

Homocysteina w procesach biochemicznych komórki

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Metabolizm homocysteiny

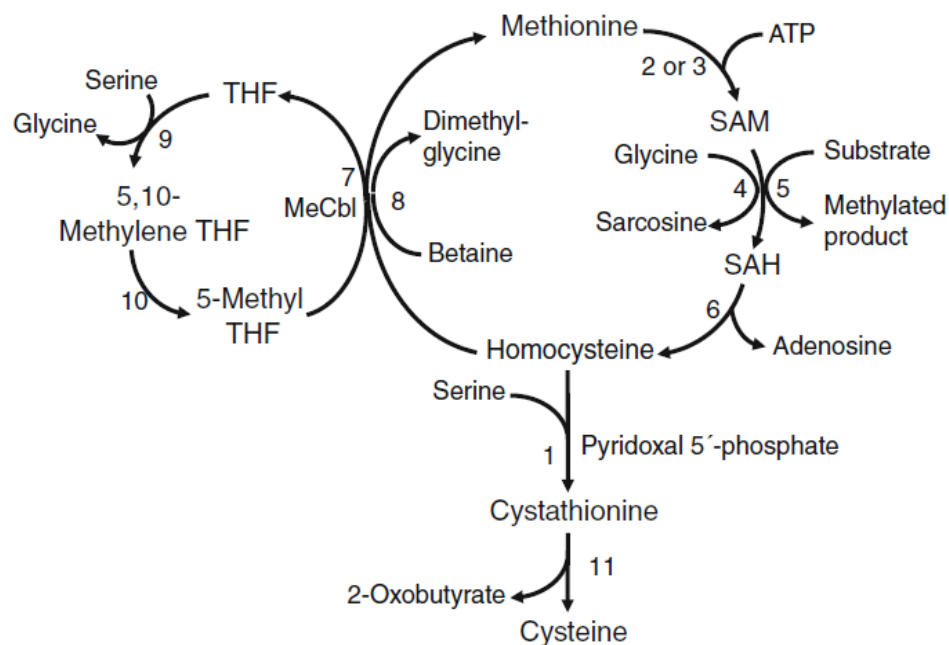
Metabolizm homocysteiny jest ściśle zależny od:

a/ aktywności enzymów na szlaku przemiany Hcy

b/ suplementacji witaminy z gr B:

- kwasu foliowego
- kobalaminy
- ryboflawiny
- pirydoksyny

c/ transport wewnątrzkomórkowego metabolizmu, w tym betainy i SAM



Homocysteina jako prekursor:

- Cystationiny – bezpośredni produkt kondensacji homocysteiny z seryną w reakcji pirydoksy-no-zależnej katalizowanej przez CBS; prekursor cysteiny.
- Cysteiny odpowiedzialnej za:
 - a/ syntezę glutationu
 - b/ syntezę siarczanu przez syntezę siarkowodoru
 - c/ syntezę tauryny
- CBS – enzym syntetyzowany głównie w wątrobie, trzustce, nerkach i mózgu,
- Allosteryczny aktywator CBS to SAM, syntetyzowana na szlaku demetylacji.

Homocysteina i cysteina

- Homocysteina zawiera grupę tiolową ($-SH$), z którą łatwo reagują inne grupy tiolowe i jest obecna w osoczu w postaci różnych form chemicznych:

a/ forma zredukowana (1%),

b/ disiarczków homocysteiny i disiarczków mieszanych z cysteiną lub innymi tiolami (łącznie około 30%)

c/ związana z białkami (około 70%).

- Cysteina zawiera grupę tiolową i występuje w formie zredukowanej i utlenionej, w postaci disiarczków cysteiny i disiarczków mieszanych.

Zdolność wiązania białek osocza jest ograniczona i dlatego bardzo wysokie stężenie homocysteiny prowadzi do wyczerpania białek osocza, co prowadzi do obniżenia cysteiny w OSOCZU.

Cysteina

- Jest istotnym aminokwasem białkowym z grupą tiolową.
- Poprzez reaktywną formę w postaci siarkowodoru tworzy mostki siarczkowe, które włączone w strukturę białka stabilizują ją i utrwalają.
- Wolna cysteina nie związana z białkiem występuje w osoczu jako cystyna lub „dipeptyd” homocysteina-cysteina.
- Poziom cysteiny oznaczanej w osoczu to wartość całkowita cysteiny po rozerwaniu mostków siarczkowych.
- Cysteina jest bezpośrednim prekursorem głównego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu – glutationu.

Metabolizm SSA

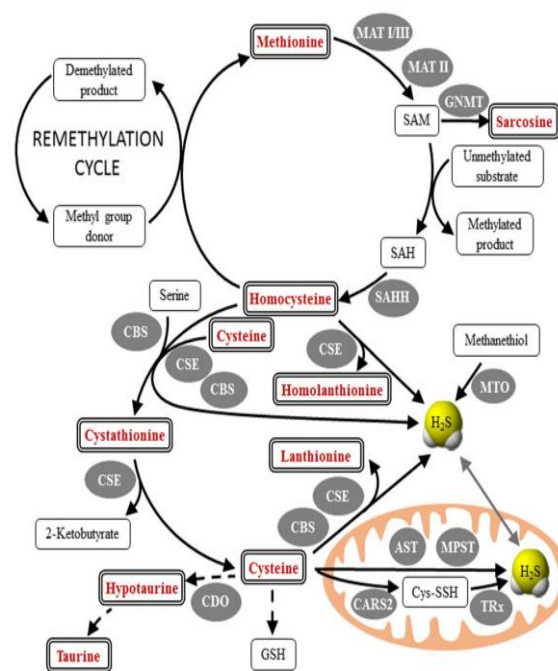
- za syntezę cysteiny odpowiadają dwa enzymy pirydoksyno-zależne:
 - a/ CBS
 - b/ cystationaza
- aktywność CBS jest regulowana przez:
 - a/ stężenie metioniny
 - b/ status oksydo-redukcyjny komórki
- Mechanizm regulacyjny cyklu metioninowego ma na celu usuwanie nadmiaru metioniny przez nieodwracalną przemianę w cysteinę oraz hamowanie przemian związków siarkowych (transport grup siarkowych na różnym stopniu utlenienia).
- Metabolizm homocysteiny w wątrobie odpowiedzialny za syntezę glutationu jest regulowany stężeniem cysteiny.
- Ok 50% cysteiny wykorzystywanej do syntezy glutationu pochodzi z procesu transsulfuracji zachodzącej w wątrobie

Siarkowodór

Dwa enzymy uczestniczące w metabolizmie homocysteiny, CBS i γ -cystationaza mogą również wykorzystać cysteinę i homocysteinę do syntezy H_2S .

H_2S może być również syntetyzowany z:

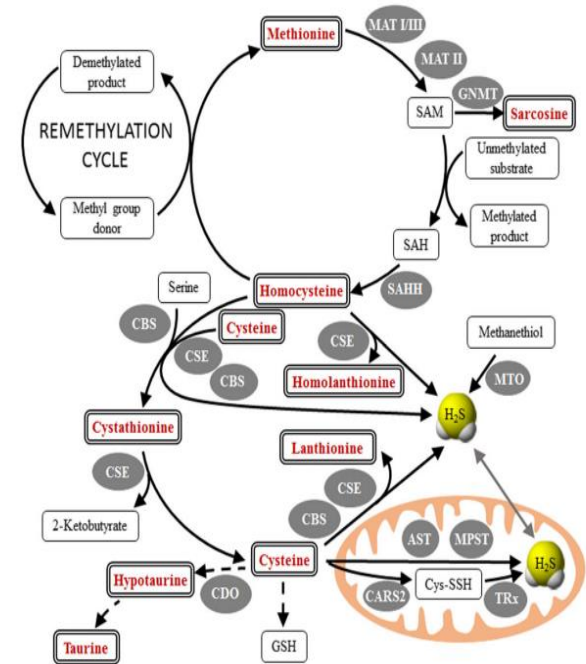
- cysteiny przez transferazę aminoasparaginianową (AST) oraz sulfotransferazę merkaptopirogronianową;
- z metanotiolu przez oksydazę metanotiolową (MTO).



Kozich V, Metabolism of sulfur compounds in homocystinurias

Siarkowodór?

- CBS i CSE może odpowiadać za syntezę H_2S w kilku alternatywnych reakcji, z których niektóre wytwarzają lantioninę (Lanth), cystationinę (Cystat) i homolantioninę.
- H_2S i wiele z jego metabolitów (zarówno nieorganiczne jak i organiczne nadsiarczki i polisiarczki, tiosiarczany lub związki siarki koordynowane przez metal) są wysoce reaktywnymi cząsteczkami, tworząc w ten sposób dynamiczny system do przechowywania i uwalniania H_2S .
- Oprócz wyżej wymienionych reakcji katalizowanych enzymatycznie, rodzaje siarki mogą również przekształcać się wzajemnie poprzez spontaniczną szybką dynamiczną równowagę.



Kozich V, Metabolism of sulfur compounds in homocystinurias

Zaburzenia przemiany siarkowodoru i syntezy siarczanów

- Główny enzym odpowiedzialny za syntezę siarczanów jest oksydazy siarczynowa (SO).
- Deficyt SO podobnie jak zaburzona synteza kofaktora molibdenowego odpowiedzialny jest za wzrost stężenia siarczynów, których właściwości neurotoksyczne są główną przyczyną ciężkich objawów neurologicznych.
- Siarczyn łączy się z cysteiną i tworzy metabolit S-sulfocysteinę,
- Kofaktor molibdenowy potrzebny jest nie tylko dla SO, ale również dla oksydazy aldehydowej i dehydrogenazy ksantyny.
- Jego niedobór podobnie jak deficyt SO prowadzi do podwyższonego stężenia ksantyny w moczu i obniżonego kwasu moczowego.

Homocystynuria

- Jest wrodzoną wadą zaburzeń metabolizmu ASS, charakteryzującą się wzrostem stężenia homocysteiny z powodu zablokowania jednego z procesów:

a/ remetylacji: deficyt syntazy metioniny, niedobór witaminy B12, syntezy wewnątrzkomórkowej witaminy B12, zaburzenie metabolizmu kwasu foliowego.

b/ transsulfuracji: deficyt CBS, deficyt cystationazy, niedobór pirydoksyny, deficyt dioksygenazy cysteiny (CyD).

Enzymy uczestniczące w dalszych szlakach przemian homocysteiny, deficyt dekarboksylazy cysteiny siarczynowej czy oksydazy siarczynowej (SUOX) mogą również podwyższyć stężenie całkowitej homocysteiny.

Homocystynuria

- Pacjenci z zaburzeniami metabolizmu Hcy związane z deficytem CBS mają wysokie ryzyko zatorowości, opóźnienia rozwoju, cierpią na zaburzenia tkanki łącznej, zaburzenia poznawcze, czy epilepsje.
- Pacjenci z zaburzeniami remetylacji mają znacznie cięższe zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne, nieprawidłowości w istocie białej (szczególnie przy zaburzeniach metabolizmu folianów, które są odpowiedzialne za przemiany neurometaboliczne (w tym metabolizm AB)) oraz anemię megaloblastyczną (zaburzenia metabolizmu folianów i kobalaminy).

Homocystynuria

Charakterystyka biochemiczna:

a/ zaburzenia remetylacji prowadzą do znacznego obniżenia stężeń metioniny i SAM, podwyższonego stężenia homocysteiny, cystationiny, cysteiny oraz związków siarkowych będących produktami przemiany cysteiny.

b/ zaburzenia transsulfuracji prowadzą do podwyższonego stężenia homocysteiny i metioniny oraz obniżonego stężenia cystationiny i cysteiny oraz związków tiolowych będących produktami ich przemian.

Remetylacja

Wszystkie defekty genetyczne związane z remetylacją mają obniżoną aktywność syntazy metioniny z powodu:

- zmniejszonej aktywności lub braku aktywności enzymu syntazy metioniny;
- niewystarczającej produkcji kofaktora, metylo-kobalaminy;
- zaburzonego metabolizmu MTHF.
- zaburzeń genetycznych wewnątrzkomórkowego transportu kobalaminy i przemian (cbl) (cblC, cblD-MMA / Hcy, cblF i cblJ) powodujące zmniejszoną syntezę nie tylko metylokobalaminy, ale także adenozylokobalaminy, kofaktora mutazy metylomalonylo-CoA. Te połączone zaburzenia remetylacji są związane ze zwiększonym stężeniem Hcy i kwasem metylomalonowym (MMA).
- niedoboru MTHFR, który prowadzi do zmniejszonej syntezy 5- MTHF, co skutkuje zmniejszoną aktywnością syntazy metioniny.

Remetylacja

Remetylacja Hcy jest ważnym szlakiem metabolicznym, kontrolujący stężenie homocysteiny i wydajność metylacji w procesach zachodzących w organizmie.

Reakcje metylacji, takie jak metylacja DNA, synteza kreatyny, mieliny wykorzystują SAM jako donor grup metylowych. Dlatego wszelkie zakłócenia na szlaku Met-Hcy-SAM wpływa na zdolność metylacji i tym samym zaburza wiele procesów metabolicznych.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



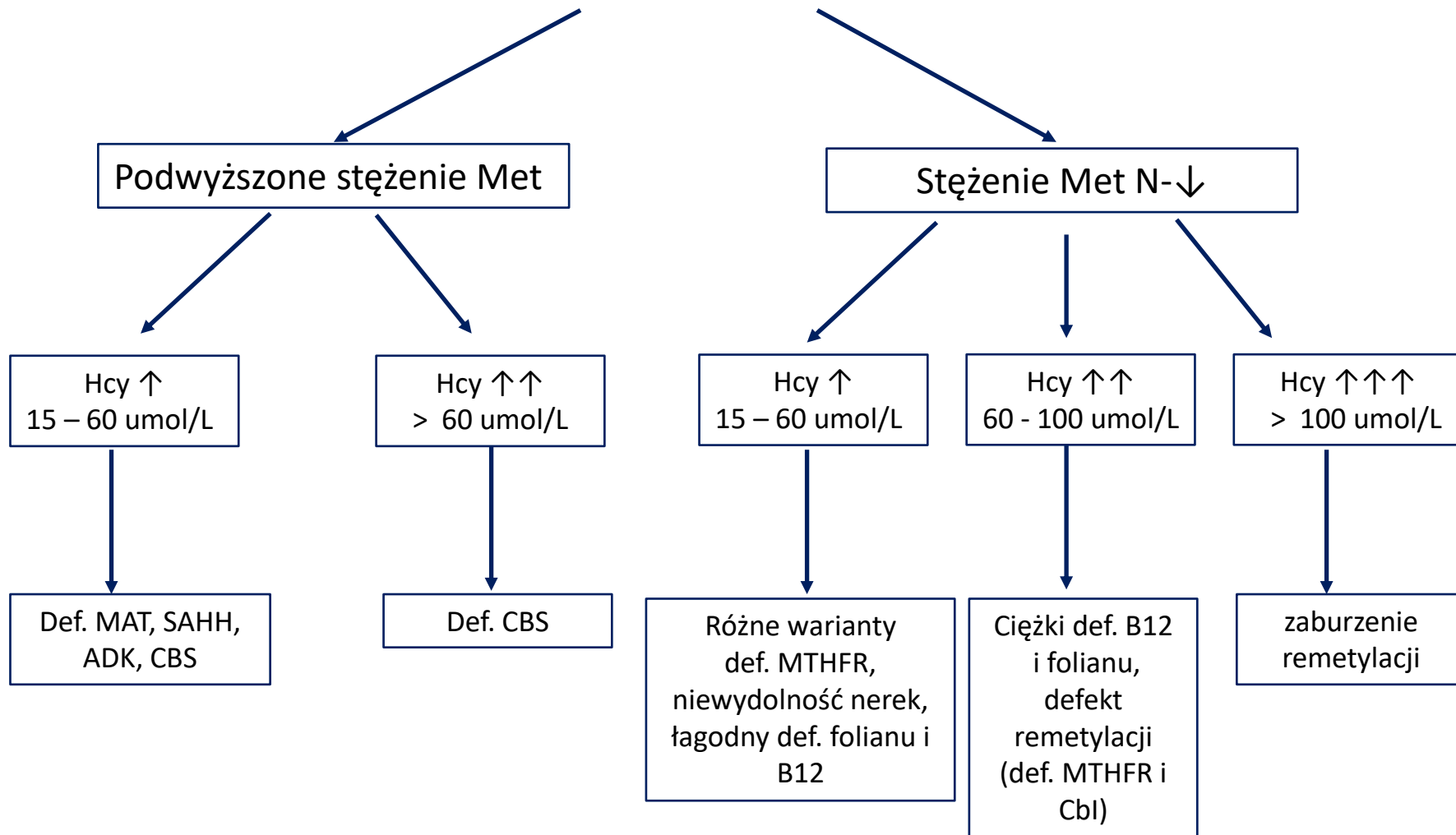
**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Diagnostyka

Podwyższone stężenie Hcy



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

