

**DIE BIOCHEMIESE BASIS VAN DIE GEBRUIK  
VAN OROTIENSUUR IN DIE DIAGNOSE  
VAN AANGEBORE METABOLIESE DEFEKTE**

**ODETTE HEYNEKE Hons. B.Sc.**

Verhandeling voorgelê vir die graad Magister Scientiae in Biochemie aan  
die Noord-Wes Universiteit, Potchefstroom Kampus

**Studieleier: Prof. L.J. Mienie**

**Medestudieleier: Mnr. E. Erasmus**

**Ingehandig: 25 Januarie 2005**

**Potchefstroom**

## **BEDANKINGS**

Graag wil ek die volgende persone bedank vir hul onmisbare rol wat hulle gespeel het tydens die afloop van die studie:

My Hemelse Vader vir die talent en vermoë wat Hy my gegee het om so ver met my studies te vorder. Dankie Here vir die karakter wat U in my gebou het deur die proses asook U liefde en voorsiening.

Prof. Mienie, my studieleier, vir sy bystand, tyd en leiding waarsonder die studie nie moontlik sou wees nie.

My ouers. Baie dankie vir julle liefde, bemoediging, ondersteuning en al die opofferings wat julle gemaak het sodat ek my doelwitte kon bereik. Ek dra hierdie verhandeling aan julle op. Julle was my inspirasie en motivering.

Nellie Scheepers, Brenda Klopper, Lynette Engelbrecht en Ansie Mienie vir al die hulp, advies en ondersteuning wat ek van hulle ontvang het. Ek is baie dankbaar daarvoor.

My man, Jake. Jy was my steunpilaar.

Die Mediese Navorsingsraad vir hul finansiële ondersteuning.

## INHOUDSOPGAWE

<b>LYS VAN FIGURE</b>	<b>vi</b>
<b>LYS VAN TABELLE</b>	<b>x</b>
<b>LYS VAN AFKORTINGS</b>	<b>xi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xliii</b>
<b>OPSOMMING</b>	<b>xv</b>
<i>Hoofstuk 1 Inleiding</i>	<b>1</b>
<b>1.1 AGTERGROND</b>	<b>1</b>
<b>1.2 VOORGESTELDE BENADERING VIR DIE SELEKSIE VAN PASIËNTE MET MOONTLIKE METABOLIESE DEFEKTE</b>	<b>3</b>
<b>1.3 SELEKSIE VAN EENVOUDIGE SIFTINGSTOETS WAT GEEVALUEER SAL WORD IN DIE STUDIE.</b>	<b>4</b>
<i>Hoofstuk 2 Literatuurstudie</i>	<b>7</b>
<b>2.1 INLEIDING</b>	<b>7</b>
<b>2.2 METABOLISME VAN OROTIENSUUR</b>	<b>9</b>
<b>2.2.1 De Novo biosintese van pirimidiene</b>	<b>10</b>
<i>2.2.1.1 Inleiding</i>	<b>10</b>
<i>2.2.1.2 Eerste, tweede en derde reaksie stappe: Karbamoïelfosfaatsintase, Aspartienuurtranskarbamilase en Dihidro-orotase</i>	<b>10</b>
<i>2.2.1.3 Vierde reaksie stap: Dihidro-orotienuurdehidrogenase</i>	<b>13</b>
<i>2.2.1.4 Vyfde en sesde reaksie stappe: Orotienuurfosforibosieltransferase en Orotidien-5-monofosfaatdekarboksilase</i>	<b>14</b>

<b>2.2.2 Interomskakeling</b>	<b>15</b>
<b>2.2.3 Pirimidienherwinning</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4 Pirimidienafbraak/degradasie</b>	<b>16</b>
<b>2.2.5 Regulering van die primidien metabolisme</b>	<b>17</b>
<b>2.3 SKAKEL TUSSEN NH<sub>3</sub> EN OROTIENSUUR</b>	<b>18</b>
<b>2.4 DEFEKTE WAT AANLEIDING GEE TOT HIPERAMMONEMIE</b>	<b>20</b>
<b>2.4.1 Ureumsiklus defekte: karbamoïelfosfaatsintetase I (CPS I)defek, ornitientranskarnilase (OTC) defek, argininosuksiensuursintase defek (sitrullinemia, CTR), argininosuksiensuurliase defek (argininosuksiensuururie, ASA), arginase defek (arginemia, ARG) en N-asetielglutamiensuursintase (NAGS) defek</b>	<b>20</b>
<b>2.4.2 Transport defekte van dibasiese aminosure: hiperdibasiese aminosuururie (lisien-proteïen intoleransie, LPI) en hiperornitinemie-hiperammonemie-homositrullienurie (HHH) sindroom</b>	<b>21</b>
<b>2.4.3 Organiese-suururieë: (bv. propioonsuururie, metielmaloonsuururie, isovaleriaansuururie)</b>	<b>23</b>
<b>2.4.4 Pirovaatkarboksilase defekte</b>	<b>24</b>
<b>2.4.5 Defekte in die β-oksidasie van vetsure en ander defekte wat energie produksie beperk: (bv. medium-ketting asiel-KoA dehidrogenase defek)</b>	<b>24</b>
<b>2.4.6 Defekte wat tot lewerskade en gevolglik tot verhoogde ammoniak aanleiding gee</b>	<b>25</b>
<b>2.4.7 Verhoging van orotiensuur as gevolg van ander metaboliese defekte wat met hiperammonemie gepaard gaan</b>	<b>26</b>
<b>2.5 METODES VIR DIE BEPALING VAN OROTIENSUUR</b>	<b>26</b>
<b>2.5.1 Inleiding</b>	<b>26</b>
<b>2.5.2 Analitiese metodes vir die bepaling van orotiensuur</b>	<b>27</b>

<i>Hoofstuk 3 Materiale en Metodes</i>	<b>29</b>
<b>3.1 KOLOMETRIESE BEPALING VAN OROTIENSUUR IN URIE NE</b>	<b>29</b>
3.1.1 Inleiding	29
3.1.2 Instrumentasie, materiale en reagense	29
3.1.3 Metode 1 (Rogers en Porter, 1968:423-428)	30
3.1.4 Metode 2 (Duran, 1985)	30
<b>3.2 ORGANIESE-SUURANALISE</b>	<b>31</b>
<b>3.3 MONOSAKKARIEDANALISES</b>	<b>31</b>
<b>3.4 OLIGOSAKKARIEDANALISES</b>	<b>31</b>
<b>3.5 MUKOPOLISAKKARIEDANALISES</b>	<b>32</b>
<b>3.6 AMINOSUURANALISES</b>	<b>32</b>
<b>3.7 ASIELKARNITIENANALISES</b>	<b>32</b>
<b>3.8 BAIE-LANGKETING-VETSUURANALISES</b>	<b>32</b>
<b>3.9 HOË-DRUK VLOEISTOFCHROMATOGRAFIE</b>	<b>33</b>
3.9.1 Inleiding	33
3.9.2 Materiaal, reagense en instrumentasie	33
3.9.3 Voorbereiding van urienmonsters	34
<b>3.10 KAPILLÊRE ELEKTROFORESE</b>	<b>35</b>
3.10.1 Reagense	35
3.10.2 Kapillêre elektroforese apparaat en kondisies	35
<b>3.11 ALLOPURINOL BELADINGSTOETS</b>	<b>37</b>
3.11.1 Inleiding	37
3.11.2 Metode	37

<i>Hoofstuk 4 Resultate</i>	39
<b>4.1 INLEIDING</b>	39
<b>4.2 STANDARDISERING VAN DIE KOLOMETRIESE METODE VIR DIE BEPALING VAN OROTIENSUUR</b>	39
<b>4.3 STANDAARDISERING VAN PURIEN-PIRIMIDIEN-ANALISES</b>	43
<b>4.3.1 Standardisering van HPLC metode vir purien-pirimidienanalises</b>	43
<b>4.3.2 Kapillêre elektroforese analises van puriene en pirimidiene</b>	49
<b>4.3.3 GC-MS analises van puriene en pirimidiene</b>	52
<b>4.4 STANDAARDISERING VAN SIFTINGSMETODE</b>	55
<b>4.4.1 Benadering</b>	55
<b>4.4.2 Bepaling van normaalkonsentrasies en verspreiding.</b>	56
<i>4.4.2.1 Invloed van medikasie op die uitskeiding van orotiensuur.</i>	58
<i>4.4.2.2 Ouderdomsverwantskap van urinêre orotiensuurkonsentrasies</i>	59
<i>4.4.2.3 Geslagsafhanklike uitskeiding van orotiensuur.</i>	63
<i>4.4.2.4 Ander invloede op die uitskeiding van orotiensuur.</i>	64
<b>4.5 IDENTIFISERING VAN DEFEKTE WAT POTENSIEËL TOT VERHOOGDE OROTIENSUUR LEI</b>	65
<b>4.5.1 Defekete van die pirimidienmetabolisme</b>	66
<b>4.5.2 Ureumsiklus defekte</b>	66
<i>4.5.2.1 Pasiënt 4/25/6/03</i>	67
<i>4.5.2.2 Pasiënt 11/7/10/03</i>	68
<b>4.5.3 Aminosuurmetaboliese defekte.</b>	73
<b>4.5.4 Koolhidraatmetabolisme defekte</b>	75

<b>4.5.5 Organiese-suurmetabolisme</b>	<b>78</b>
<b>4.5.6 Vetsuurmetabolisme</b>	<b>80</b>
<b>4.5.7 Ander aangebore metaboliese defekte</b>	<b>81</b>
<i>Hoofstuk 5 Gevolgtrekking en bespreking</i>	<b>82</b>
<b>5.1 PROBLEEMSTELLING</b>	<b>82</b>
<b>5.2 BENADERING</b>	<b>82</b>
<b>5.3 FINALE GEVOLGTREKKINGS</b>	<b>84</b>
<b>5.4 GEBRUIK VAN REFERENSIEWAARDES VIR URINÊRE OROTIENSUUR-KONSENTRASIES.</b>	<b>86</b>
<b>BIBLIOGRAFIE</b>	<b>89</b>







































































