

Wpływ S-adenozylometiony na metabolizm puryn i pirymidyn

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 - spożywanie związków zawierających purynę,
- 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



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Puryny

➤ Są syntetyzowane na drodze:

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



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

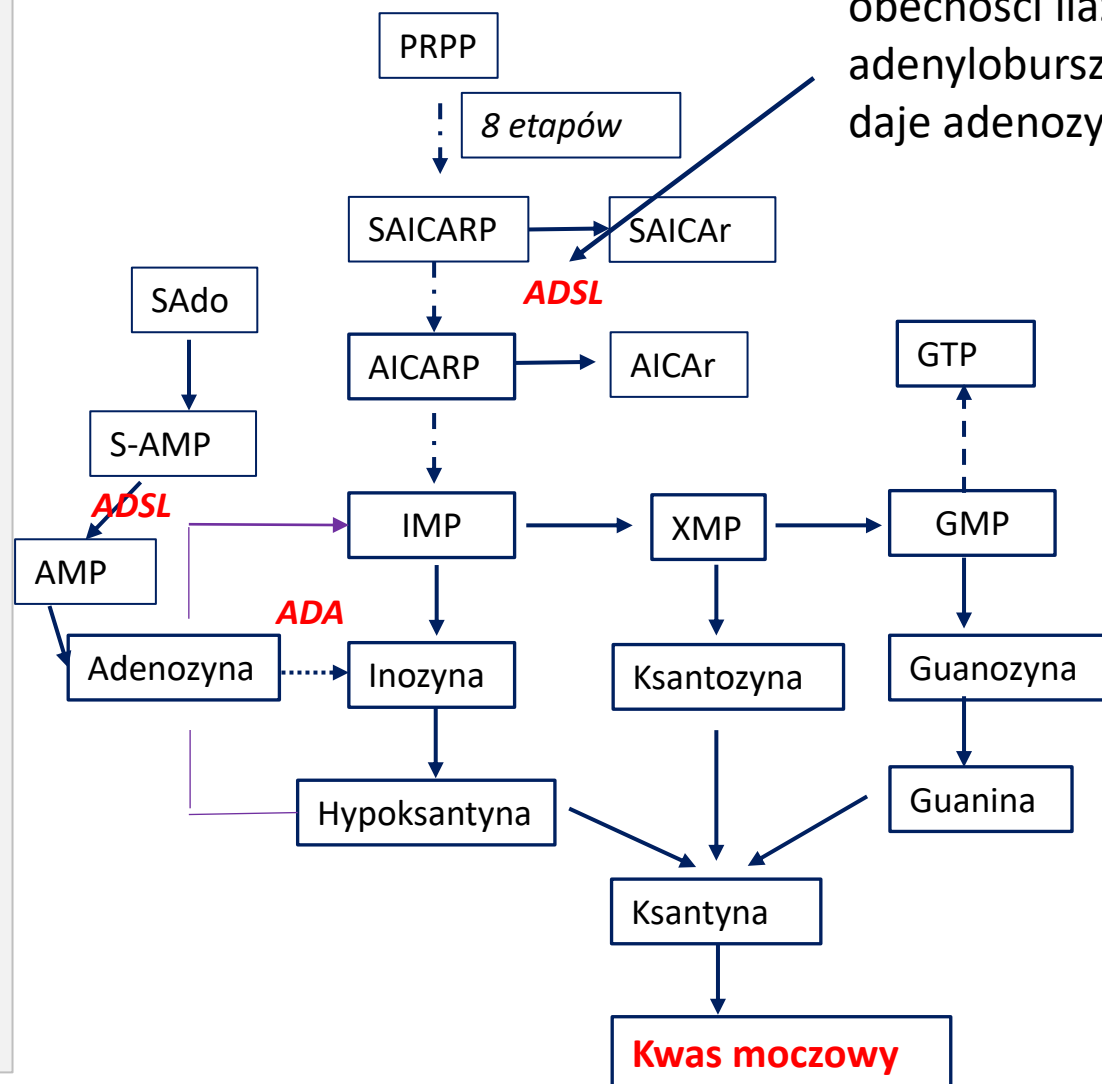


Metabolizm puryn

- 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

- 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

Metabolizm puryn



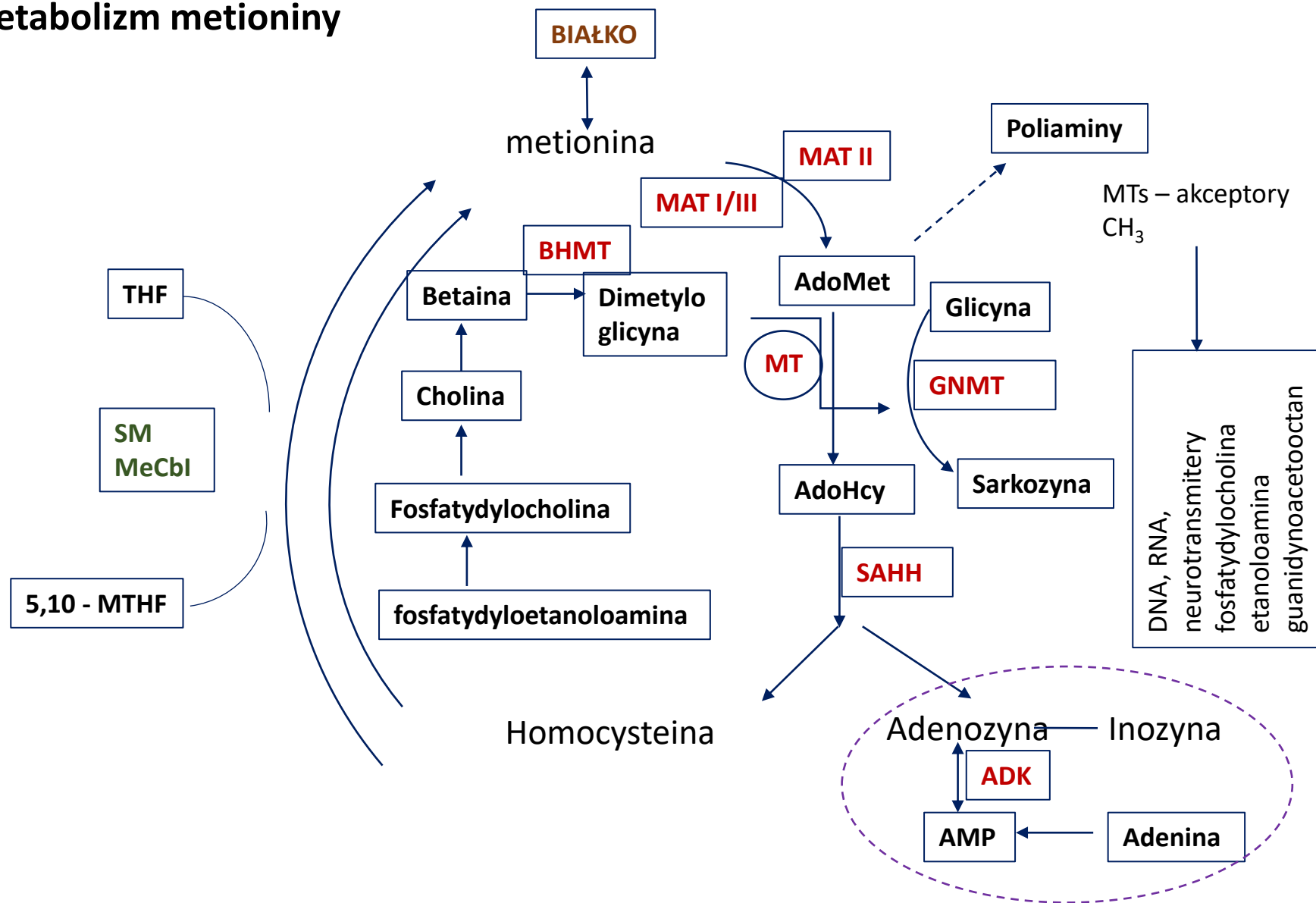
Odszczepienie kwasu fumarowego w obecności liazy adenylobursztynianowej daje adenozynę

Adenozyna

- Mała cząsteczka, która odgrywa istotną rolę w regulacji różnych procesów komórkowych, w tym:
 - kontrolę snu
 - kontrolę temperatury
 - kontrolę układu immunologicznego
- Występuje w małych stężeniach, ale po uszkodzeniu komórki stężenie adenozyny szybko wzrasta
- Uwalnia duże ilości ATP, które są sukcesywnie degradowane przez odpowiednie ektoenzymy zlokalizowane na powierzchni komórki
- Może być transportowana przez błonę komórkową wykorzystując transportery



Metabolizm metioniny



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

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

Zaburzenia puryn

- Deficyt deaminazy adenozyiny (ADA) – dwa różne enzymy z tą samą aktywnością (ADA1 i ADA2);
- Def. ADA1 – odpowiedzialny za SCID, który wiąże się z obniżoną liczbą komórek T i B z powodu zwiększonego stężenia toksycznych produktów adenozyiny.
- Zespół Artsa – niedobór enzymu PRPPS - synteza 5-fosforybozylo-1-pirofosforanu (PRPP) w reakcji z syntazą PRPP (PRPPS);

S-adenozylometionina (SAM) jest niezależnym od PRPPS prekursorem nukleotydów i przekracza barierę krew-mózg (zastosowanie w leczeniu def. PRPPS)

Metabolizm pirymidyn

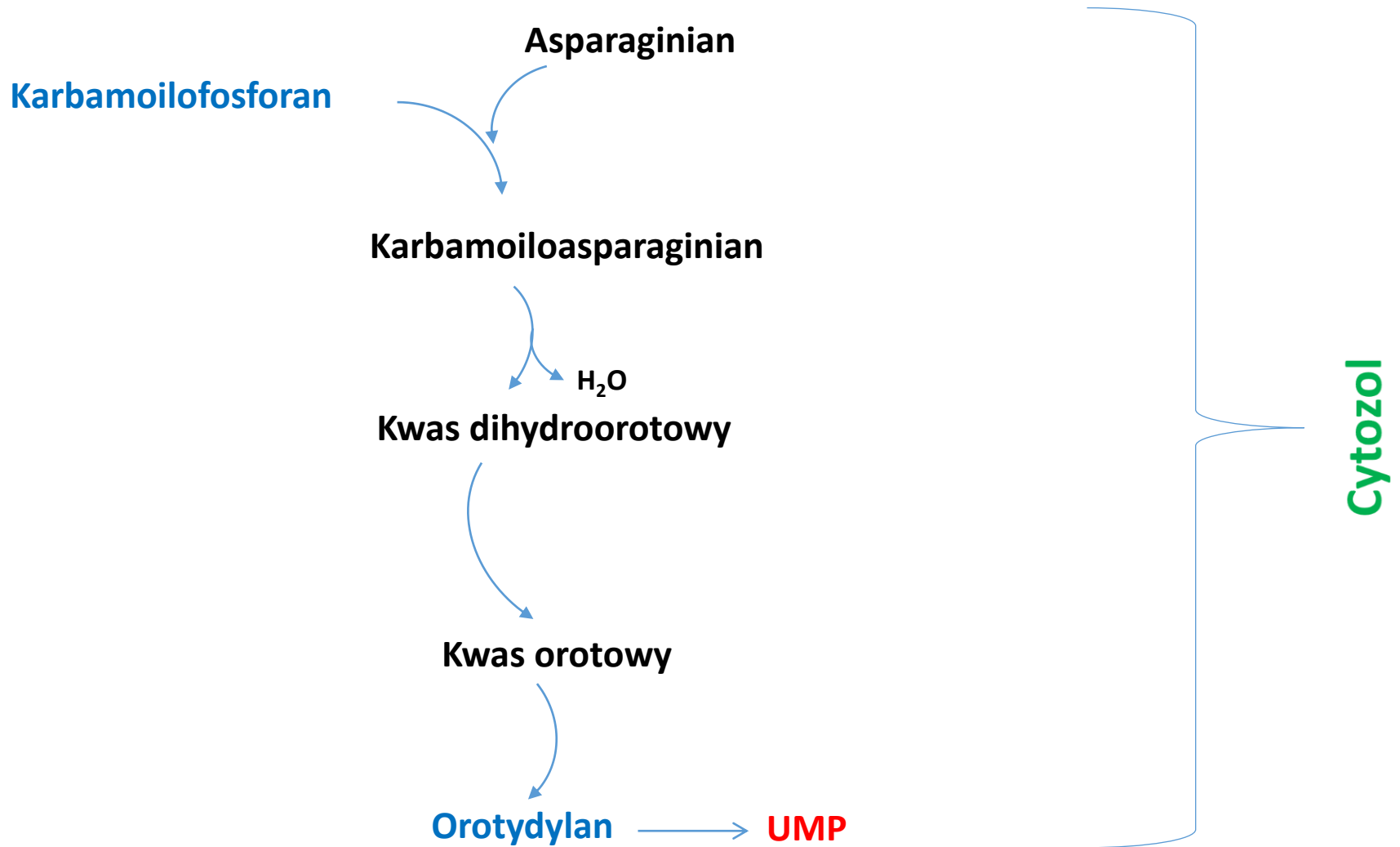
➤ Są syntetyzowane na drodze:

- *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