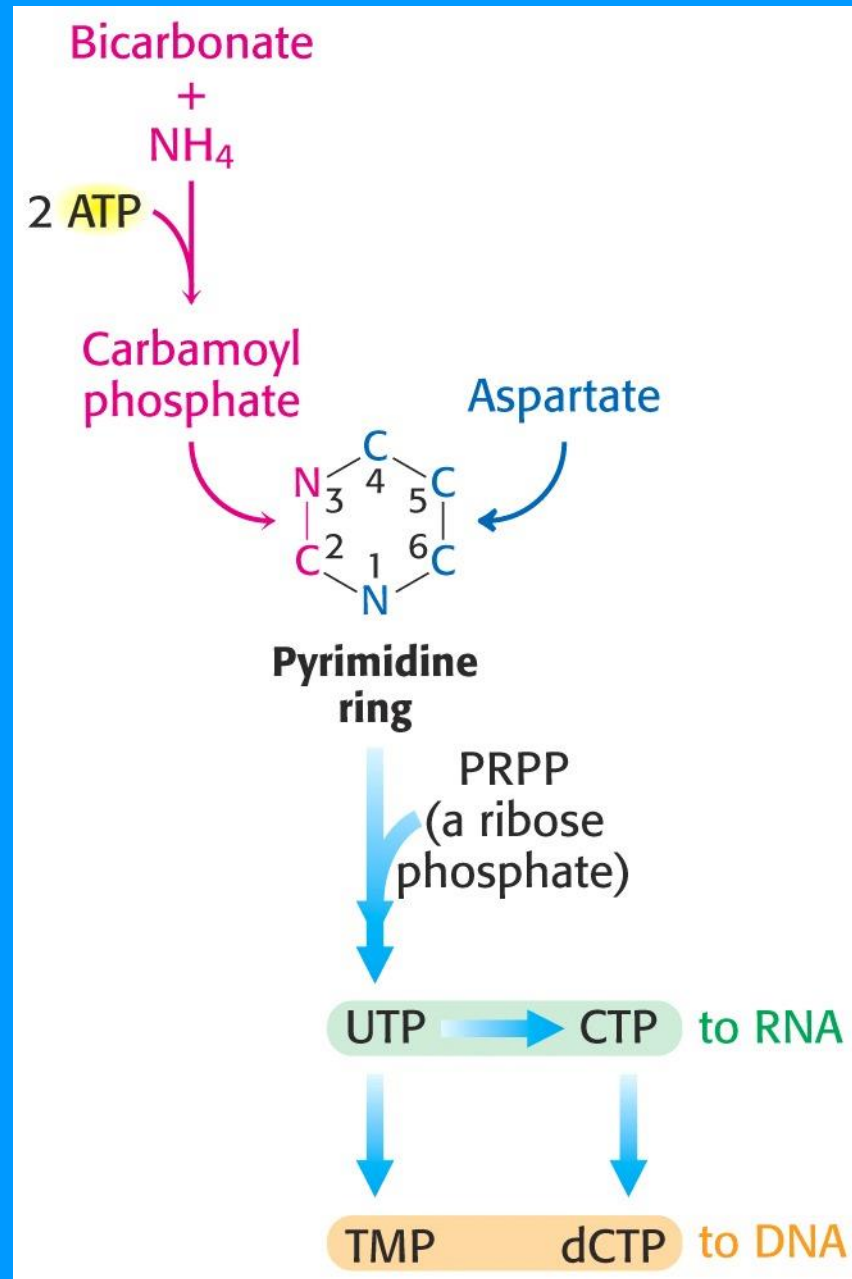
Biosyntéza purinových nukleotidů

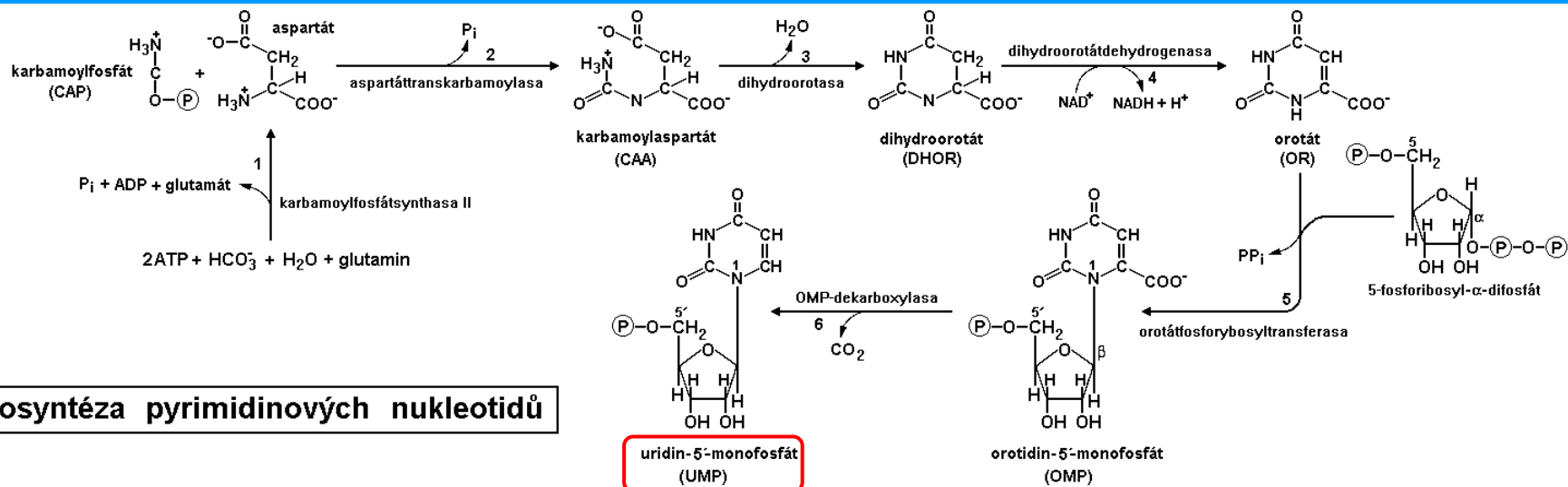


Schema regulace biosyntézy purinových ribonukleotidů



Biosyntéza struktury pyrimidinu nezávisle na PRPP





Biosyntéza pyrimidinových nukleotidů

uridin-5'-monofosfát (UMP)

orotidin-5'-monofosfát (OMP)

cytidin-5'-trifosfát (CTP)

uridin-5'-trifosfát (UTP)

uridin-5'-difosfát (UDP)

2'-deoxyuridin-5'-difosfát (dUDP)

2'-deoxyuridin-5'-trifosfát (dUTP)

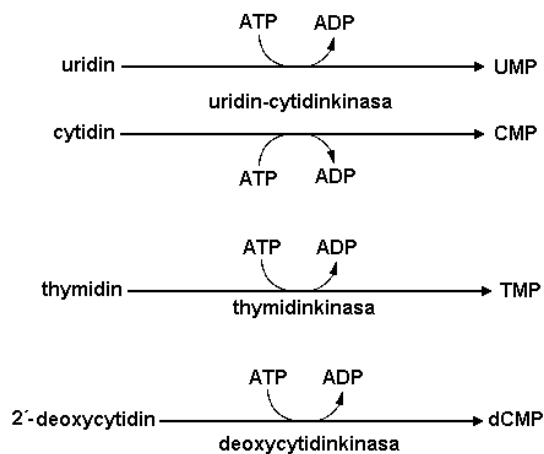
cytidin-5'-difosfát (CDP)

2'-deoxycytidin-5'-difosfát (dCDP)

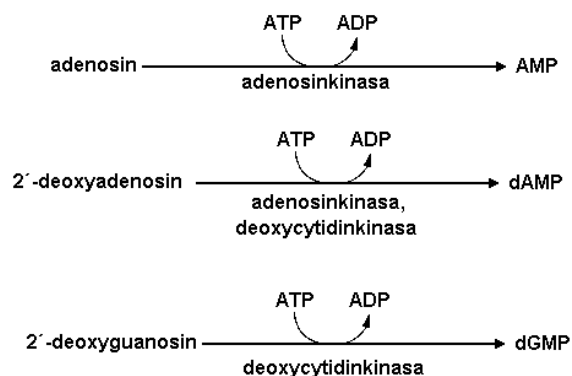
thymidin-5'-monofosfát (TMP)

2'-deoxyuridin-5'-monofosfát (dUMP)

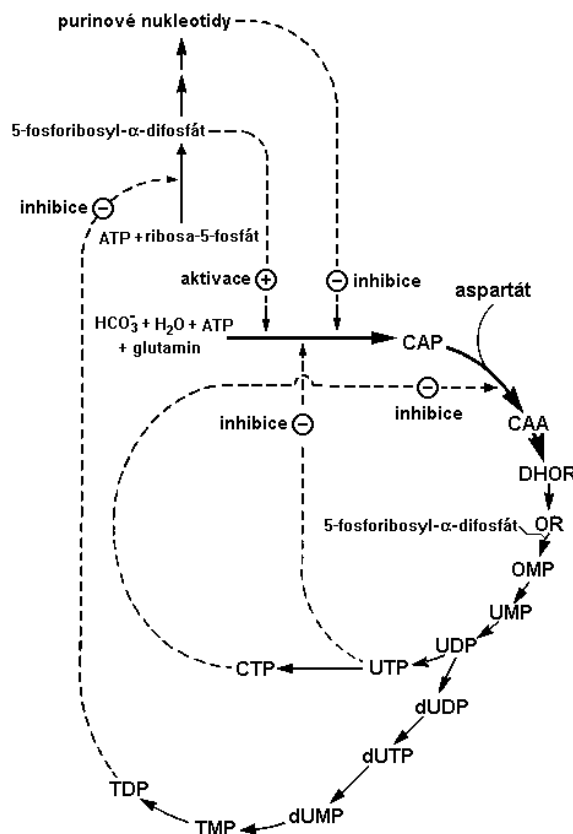
Reutilizace pyrimidinových nukleotidů



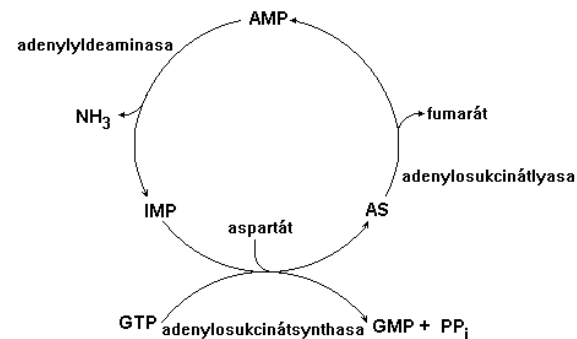
Reutilizace purinových nukleotidů



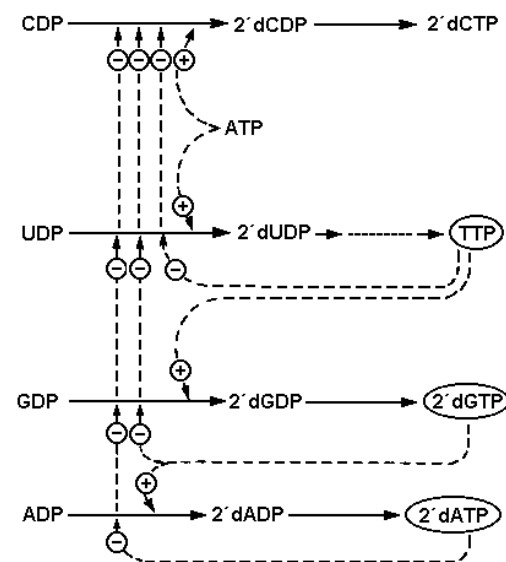
Regulace biosyntézy pyrimidinových nukleotidů



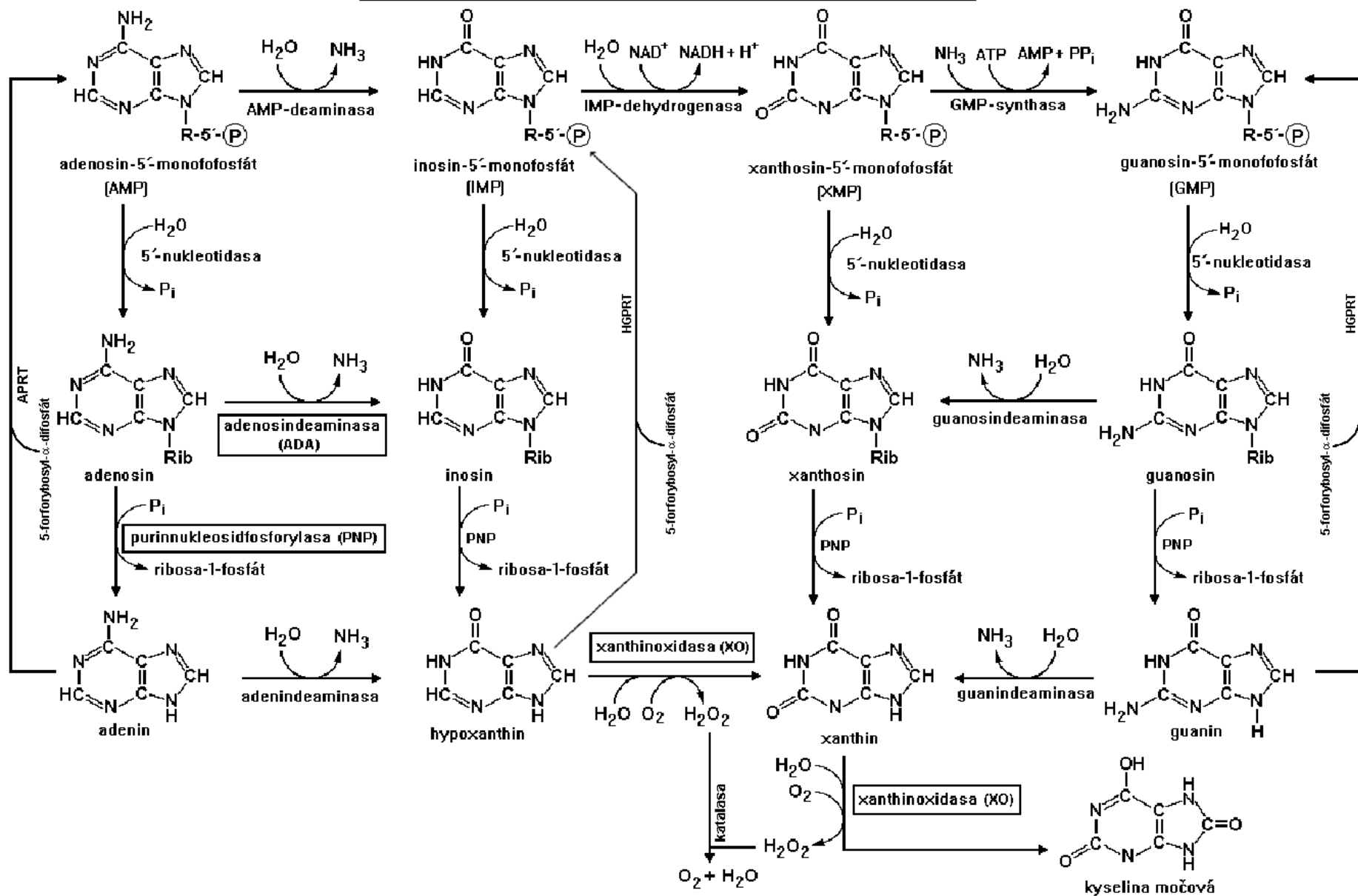
Cyklus purinových nukleotidů



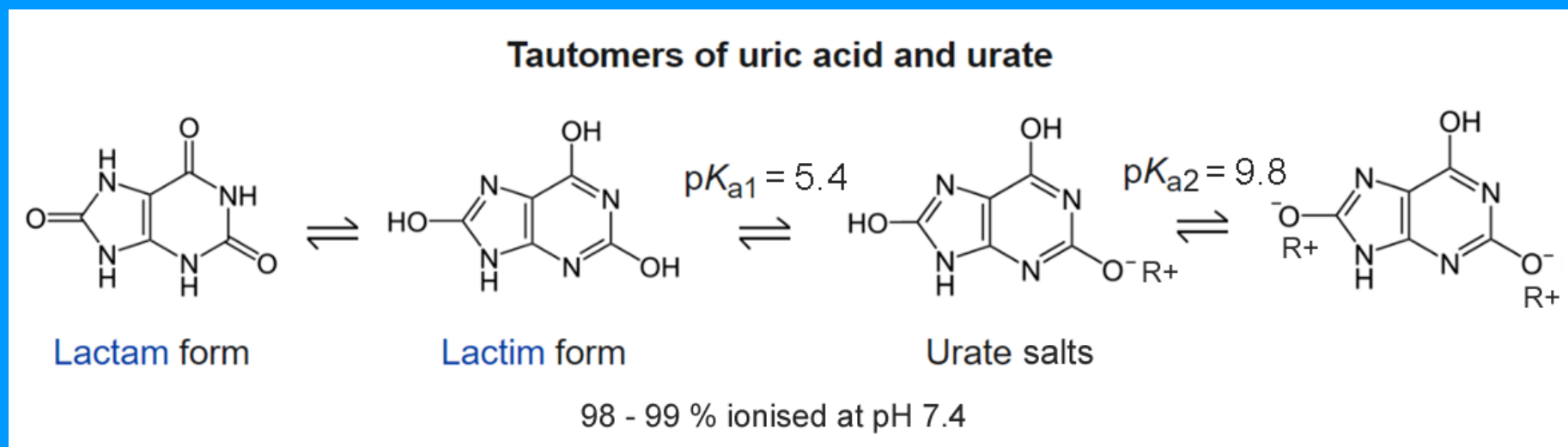
Regulační síť biosyntézy deoxyribonukleotidů



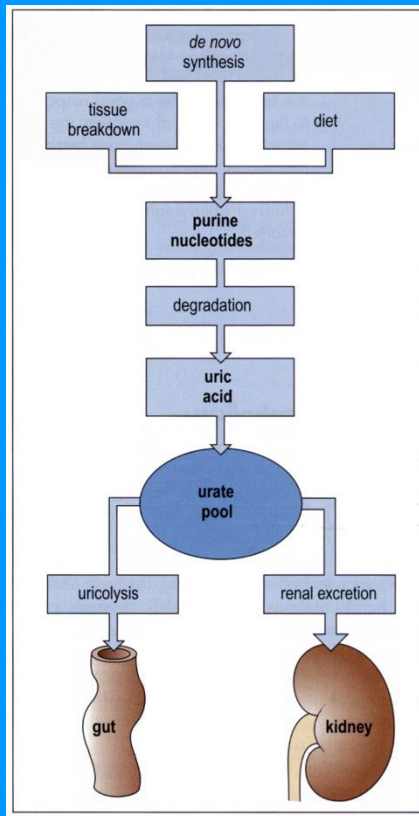
Katabolismus purinových nukleotidů



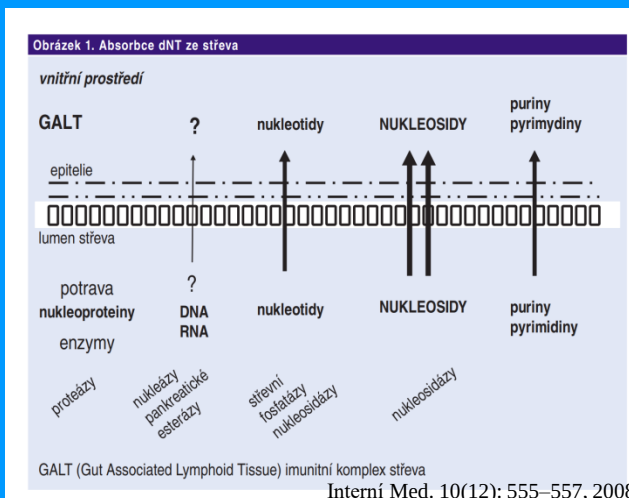
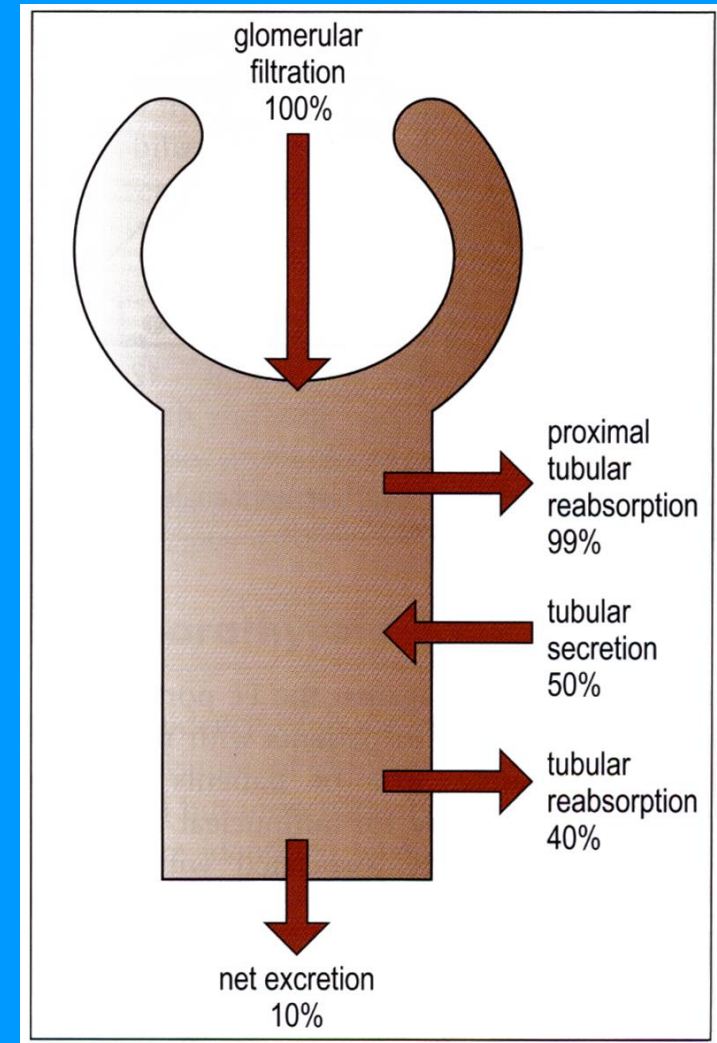
Tautomerie a disociace kyseliny močové

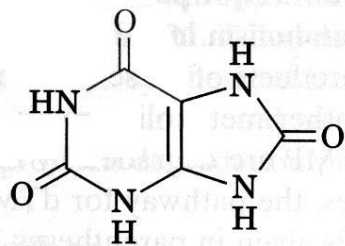


Původ purinových nukleotidů



Zpracování kyseliny močové ledvinami



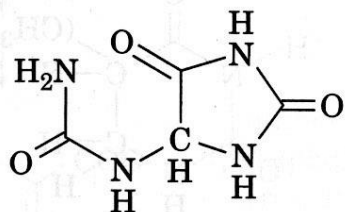
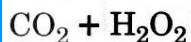
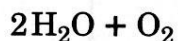


Uric acid

Excreted by

Primates
Birds
Reptiles
Insects

urate oxidase (uricase)

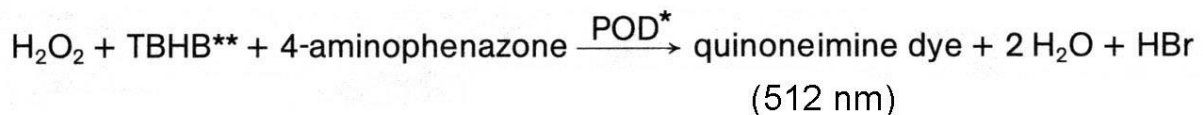
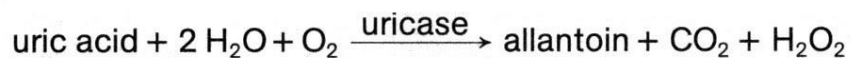


Allantoin

Other mammals

Uric acid determination

Test principle



*POD = peroxidase

** TBHB = 2,4,6,-tribromo-3-hydroxybenzoid acid

Normal values of uricemia

(i.e. the concentration of uric acid and urates in the venous blood serum)

Childrens of age between 0 month - 15 years	120 - 360 $\mu\text{mol/l}$
Men, since 15 years of age	200 - 420 $\mu\text{mol/l}$
Women, since 15 years of age	140 - 340 $\mu\text{mol/l}$

Normal values of uricuria

(i.e. the daily excretion of uric acid and urates in the urine)

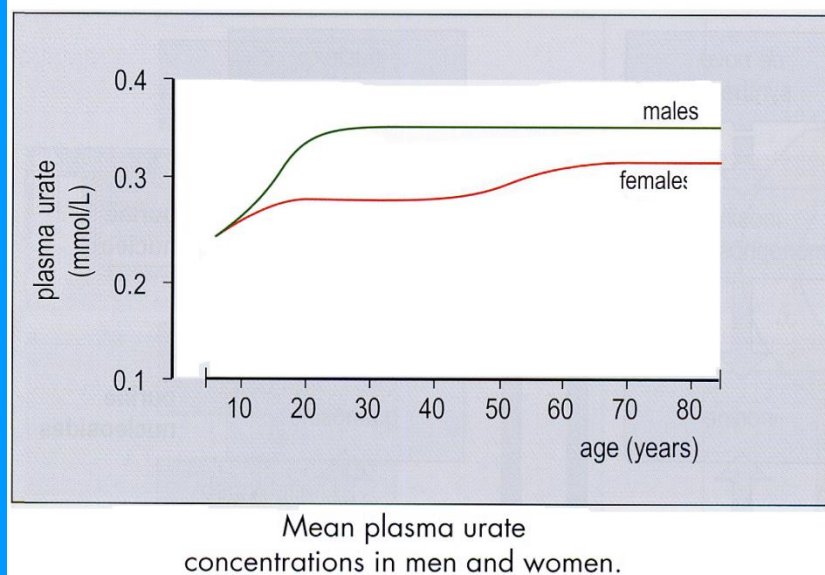
1.5 - 4.5 mmol/24 hours

Classification of patients with hyperuricemia.

- I. Normal excretion of urate; renal disorder responsible for elevated serum urate.
 - II. Excessive excretion of urate because of overproduction.
 - A. Secondary to other disease, eg, cancer, psoriasis.
 - B. Known enzyme defects responsible for overproduction.
 1. PRPP synthetase abnormalities.
 2. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiencies.
 3. Glucose-6-phosphatase deficiencies.
 - C. Unrecognized defects.
-



Sodium urate crystals in urine



**Plasma urate
(mmol/L)**

**Risk of developing
gout (%)**

<0.41

1

0.42–0.47

1

0.48–0.53

4

>0.54

50

Fig. 15.10 Risk of developing gout in relation to plasma urate concentration. The figures are the incidences per year per 1000 men. A similar trend is apparent in women but few women have plasma urate concentrations >0.48 mmol/L.

Causes of hyperuricaemia

Increased urate formation

Primary

increased purine synthesis:
idiopathic
inherited
metabolic disease

Secondary

excessive dietary purine intake
disordered ATP metabolism:
alcohol
tissue hypoxia
increased nucleic acid turnover:
malignant disease
psoriasis
cytotoxic drugs

Decreased renal urate excretion

Primary

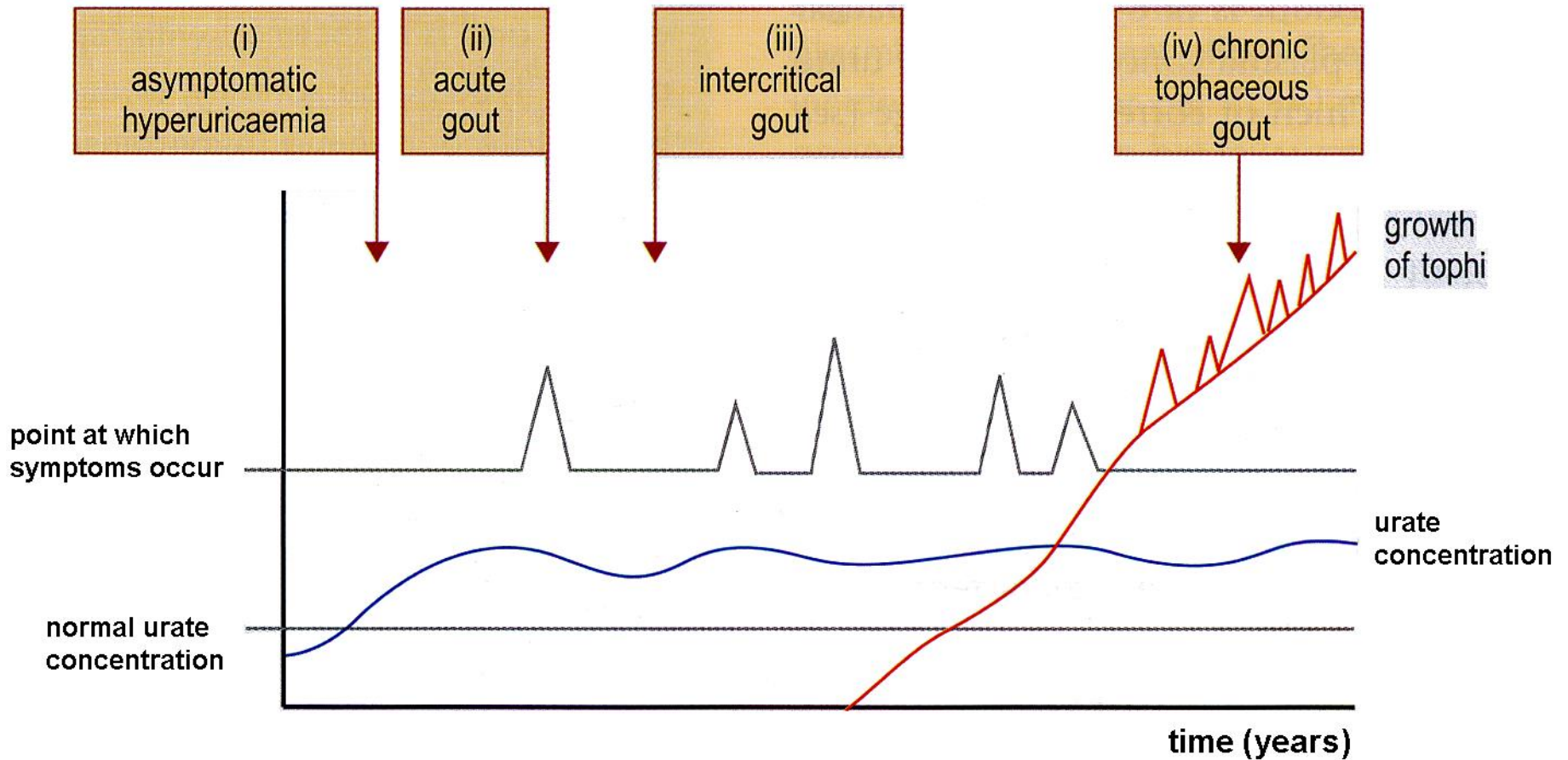
idiopathic

Secondary

chronic renal disease
increased renal reabsorption/
decreased secretion:
thiazide diuretics
salicylates (low doses)
organic acids (e.g. lactic acid, hence alcohol)
lead

Fig. 15.9 Causes of increased formation of uric acid and reduced uric acid excretion by the kidneys. Note that salicylates reduce uric acid excretion at low doses only; at high doses (>4 g/24 h) aspirin is uricosuric as it blocks the tubular reabsorption of uric acid.

The natural history of gout.

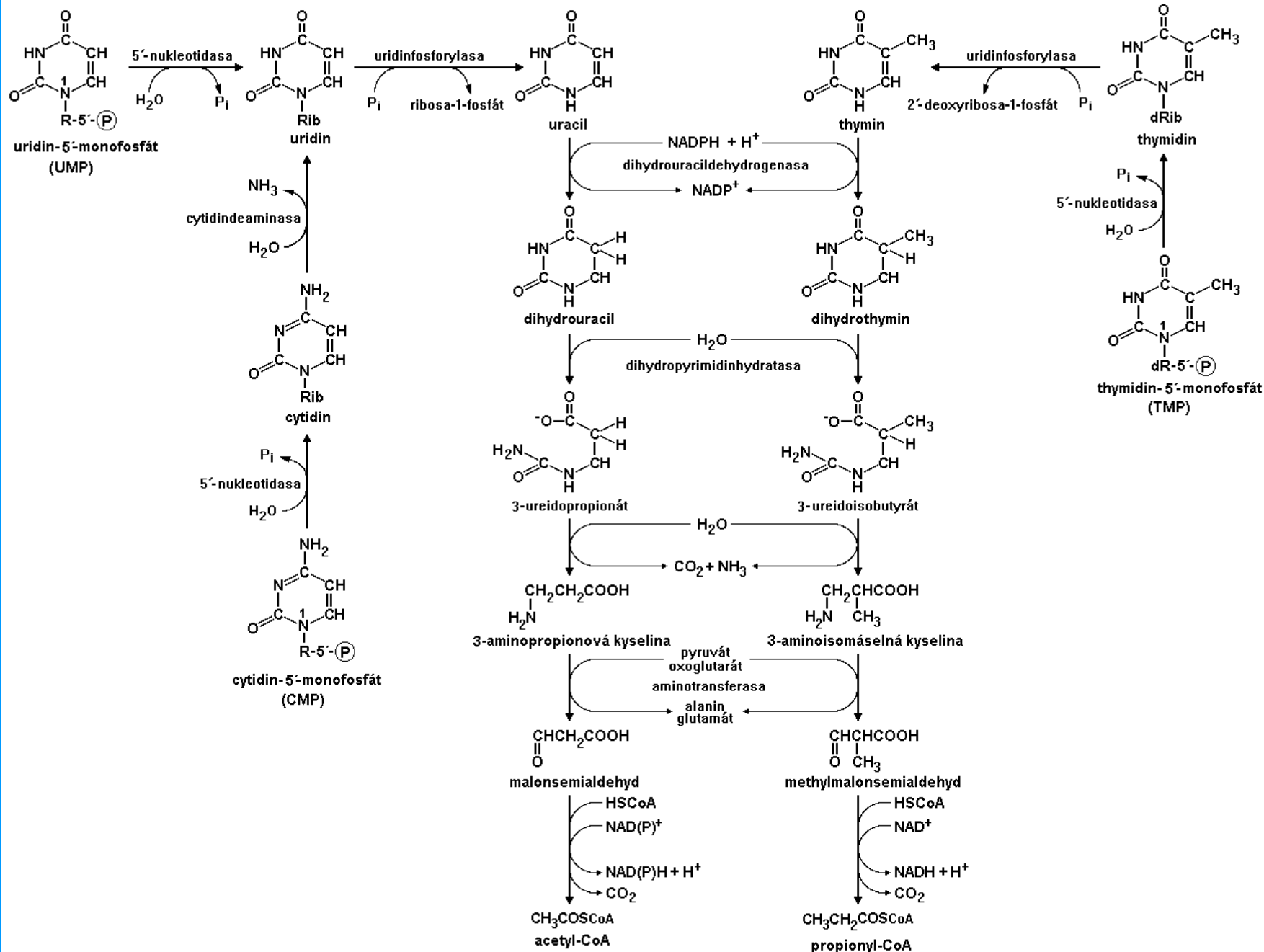


Inherited disorders of purine metabolism and their associated enzyme abnormalities.

Clinical Disorder	Defective Enzyme	Nature of the Defect	Characteristics of Clinical Disorder	Inheritance Pattern
Gout	PRPP synthetase	Superactive (increased V_{max})	Purine overproduction and overexcretion	X-linked recessive
Gout	PRPP synthetase	Resistance to feedback inhibition	Purine overproduction and overexcretion	X-linked recessive
Gout	PRPP synthetase	Low K_m for ribose 5-phosphate	Purine overproduction and overexcretion	Probably x-linked recessive
Gout	HGPRTase ¹	Partial deficiency	Purine overproduction and overexcretion	X-linked recessive
Lesch-Nyhan syndrome	HGPRTase ¹	Complete deficiency	Purine overproduction and overexcretion; self-mutilation	X-linked recessive
Immunodeficiency	Adenosine deaminase	Severe deficiency	Combined (T cell and B cell) immunodeficiency, deoxyadenosinuria	Autosomal recessive
Immunodeficiency	Purine nucleoside phosphorylase	Severe deficiency	T cell deficiency, inosinuria, deoxyinosinuria, guanosinuria, deoxyguanosinuria, hypouricemia	Autosomal recessive
Renal lithiasis	Adenine phosphoribosyltransferase	Complete deficiency	2,8-Dihydroxyadenine renal lithiasis	Autosomal recessive
Xanthinuria	Xanthine oxidase	Complete deficiency	Xanthine renal lithiasis, hypouricemia	Autosomal recessive

¹HGPRTase = hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

Katabolismus pyrimidinových nukleotidů



Inherited disorders of pyrimidine metabolism and their associated enzyme abnormalities.

Clinical Disorder	Defective Enzyme	Characteristics of Clinical Disorder	Inheritance Pattern
β -Aminoisobutyric aciduria	Transaminase	No symptoms; frequent in Asians.	Autosomal recessive
Orotic aciduria, type I	Orotate phosphoribosyltransferase and orotidylate decarboxylase	Orotic acid crystalluria, failure to thrive, and megaloblastic anemia. Immunodeficiency. Remission with oral uridine.	Autosomal recessive
Orotic aciduria, type II	Orotidylate decarboxylase	Orotidinuria and orotic aciduria, megaloblastic anemia. Remission with oral uridine.	Autosomal recessive
Ornithine transcarbamoylase deficiency	Ornithine transcarbamoylase	Protein intolerance, hepatic encephalopathy, and mild orotic aciduria.	X-linked recessive