

Puryny i pirymidyny w zaburzeniach neurometabolicznych

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Puryny i pirymidyny

- Puryny i pirymidyny są głównymi składnikami kwasów nukleinowych
- Puryny pochodzą z diety
- Pirymidyny powstają, przez syntezę kwasu orotowego z połączenia karbamoilofosforanu i asparaginianu wraz z kluczowym substratem urydyno-5-monofosforanem (-UMP).

Reprezentują grupę rzadkich i stosunkowo nowych chorób

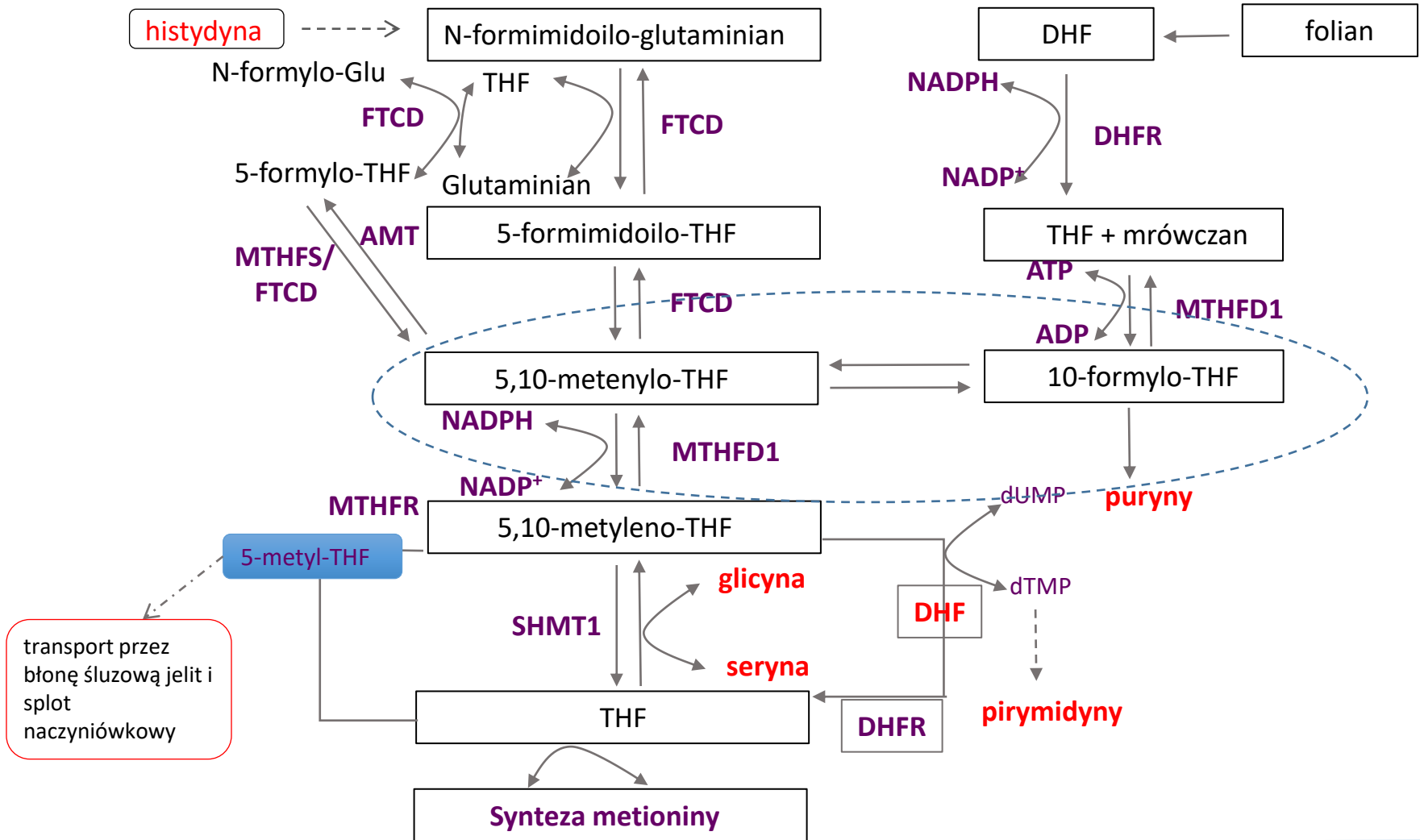
- współczesna diagnostyka dąży do znalezienia specyficznych biomarkerów stanów zapalnych i innych pierwotnych i wtórnych zaburzeń metabolizmu komórki.
- uważa się, że znalezienie takiego biomarkera może w przyszłości poprzedzać rozpoznanie choroby lub mieć duże znaczenie w diagnostyce różnicowej, także w przypadku zaburzeń psychiatrycznych.
- ostatnie badania pokazują, że elementy układu sygnalizacji purynergiczej:
 - a/ puryny,
 - b/ receptory puryn
 - c/ ektoenzymy, biorą udział w procesach psychofizjologicznych w warunkach zdrowych i chorobowych.

Puryny i pirymidyny

➤ Są syntetyzowane na drodze:

- *De novo* – tworzenie fosforylowanych struktur pierścieniowych z prostych związków CO₂, glutaminy i glicyny
- „odzyskiwania” – czyli odtwarzania powstałych wcześniej zasad purynowych i pirymidynowych.
- Synteza związków purynowych przebiega poprzez utworzenie pierścienia imidazolowego na grupie aminowej glikozyloaminy, a następnie poprzez dobudowanie pierścienia pirymidynowego. Kluczowym produktem jest monofosforan inozyny, który ulega dalszym przemianom do adenozyiny i guanozyiny.

Metabolism kwas foliowy

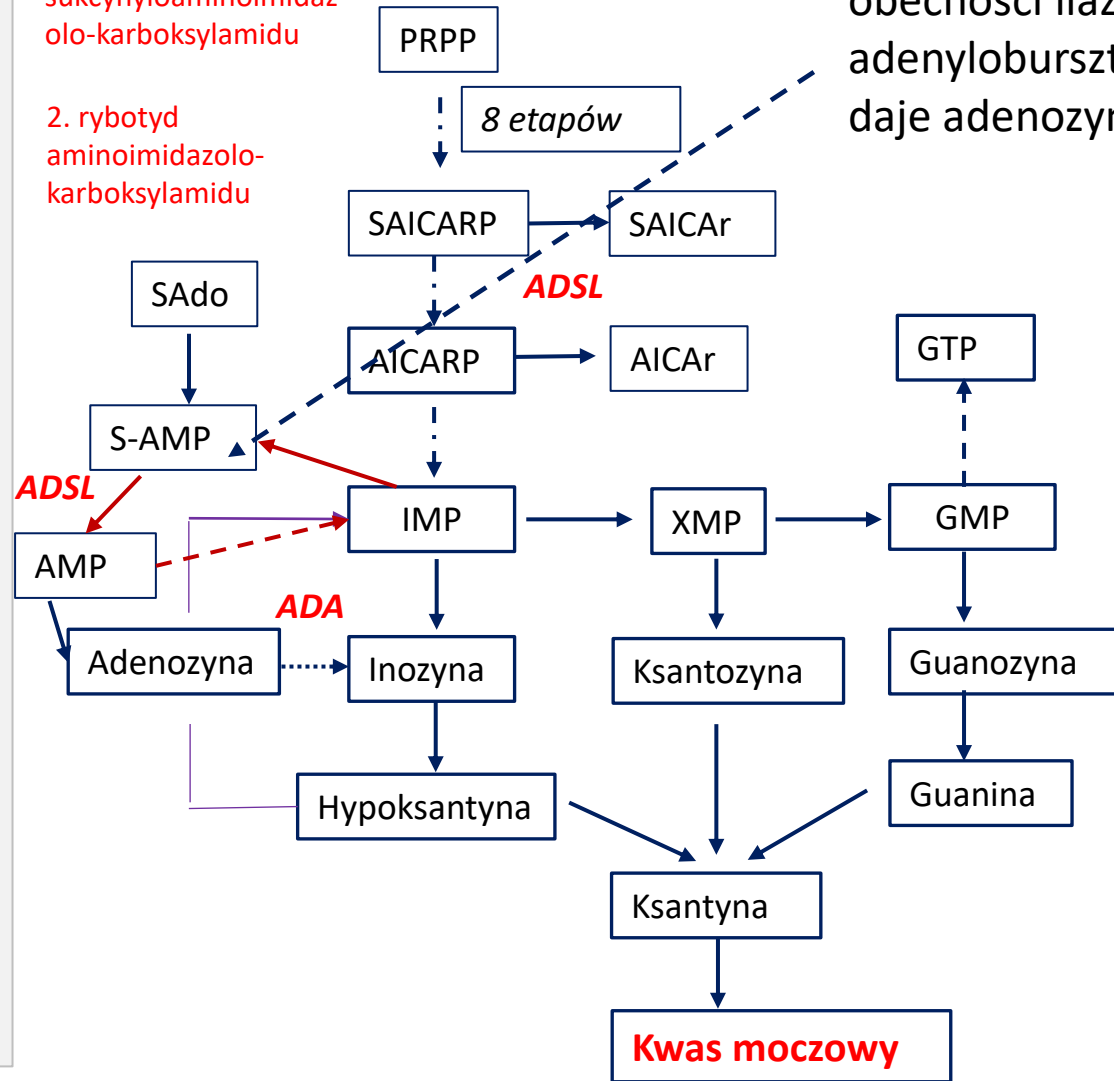


Metabolizm puryn

- Końcowym produktem katabolizmu puryn jest kwas moczowy
- Zaburzenie na dowolnym etapie metabolizmu puryn prowadzi do obniżonego stężenia lub podwyższonego stężenia kwasu moczowego?
- Pod wpływem syntetazy adenylobursztynianowej następuje wymiana grupy karbonylowej inozyny na aminową poprzez utworzenie przejściowego adenylobursztynianu

1. rybotyd
sukcynyloaminoimidaz
olo-karboksylamid

2. rybotyd
aminoimidazolo-
karboksylamid



Odszczepienie kwasu fumarowego w obecności liazy adenylobursztynianowej daje adenozyne

Metabolizm puryn

- Głównym produktem szlaku *de novo* i szlaku „odzyskiwania” jest monofosforan inozyny, który odpowiada za przekształcanie związków purynowych do adeniny i guaniny.
- Adenina i guanina - główny prekursor syntezy DNA i RNA, szlaku sygnalizacji metabolicznej i niezbędnych koenzymów.
- Wewnątrzkomórkowe stężenie puryn zależy od równowagi między procesem katabolicznym i anabolicznym.
- Synteza puryn jest regulowana sprzężeniem zwrotnym produktu
- Niewielkie wahania w syntezie i rozpadzie puryn mogą istotnie wpłynąć na funkcje wewnątrzkomórkowe

Adenozyna

- Mała cząsteczka, która odgrywa istotną rolę w regulacji różnych procesów komórkowych, w tym:
 - kontroli snu
 - kontroli temperatury
 - kontroli układu immunologicznego
- Występuje w małych stężeniach, ale po uszkodzeniu komórki stężenie adenozyny szybko wzrasta



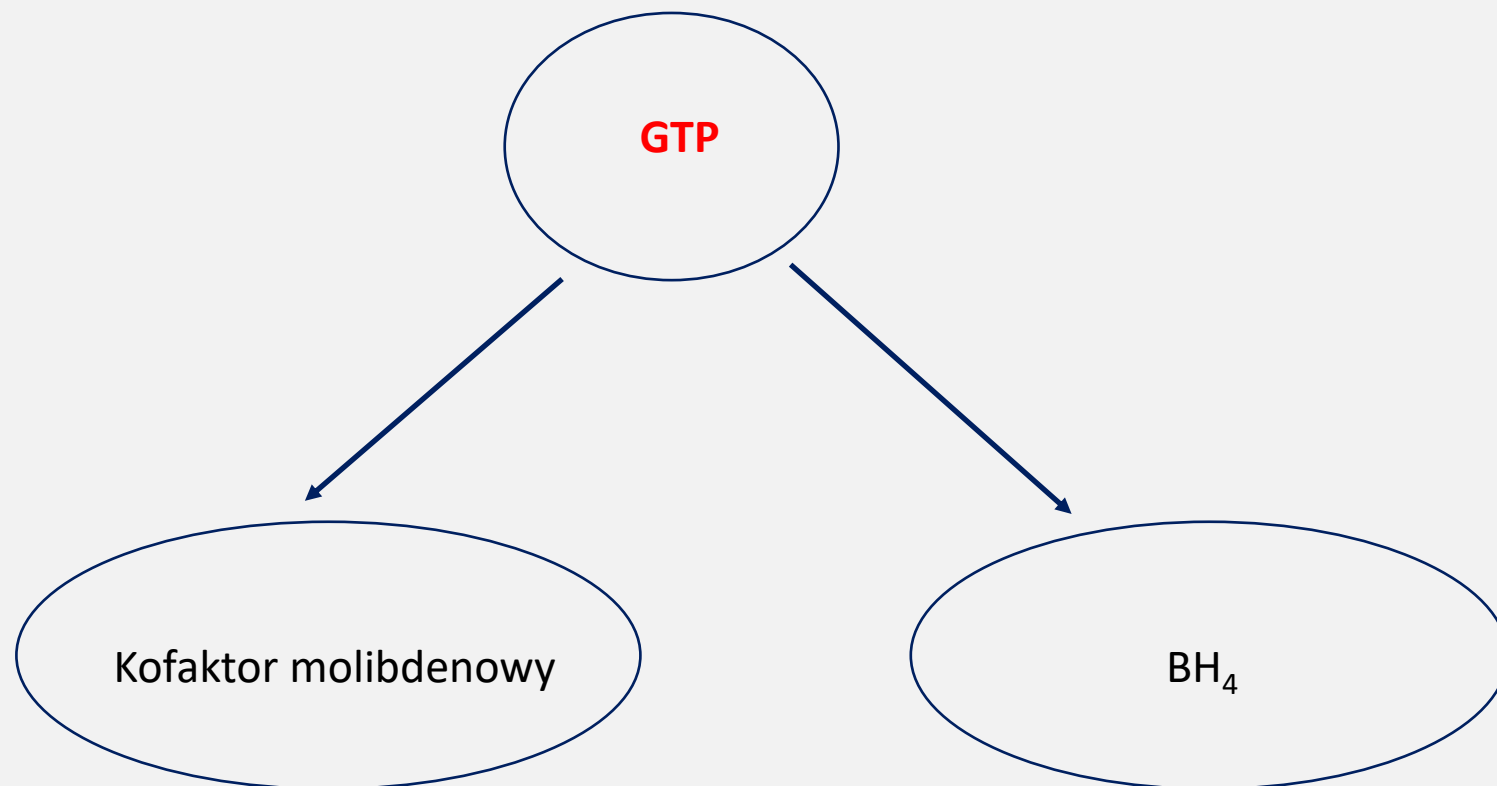
Deficyt kinazy adenozynowej a cykl metioninowy

- **biochemicznie**: podwyższone stężenie metionina, SAM, SAH, homocysteiny i adenozyna.
- **Patogeneza**: stymulacja metabolizmu homocysteiny; hamowanie aktywności MTs przez wysokie stężenie SAM oraz zaburzona funkcja adeniny i niedobór energii prowadzi do niedoboru AMP, ADP i ATP
- **Klinicznie**: opóźnienie psychoruchowe
 - epilepsja
 - dysmorfia
 - hipotonia
 - cholestaza

- Wszystkie metylotransferazy (MTs) są hamowane przez wysokie stężenie SAH i obniżony stosunek SAM/SAH.
 - Stężenie SAH i SAM/SAH jest regulowane przez aktywność hydrolazy SAH (SAHH) oraz stężenie homocysteiny.
 - SAM jest uniwersalnym biologicznym kofaktorem występującym we wszystkich gałęziach życia, gdzie odgrywa kluczową rolę w przenoszeniu grup metylowych do różnych biocząsteczek, w tym DNA, białek i drobnocząsteczkowych metabolitów wtórnych.
 - Proces metylacji ma zatem ważne implikacje w różnych procesach chorobowych.
- Transport grup metylowych jest katalizowany przez zależne od SAM metylotransferazy (MTs), które są zdecydowanie największą grupą enzymów zależnych od SAM.

Metabolizm puryn

A



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska

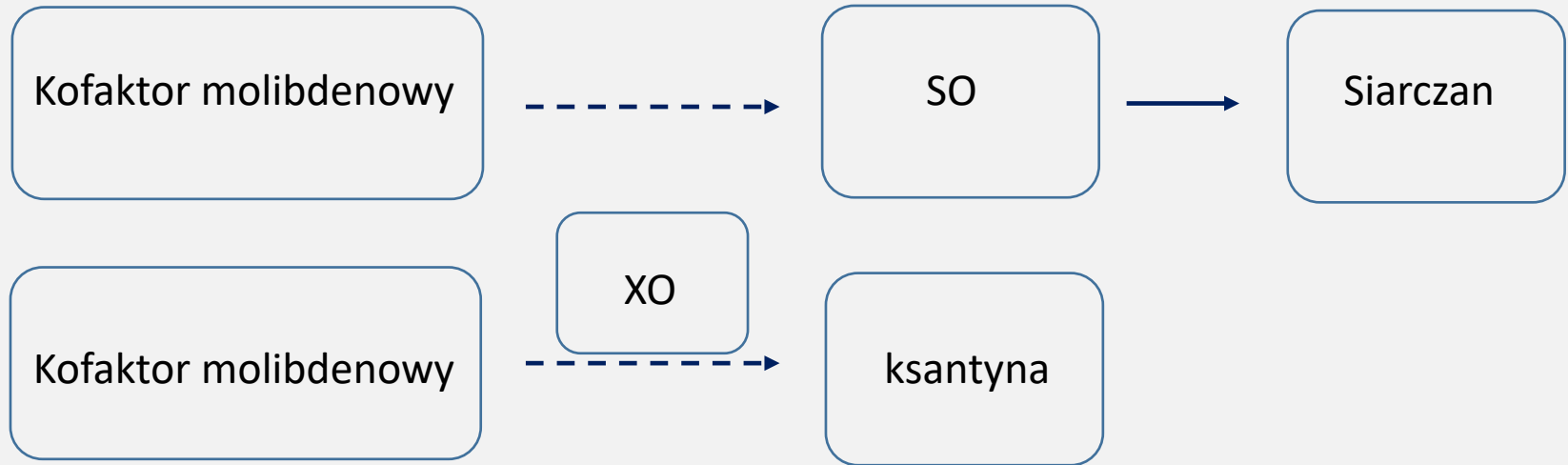


Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Metabolizm puryn

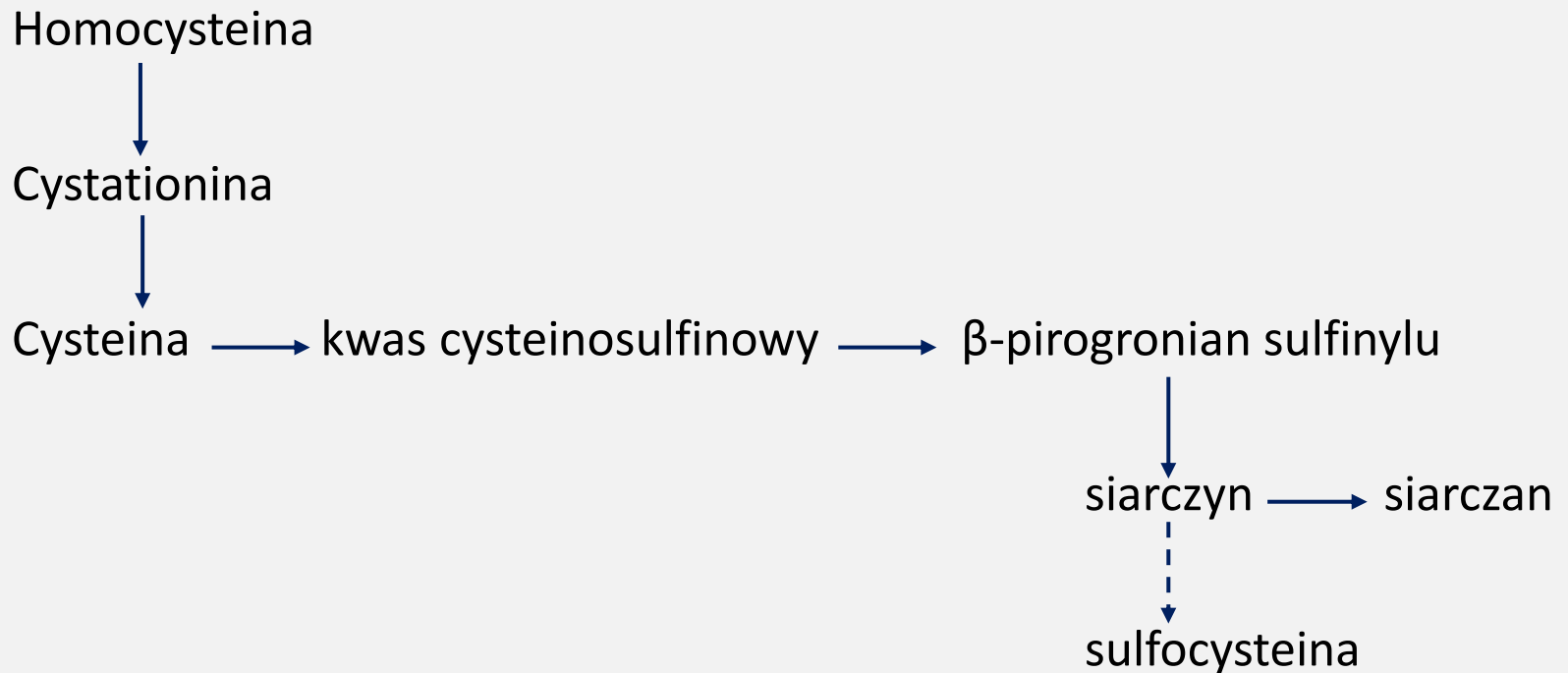


- Proces przemiany homocysteiny w cystationinę a następnie cysteinę rozpoczyna pierwszy etap przemian atomu siarki.

I. utlenianie atomu siarki cysteiny do kwasu cysteinosulfinowego

II. Transaminacja kwasu cysteinosulfinowego do pirogronianu i siarczynu

III. Utlenianie siarczynu do siarczanu



W mitochondrialnym łańcuchu oddechowym glutaminian jest wrażliwy na wysokie stężenie siarczynów, natomiast inne metabolity takie jak: jabłczan, α -ketoglutaran, bursztynian nie zmieniają swoich właściwości w obecności siarczynów.

Największym zaburzeniem spowodowanym brakiem aktywności SO jest zmniejszona synteza ATP.

Zasadniczy mechanizm hamowania syntezy ATP został powiązany z hamowaniem dyhydrogenazy glutaminianu przez siarczyn, który w mózgu prowadzi do obniżenia dostępności α -ketoglutaranu i innych kwasów trójkarboksylowych, co ostatecznie prowadzi do obniżenia syntezy ATP.

Hamowanie dehydrogenazy glutaminianowej może również wpłynąć na syntezę GABA, przyspieszenia uszkodzenia neuronów.



Zaburzenia metabolizmu puryn

Zaburzenie	Markery biochemiczne	Objawy kliniczne
def. PRPS (syntetazy fosforybozylo-pyrofosforanu) (Arts syndrome)	Kwas moczowy: obniżony - N Hipoksantyna: obniżona Ksantyna: obniżona	Objawy neurologiczne, niedosłuch,
def. HPRT (fosforybozylotransferazy hypoksantyno-guaninowej)	Kwas moczowy podwyższony	Opóźnienie rozwoju, zaburzenia zachowania, zespół pozapiramidowy z dystonią
def. ADSL	SAICAR i SAdo	Ciężkie objawy neurologiczne
def. Deaminazy adenozynowej (ADA)	Adenozyna podwyższona	SCID, padaczka, zaburzenia zachowania
def. Oksydazy ksantynowej	Kwas moczowy obniżony	
def. kofaktora molibdenowego	Kwas moczowy – obniżony Ksantyna - podwyższona	Ciężkie objawy neurologiczne, drgawki
def. oksydazy ksantynowej	Kwas moczowy obniżony Ksantyna - podwyższona	Dobra odpowiedź na leczenie BH ₄

Metabolizm pirymidyn

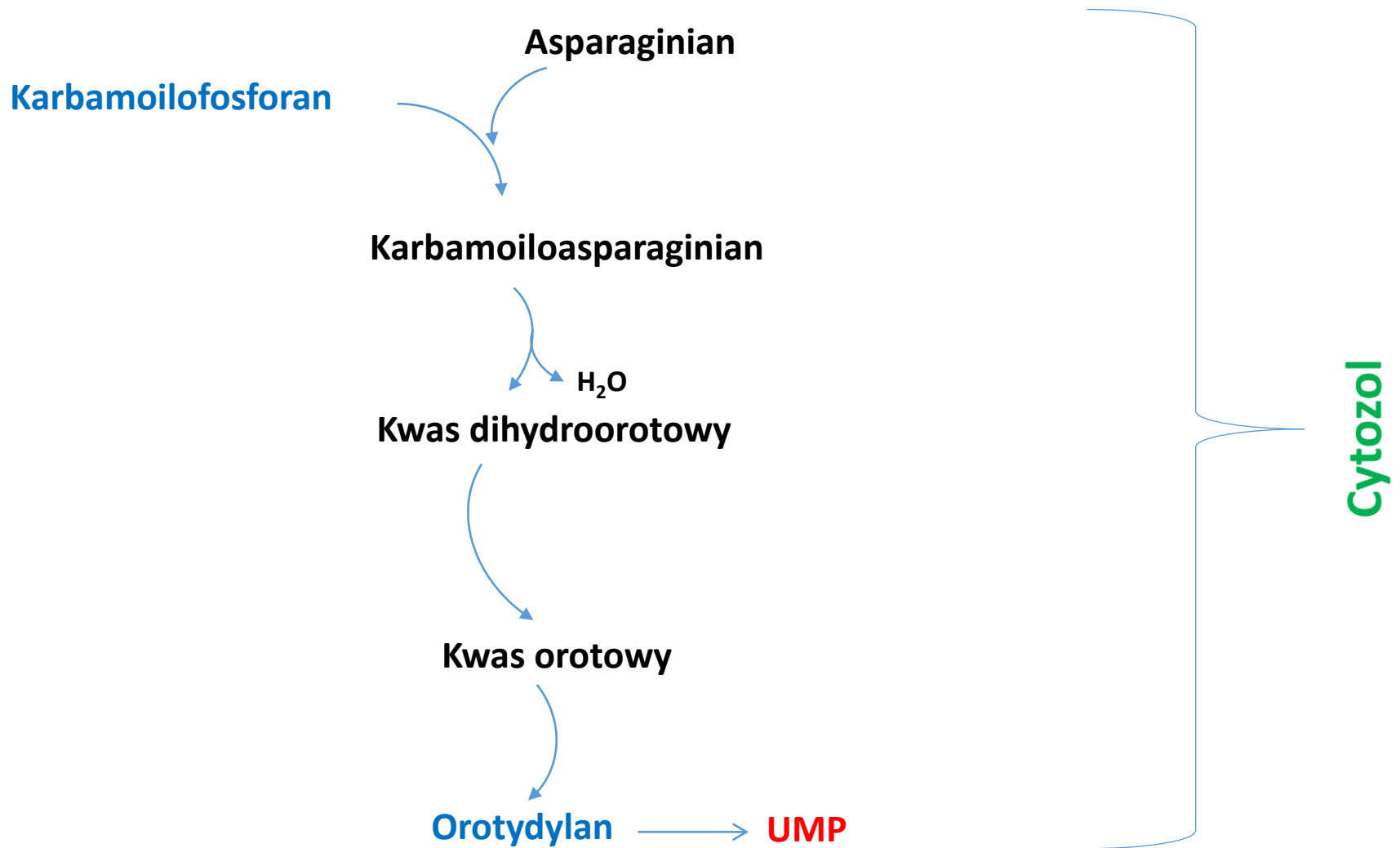
➤ Są syntetyzowane na drodze:

- *De novo* – inicjowana reakcją z syntetazą karbamoilofosforanową
- Głównym produktem takiej reakcji jest UMP
- W syntezie UMP uczestniczą dwa enzymy:
 - fosforybozylotransferaza orotowa (OPRT)
 - dekarboksylaza monofosforanu orotydyny (OPD),

Które są „połączone” w jedno białko, enzymu syntazę UMP, który kodowany jest przez pojedynczy gen.



Cykl mocznikowy a synteza kwasu orotowego



Zaburzenia metabolizmu pirymidyn

Zaburzenie	Markery biochemiczne	Objawy kliniczne
Acyduria orotowa – deficyt syntetazy UMP (UMPS): - fosforybozylotransferaza (OPRT) - dekarboksylaza orotydyno-5-MP	Kwas orotowy – podwyższony urydyna - podwyższona	Opóźnienie psychoruchowe, anemia megaloblastyczna
Deficyt dehydrogenazy dihydropirymidyny (DPD)	Uracyl – podwyższony Tymina podwyższona 5-fluorouracyl	Bez objawowy

Zaburzenia metabolizmu pirymidyn

Wysokie stężenie kwasu orotowego w deficycie OTC jest konsekwencją kumulacji mitochondriaalnego CP, który jest wykorzystywany w syntezie pirymidyn;

Pirymidyny takie jak: uracyl, urydyna, pseudourydyna są podwyższone w deficycie OTC

Podwyższone stężenie kwasu orotowego jest spowodowane nie tylko zaburzeniem cyklu mocznikowego ale również zaburzeniem metabolizmu pirymidyn, przede wszystkim deficytu syntazy urydynomonofosforanowej (UMPS).

