

H

Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase



H.-D. Haubeck
Wasserburg, Deutschland

Synonym(e) HGPRT; HPRT

Englischer Begriff hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT)

Definition Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase ist ein Enzym des Purinstoffwechsels, durch das Hypoxanthin zu Inosinat (IMP) und Guanin zu Guanylat (GMP) phosphoryliert werden und damit erneut für die Bildung von ATP und GTP zur Verfügung stehen („salvage pathway“).

Beschreibung Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HGPRT, EC 2.4.2.8) katalysiert die beiden Reaktionen:

- Hypoxanthin + PRPP → Inosinat (IMP) + PPi
- Guanin + PRPP → Guanylat (GMP) + PPi

und erlaubt damit die Wiederverwertung der Purine („salvage pathway“). Die Bedeutung dieses Stoffwechselweges zeigt das Lesch-Nyhan-Syndrom. Bei diesem X-chromosomal rezessiv vererbten HGPRT-Defekt kommt es nicht nur zur

juvenilen Gicht mit Hyperurikämie, Hyperurikosurie und Uratnephropathie, sondern auch zu schweren neurologischen Schäden mit geistiger Retardierung, spastischen Lähmungen und stark aggressivem Verhalten mit Neigung zur Selbstverstümmelung. Der Pathomechanismus der Gicht und Nephropathie ergibt sich einerseits aus der vermehrten Bildung von Harnsäure, weil die Wiederverwertung von Hypoxanthin und Guanin nicht möglich ist. Andererseits führt die erhöhte Konzentration von PRPP (5'-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphat) über die Aktivierung der Amidophosphoribosyl-Transferase (Schrittmacherenzym der De-novo-Purinsynthese) zu einer deutlich erhöhten Synthese von Purinnukleotiden und letztendlich auch deren Abbau zu Harnsäure. Im Gegensatz hierzu sind die molekularen Ursachen der neurologischen Veränderungen noch nicht geklärt.

Im HGPRT-Gen, das auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq26) liegt, sind bisher mehr als 270 Mutationen bekannt. Sie liegen über das ganze Gen verteilt und lassen sich nicht eindeutig mit dem klinischen Phänotyp und nur teilweise mit der Schwere des Krankheitsbilds korrelieren.

Der Nachweis des Gendefekts kann über die Metabolite mit HPLC- und GC-MS-Verfahren oder durch molekularbiologische Methoden erfolgen.

Literatur

Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC et al (2000) The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 463:309–326