

Pierwotne i wtórne zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

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

Aminokwasy:

- są budulcem wszystkich białek,
- część z nich odgrywa istotną rolę jako neuroprzekaźniki lub ich prekursorzy, modulatory,
- są prekursorami hormonów, kofaktorów, puryn i pirymidyn,
- są w większości rozpuszczalne w wodzie, dzięki obecności grupy aminowej i karboksylowej, które w wodzie ulegają jonizacji,
- są filtrowane przez nerki i mogą być łatwo usuwane z moczem w przypadku braku skutecznego mechanizmu reabsorpcji w kanalikach nerkowych,
- istnieje kilka transporterów aminokwasów, których niedobór może przyczynić się do utraty jednego lub kilku aminokwasów z moczem i wystąpienia określonych objawów klinicznych.
- nadmiar aminokwasów jest rozkładany przez określone enzymy, prowadząc do wytwarzania energii i syntezy mocznika z grup azotowych podczas katabolizmu.



Zaburzenia metabolizmu aminokwasów

- niedobór enzymu lub jego brak odpowiada za wrodzone zaburzenia metabolizmu aminokwasów;
- prawie wszystkie zaburzenia metabolizmu aminokwasów są dziedziczone autosomalnie recesywnie;
- prowadzą do nagromadzenia się aminokwasu wyjściowego (macierzystego) lub jego produktu ubocznego w zależności od umiejscowienia bloku enzymatycznego.

Analiza aminokwasów

- Aminokwasy oznaczane są w osoczu/surowicy, moczu, płynie m-rdzeniowym oraz w suchej kropli krwi.

Analiza aminokwasów

Sucha kropla krwi

Badania
przesiewowe
noworodków

- PKU
- MSUD
- Cykl mocznikowy
- homocystynuria

Osocze/surowica

Podejrzenie
zaburzeń
metabolizmu aa

mocz

Podejrzenie
zaburzeń
metabolizmu aa

- Cystynuria
- LPI
- Kofaktor MoCo

Płyn
m-rdzeniowy

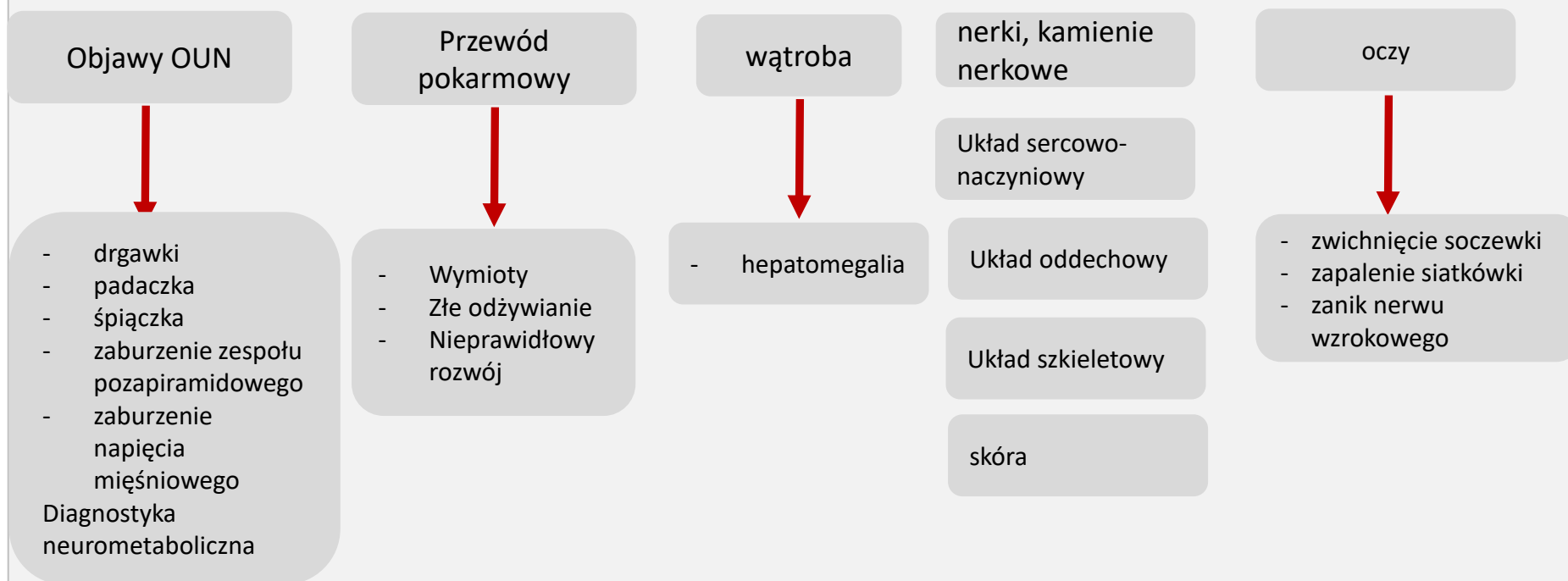
Podejrzenie
zaburzeń
neurometabolizmu

- NKH
- Metabolizm seryny
- Metabolizm glutaminianu

Fenotyp kliniczny w interpretacji zaburzeń metabolizmu aminokwasów

Informacja kliniczna jest niezbędna do prawidłowej interpretacji profilu aminokwasów:

➤ Fenotyp kliniczny podpowiada kierunek diagnostyki metabolicznej



➤ Pozytywny wywiad rodzinny i pozytywny wynik badania przesiewowego noworodków

Czynniki wpływające na interpretację wyniku profilu aminokwasów

czas pobrania materiału

wiek pacjenta

hemoliza

**sposób przechowywania i transportu
materiału**

dieta

leki

**Wtórne zaburzenia metabolizmu
aminokwasów:**

1/ galaktozemia

2/ kwasice organiczne

3/ zaburzenia metabolizmu
pirogronianu

4/ dysfunkcja wątroby

5/ niedotlenienie



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Aminokwasy siarkowe

- Metionina
- Homocysteina
- Cystationina
- Cysteina
- Tauryna
- Sulfocysteina

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych obejmują niedobór enzymów:

- na szlaku transsulfuracji, która polega na przekształcenie siarki pochodzącej od metioniny przez homocysteinę i cysteinę w siarczan
- na szlaku remetylacji homocysteiny do metioniny.
- na szlaku transmetylacji i syntezy SAM i SAH.

Główne witaminy w przemianach biochemicznych

Fosforan pirydoksalu (PLP)

tworzy intermדיאטy o charakterze zasady Schiffa, pozwalające na wymianę grupy α -aminowej na ketonową katalizowaną przez aminotransferazy

Kobalamina B_{12}

dostarcza wolnych rodników do zmiany szkieletów węglowych

Reakcje: przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego, metylacji, redukcji rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów

Metylenotetrahydrofolian (MTHF)

odpowiada za transport grup metylowych

Reakcje: metylacji

Pirydoksyna (witamina B6)

Główny kofaktor większości reakcji enzymatycznych zachodzących w komórce;

Jest grupą prostetyczną wszystkich transaminaz

Enzymy zawierające PLP katalizują reakcje:

- dekarboksylacji
- deaminacji,
- racemizacji
- rozszczeplenia aldolowego aminokwasów

oraz uczestniczą w usunięciu i zmianie położenia podstawników przy atomie węgla β aminokwasów: syntaza tryptofanu i liaza cystationinowa.



Pirydoksyna (witamina B6)

witaminery witaminy B6 :

- pirydoksal
- glukozyd pirydoksyny
- pirydoksamina
- estry 5-fosforylowane: fosforan pirydoksalu, fosforan pirydoksaminy i fosforan pirydoksyny

podążają złożoną ścieżką absorpcji transformacji do końcowej formy aktywnego kofaktora **5-fosforanu pirydoksalu** (pyridoxal-5-phosphate (PLP))



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Fosforan pirydoksalu w przemianach aminokwasów



Pirydoksyna (witamina B6)

Pirydoksyna w mózgu jest potrzebna do syntezy neuroprzekazników takich jak aminy biogenne, GABA, glicyna

GABA jest syntetyzowana na szlaku metabolizmu kwasu glutaminowego zależnego od pirydoksyny.

Synteza DNA również jest zależna od pirydoksyny, która jest kofaktorem procesu metylacji DNA

Wszystkie te procesy są pośrednio zależne od metabolizmu metioniny i procesu metylacji



Kobalamina (B₁₂)

enzymy zawierające kobalaminę jako grupę prostetyczną katalizują reakcje:

-przegrupowania wewnątrzcząsteczkowego

-metylacji

-redukcji rybonukleotydów do deoksyrybonukleotydów



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**

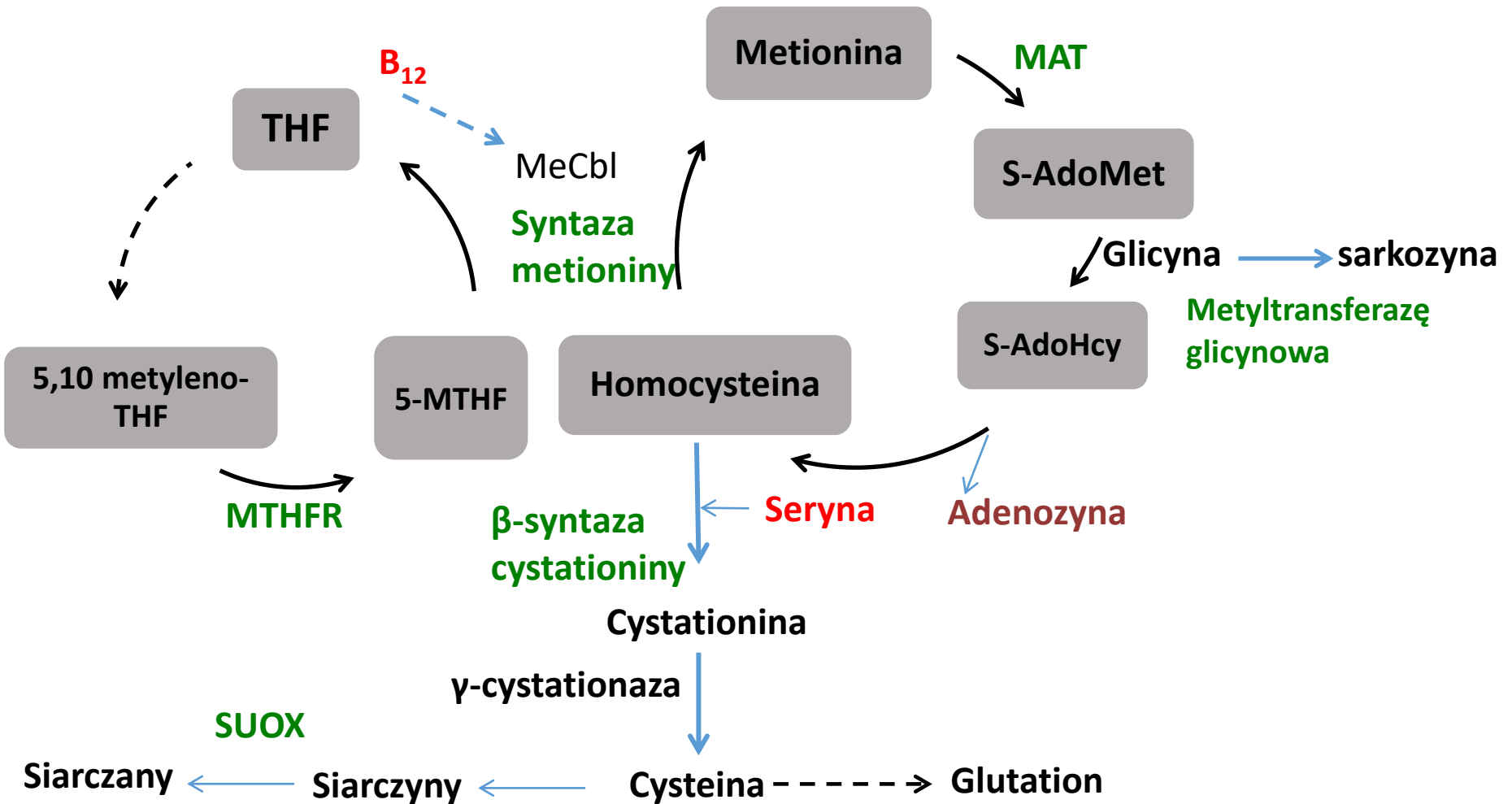


**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Podstawowy metabolizm aminokwasów siarkowych i rola witaminy B₁₂



Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

- **deficyt β -syntazy cystationiny (CBS)** - wysokie stężenie Hcy i Met w osoczu (stężenie Hcy: $> 60 \mu\text{mol/L}$) – klasyczna homocystynuria
- **deficyt MTHF reduktazy** – wysokie stężenie Hcy i niskie Met w osoczu
- **deficyt syntazy metioniny** – wysokie stężenie Hcy, niskie lub w dolnej granicy normy stężenie Met
- **deficyt wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy: CblF, CblC, CblD** - wysokie stężenie Hcy i prawidłowe Met w osoczu
- **Deficyt kwasu foliowego:** wysokie stężenie Hcy i prawidłowe stężenie Met w OSOCZU
- **Deficyt B₁₂:** podwyższone stężenie Hcy w osoczu i MMA w moczu.

5-METYLOTETRAHYDROFOLIAN (5-MTHF)

Niedobór kwasu foliowego w ośrodkowym układzie nerwowym
ang. cerebral folate deficiency (CFD)

Ważny biomarker pośredni w metabolizmie kwasu foliowego i homocysteiny
(w procesie remetylacji 5-MTHF jest donorem grup metylowych dla Homocysteiny)

Prawidłowe stężenie kwasu foliowego w surowicy

OBNIŻONE STĘŻENIE 5-MTHF
W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

Aminokwasy siarkowe

- Metabolizm aminokwasów zawierających siarkę (SAA) wymaga skoordynowanej współpracy kilkudziesięciu enzymów, transporterów oraz spożycia odpowiedniej ilości metioniny, cysteiny i witamin z grupy B.
- Znane zaburzenia genetyczne to:
 - ☐ defekty w demetylacji
 - ☐ defekty w remetylacji homocysteiny
 - ☐ defekty w metabolizmie kobalaminy i kwasu foliowego
 - ☐ defekty w transsulfuracji homocysteiny
 - ☐ defekty w katabolizmie cysteiny i siarkowodoru.

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów

Zaburzenia pierwotne obejmują:

- defekt transportu w kanalikach nerkowych (cystynuria)
- transport lizosomalny cystyny (cystynoza)
- deficyt kofaktora molibdenowego

Zaburzenia wtórne:

- deficyt kinazy adenozy, która zakłóca cykl metioniny
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy, które wpływają na metabolizm homocysteiny
- zaburzenie metabolizmu kwasu foliowego, które zakłóca metabolizm komórki

Aminokwasy siarkowe

- Zaburzenia SAA mogą pojawiać się między okresem noworodkowym a późną dorosłością w postaci zaburzeń neuropsychiatrycznych, choroby zakrzepowo-zatorowej, niedokrwistości megaloblastycznej, hepatopatii, miopatii czy nieprawidłowości w tkance łącznej.

- Cechy biochemiczne obejmują:

a/ niedobory metabolitów:

metioniny, S-adenozynometionina (AdoMet), półproduktów w metabolizmie 1-węglowym, cysteiny lub glutationu,

b/ akumulację metabolitów:

metionina, S-adenozynohomocysteina, Hcy, H₂S lub siarczyny.

Patomechanizm zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych

- złożony i tylko częściowo poznany
- powoduje szerokie konsekwencje w szlakach metabolicznych zachodzących w komórce.
- zaburzenia powiązane z hipermetioninemią mają istotny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, tzn. wysokie stężenie metioniny może uszkadzać mózg.
- niskie stężenie SAM a tym samym deficyt metylacji może przyczyniać się do uszkodzenia OUN.
- łagodny do umiarkowanego wzrost stężenia homocysteiny stwierdzany u wielu pacjentów z niedoborem MAT prowadzący do obniżenia SAM, w dłuższej perspektywie może być szkodliwy na OUN.
- deficyt hydrolazy adenozylohomocysteiny prowadzi do wysokiego stężenia SAH, które hamuje aktywność licznych metylotransferaz przyczyniając się do wystąpienia zróżnicowanego fenotypu klinicznego.

Patomechanizm zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych

- w klasycznej homocystynurii, wysokie stężenie homocysteiny ma niekorzystny wpływ na tkankę łączną, soczewkę, układ krzepnięcia i naczynia.
- kliniczne konsekwencje deficytu oksydazy siarczynowej są prawdopodobnie spowodowane toksycznym działaniem siarczynu, tiosiarczanu i sulfocysteiny na OUN.
- patomechanizm niedoboru kinazy adenozynowej jest związany ze zwiększonym stężeniem adenozyny oraz jej toksycznym działaniem na komórki.
- innym patomechanizmem może być hamowanie licznych metylotransferaz poprzez wtórnie podwyższone stężenia SAH.

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

Aminokwasy	Materiał	zaburzenie	wartości
Cystationina	osocze/mocz	deficyt cystationazy	podwyższona
Cystyna	mocz	Cystynuria: (cystyna, lizyna, arginina i ornityna w moczu)	podwyższona
Cystyna	krew	- deficyt kofaktora MoCo, - deficyt oksydazy siarczynowej	obniżona
Homocysteina	krew/mocz	- deficyt beta-syntazy cystationiny, - zaburzenia kobalaminy i kwasu foliowego	podwyższona
Homocysteina	krew	- deficyt adenozylotransferazy metioniny, - deficyt hydrolazy S-adenozylohomocysteiny, - deficyt N-metyltransferazy glicynowej, deficyt kinazy adenozyiny	podwyższone
Disiarczek Hcy-cys	krew	deficyt beta-syntazy cystationiny	podwyższone
Homocysteina	krew	- deficyt kofaktora MoCo, - deficyt oksydazy siarczynowej	obniżona
Metionina	Krew/CSF	zaburzenie remetylacji homocysteiny	obniżona
Metionina	Krew/mocz	- deficyt beta-syntazy cystationiny - hipermetioninemia	podwyższona
Sulfotlenek metioniny	krew	- deficyt beta-syntazy cystationiny - hipermetioninemia	podwyższona
S-Sulfocysteina	Krew/mocz	- deficyt kofaktora MoCo, - deficyt oksydazy siarczynowej	podwyższone



- większość zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych jest przynajmniej częściowo uleczalna,

dlatego

bardzo ważna jest szybka diagnostyka różnicowa w celu wdrożenia leczenia celowanego

Takiej diagnostyce powinien być poddany każdy pacjent z zaburzeniami neurologicznymi, chorobą mięśni lub dysfunkcją wątroby o nieustalonej etiologii.

Analiza profilu aminokwasów w osoczu i moczu, w tym homocysteiny, metioniny i sulfocysteiny powinna być pierwszym badaniem screeningowi w kierunku zaburzeń metabolizmu aminokwasów siarkowych.

Podsumowanie

Metabolizm aminokwasów siarkowych ma istotny wpływ na liczne szlaki przemian biochemicznych zachodzących w komórce:

- transport grup jednowęglowych na różnym stopniu utlenienia wpływa na podstawowe szlaki biochemiczne,
- proces demetylacji aktywuje metylację DNA
- transport grup metylowych uczestniczy w przemianach na szlaku dopaminergicznym
- różne formy utlenienia siarki pochodzącej od SAA są silnie reaktywne i w dużych ilościach mają negatywny wpływ na OUN.