

Pirydoksyna – najważniejsza witamina z grupy B?

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Pirydoksyna

- Witamina rozpuszczalna w wodzie
- Uczestniczy w przemianach zarówno ważnych aminokwasów jak i neurotransmiterów
- Jest odpowiedzialna za występowanie drgawek i padaczki lekoopornej

B6 - zależne zaburzenia należą do grupy wrodzonych wad metabolizmu spowodowane:

- brakiem aktywności oksydazy fosforanu pirydoksaminy (def. PNPO)
- inaktywacją PLP w pirydoksyno-zależnej padaczce (PDE)
- hiperprolinemią typu II
- zmniejszoną syntezą lub dostępnością PLP
- wrodzoną hipofosfatazją

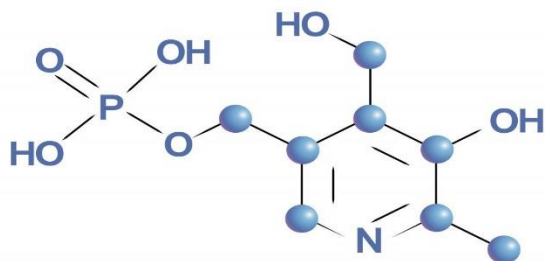
Pirydoksyna jako główny kofaktor przemian aminokwasów

- Aminokwasy - najważniejsze związki małowcząsteczkowe uczestniczące w metabolizmie komórki

- Liczne koenzymy odgrywają kluczową rolę w rozkładzie aminokwasów:

- Grupa α -aminowa aminokwasu jest odłączana, a pozostały szkielet węglowy jest przekształcany do głównego intermediatu metabolicznego.

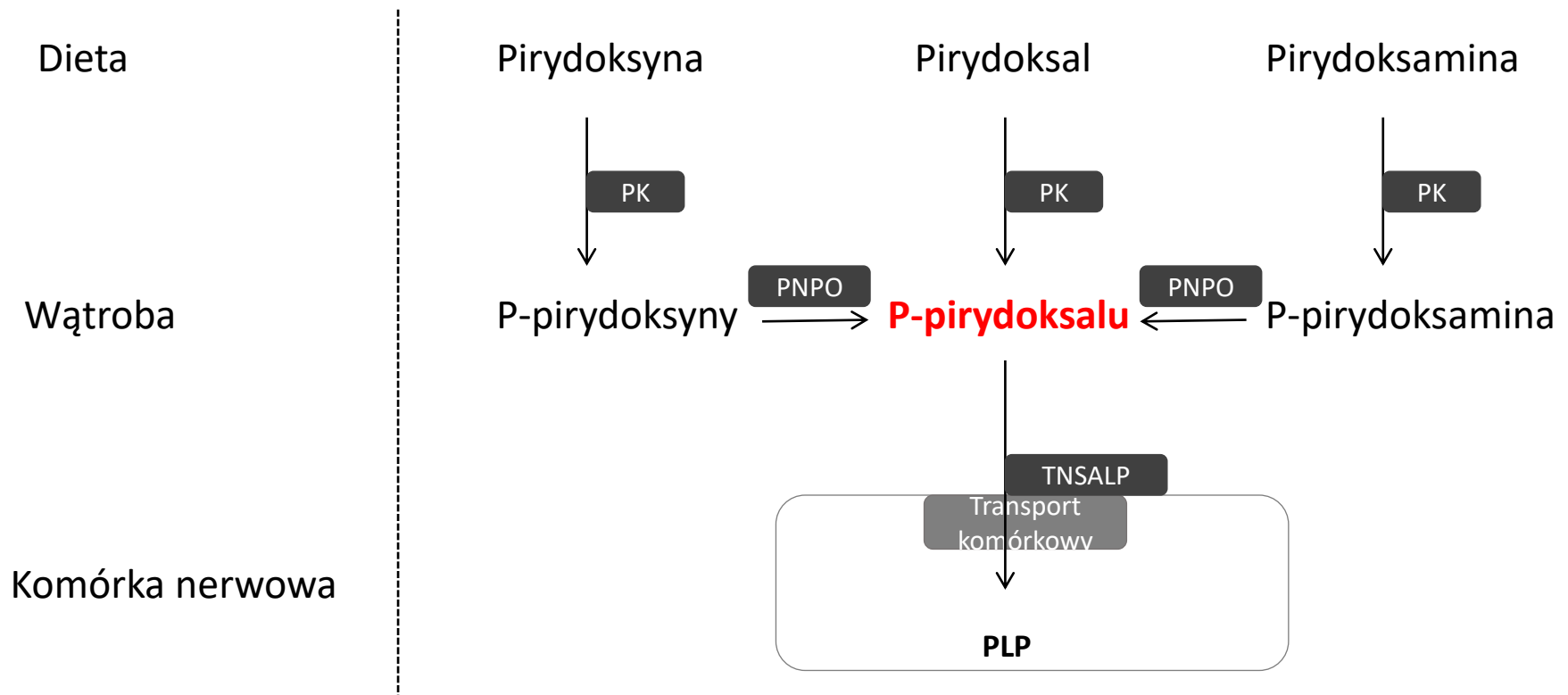
- Fosforan pirydoksalu (PLP)
- Kobalamina (B12)
- Tiamina (B1)
- Kwas foliowy (B9)



Pyridoxal phosphate

- Aktywna forma pirydoksyny

Metabolizm pirydoksyiny i jej witaminy



140 zależnych od PLP reakcji (70 w organizmie człowieka)

- komórka utrzymuje wewnątrzkomórkowe poziomy wolnego PLP w granicach 1 μ M, aby uniknąć niepożądanych reakcji.
- Zaangażowanie PLP w szlaki metaboliczne jest często widoczne w stanach niedoboru PLP, które mogą być związane z nieprawidłowościami biochemicznymi, np. podwyższona treonina w osoczu i glicyna lub niski poziom kwasu γ -aminomasłowy w CSF.

Reakcje obejmują różnorodne szlaki metaboliczne, w tym:

- metabolizm aminokwasów i neuroprzekaźników,
- metabolizm kwasu foliowego i 1-węglowego,
- synteza białek i poliamin, węglowodanów i lipidów
- metabolizm, funkcja mitochondriów i erytropoeza.

Fosforan pirydoksalu

Uczestniczy w przemianach:

- Aminokwasów
- Neuroprzekaźników
- Produktów rozpadu tryptofanu

Fosforan pirydoksalu

Niedobór fosforanu pirydoksalu/zaburzenie przyłączenia kofaktora do miejsca aktywnego enzymu wiąże się z obniżoną aktywności CBS i podwyższonym stężeniem homocysteiny a tym samym silniejszą aktywacją szlaku remetylacji i syntezy metioniny i SAM.

Zablokowanie nieodwracalnego szlaku transsulfuracji ogranicza syntezę cystationiny, cysteiny i glutationu i może nasilać stres oksydacyjny.

Niewystarczająca ilość PLP upośledza również inne istotne dla pracy OUN związki, jak neurotransmitery: aminy biogenne, glutaminian, GABA, glicyna.

Połączenie wszystkich szlaków zależnych od PLP prowadzi do zróżnicowanego fenotypu klinicznego.

PLP w metabolizmie neuroprzekaźników

PLP jest kofaktorem dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych odpowiadającej za syntezę dopaminy i serotoniny.

Odpowiada za przemiany kwasu glutaminowego i syntezę GABA

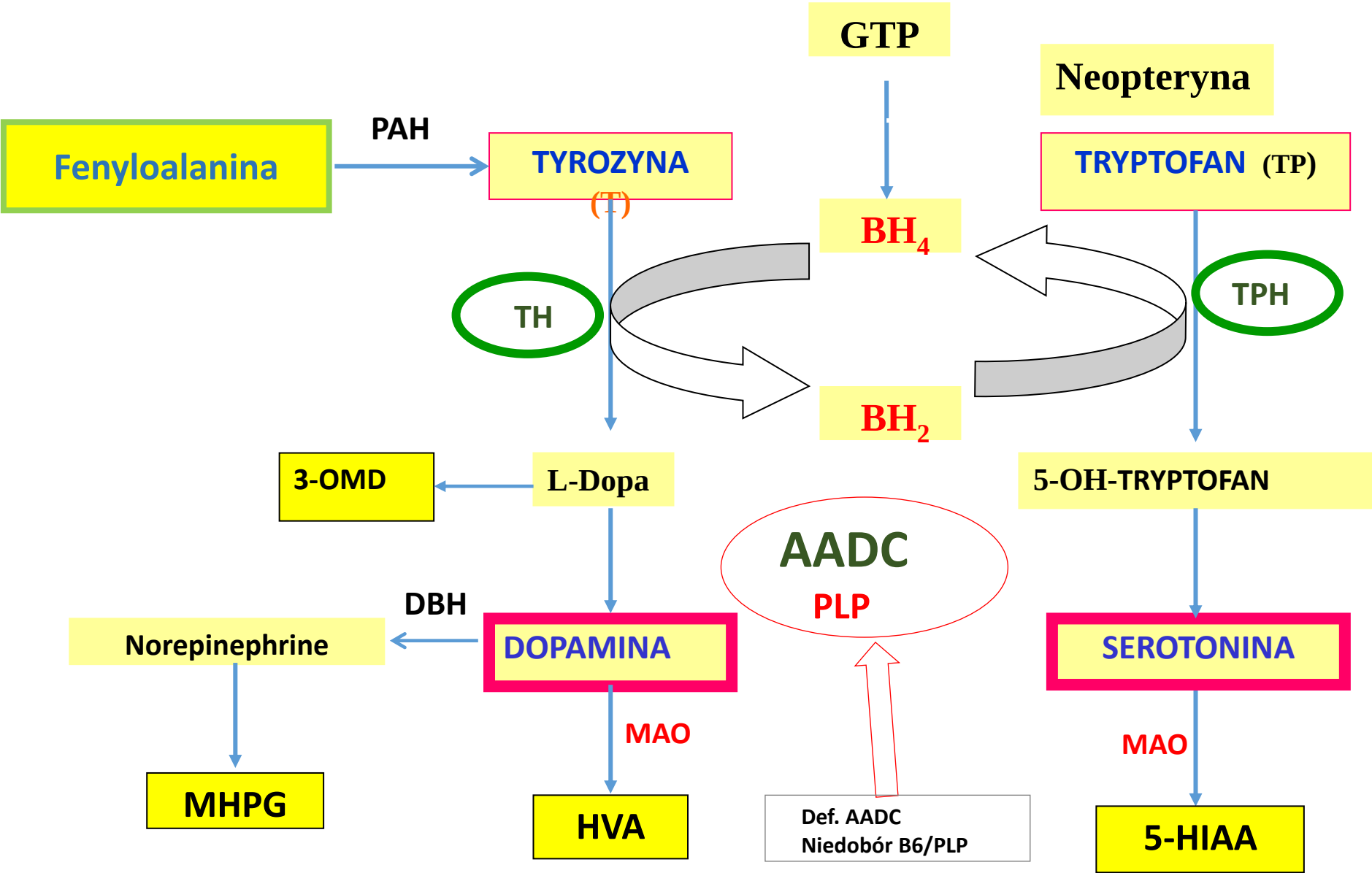
Zaburzenie na dowolnym etapie szlaku dopaminergicznego, serotonergicznego i GABAergicznego prowadzi do niedoborów amin biogennych i GABA.

- Serotonina oddziałuje na ośrodkowy układ nerwowy, wpływa na apetyt, sen lub funkcje poznawcze, a także jest dobrze znana ze swojej zdolności do poprawy ogólnego nastroju.
- Dopamina wpływa na współczulny układ nerwowy tam, gdzie się znajduje, bierze udział w regulacji ciśnienia krwi i tętna,
- GABA jest głównym czynnikiem hamującym, który szeroko kontroluje nadaktywność neuronów

Witamina B6 w metabolizmie amin biogennych

Aminy Biogenne:

- dopamina, noradrenalina i serotonina
- neuroprzekaźniki wzbudzające
- zależne od aminokwasów aromatycznych: tyrozyny i tryptofanu
- Zależne od witaminy B6 i B9 oraz tetrahydrobiopteryny.



Zaburzenia metabolizmu AB obejmują:

bezpośrednio

1/ deficyt enzymów na szlaku metabolizmu AB: TH, TPH, AADC, BHD, MAO;

2/ zaburzenia transportu AB

wtórnie

1/ Zaburzenia metabolizmu kofaktora BH₄

2/ deficyt kofaktora PLP

Deficyt AADC

Deficyt AADC – dziedziczony autosomalnie recesywnie, mutacja w genie *DDC*.

Wzrost stężenia L-dopa powoduje wzrosty metylacji L-dopy do 3-OMD.

Wzrost zapotrzebowania na grupy metylowe potrzebne do syntezy 3-OMD powoduje redukcje stężenia S-adenozylometioniny w CNS a czasami również redukcje stężenia 5-MTHF w PMR. Ma to silne powiązanie z metabolizmem homocysteiny i procesów metylacji.



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Deficyt dekarboksylazy L-aminokwasów aromatycznych

PŁYN MÓZGOWO-RDZENIOWY	
3-Orto-metyl-dopa	↑↑
5-hydroksytryptofan	↑
5-HIAA	↓
HVA	↓
L-dopa	N-↑
3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikol	N-↓
5-MTHF	N-↓
PLP	N
KREW, MOCZ	
Aktywność AADC	↓
VLA, VPA, AVA	N-↑
3-Orto-metyl-dopa	N-↑
L-dopa, 5-HT	N-↑
Prolaktyna(krew)	N-↑
Serotonina (krew), noradrenalina (krew)	N-↓
Dopamina (mocz), dihydroksyfenylomlekowy kwas (mocz)	N-↑

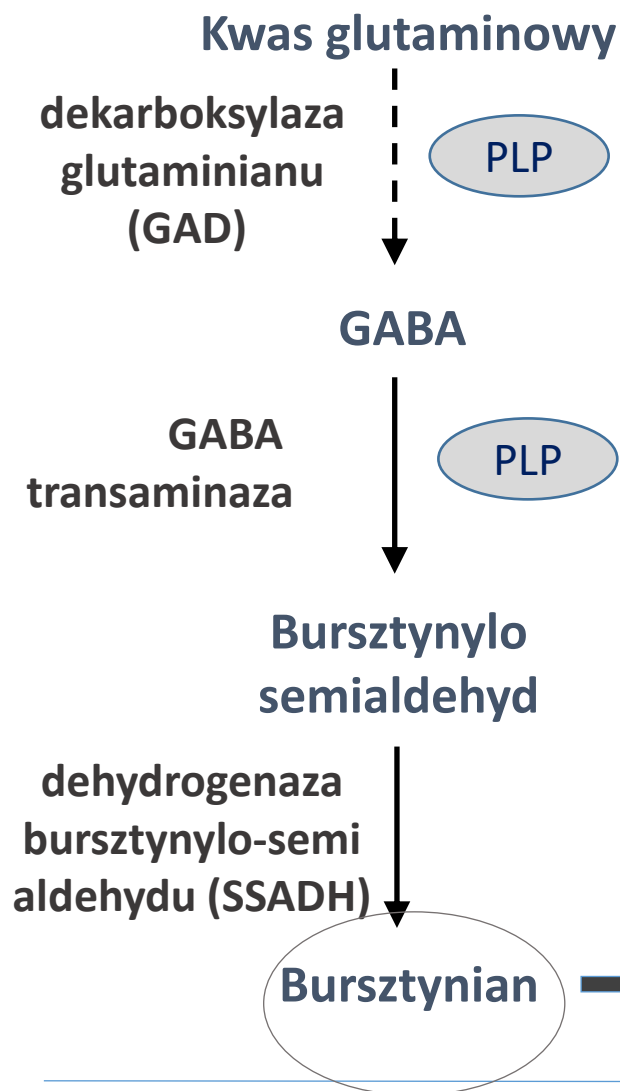


PLP w metabolizmie glutaminianu

Glutaminian:

- Jest wzbudzającym neurotransmiterem w ośrodkowym układzie nerwowym i odpowiada za uczenie, pamięć oraz wyższe funkcje poznawcze
- Jest potrzebny do syntezy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i glutationu
- Jest prekursorem N-acetyloglutaminianu, który jest wykorzystywany do detoksykacji amoniaku w cyklu moczniowym
- Stężenie glutaminianu rośnie w erytrocytach w zaburzeniach cyklu moczniowego

Metabolizm kwasu glutaminowego



Nieprawidłowy metabolizm kwasu glutaminowego:

- niedobór witaminy B6/PLP
- deficyt transaminazy GABA
- deficyt SSADH

Obejmuje transaminację α -ketoglutaranu do glutaminianu, który następnie ulega dekarboksylacji do GABA

α -ketoglutaranu potrzebny do przyjmowania grup aminowych musi być obecny we wszystkich procesach transaminacji GABA do SSAD

Metabolizm kwasu glutaminowego

Obejmuje przemiany kwasu glutaminowego w reakcji odwracalnej do glutaminy oraz do kwasu gama-aminomasłowego i bursztyniosemialdehydu

Główne zaburzenia na szlaku metabolizmu kwasu glutaminowego:

- Deficyt dekarboksylazy kwasu glutaminowego, (GAD)
- deficyt transaminazy GABA – (GABA-T)
- deficyt dehydrogenazy bursztyniosemi aldehydu (SAADH)

Szlak kwasu γ -aminomasłowego (GABA)

Kwas γ -aminomasłowy jest produktem pirydoksyno-zależnych przemian kwasu glutaminowego.

Zaburzenie na szlaku metabolizmu GABA w ośrodkowym układzie nerwowym spowodowane:

- deficytem dehydrogenazy bursztynylosemialdehydowej (SSADH)
- deficytem transaminazy GABA (GABA-T)

Wrodzone zaburzenia neurotransmisji – zaburzona równowaga pomiędzy poszczególnymi neurotransmiterami hamującymi i aktywującymi

Metabolizm seryny i glicyny – ściśle powiązany z PLP i kwasem foliowym

- Seryna dostarcza jeden atom węgla w postaci grupy formylowej do syntezy puryn i grupy metylowej do syntezy pirymidyn,
- Uczestniczy w reakcjach metylacji poprzez hydroksymetylotransferazę serynową katalizującą reakcje syntezy glicyny z seryny w obecności kwasu foliowego, który ulega redukcji do 5,10-MTHF wykorzystywanego w syntezie metioniny z homocysteiny,
- Podobnie jak glicyna, D- seryna jest ligandem dla receptorów NMDA, które są kluczowymi receptorami neurotransmiterowymi w mózgu,
- Receptory NMDA wymagają do swojej aktywacji dwóch agonistów: glutaminianu i glicyny,
- Stężenie seryny w PMR w pierwszych miesiącach życia jest największe, nawet do 65 $\mu\text{mol/l}$.

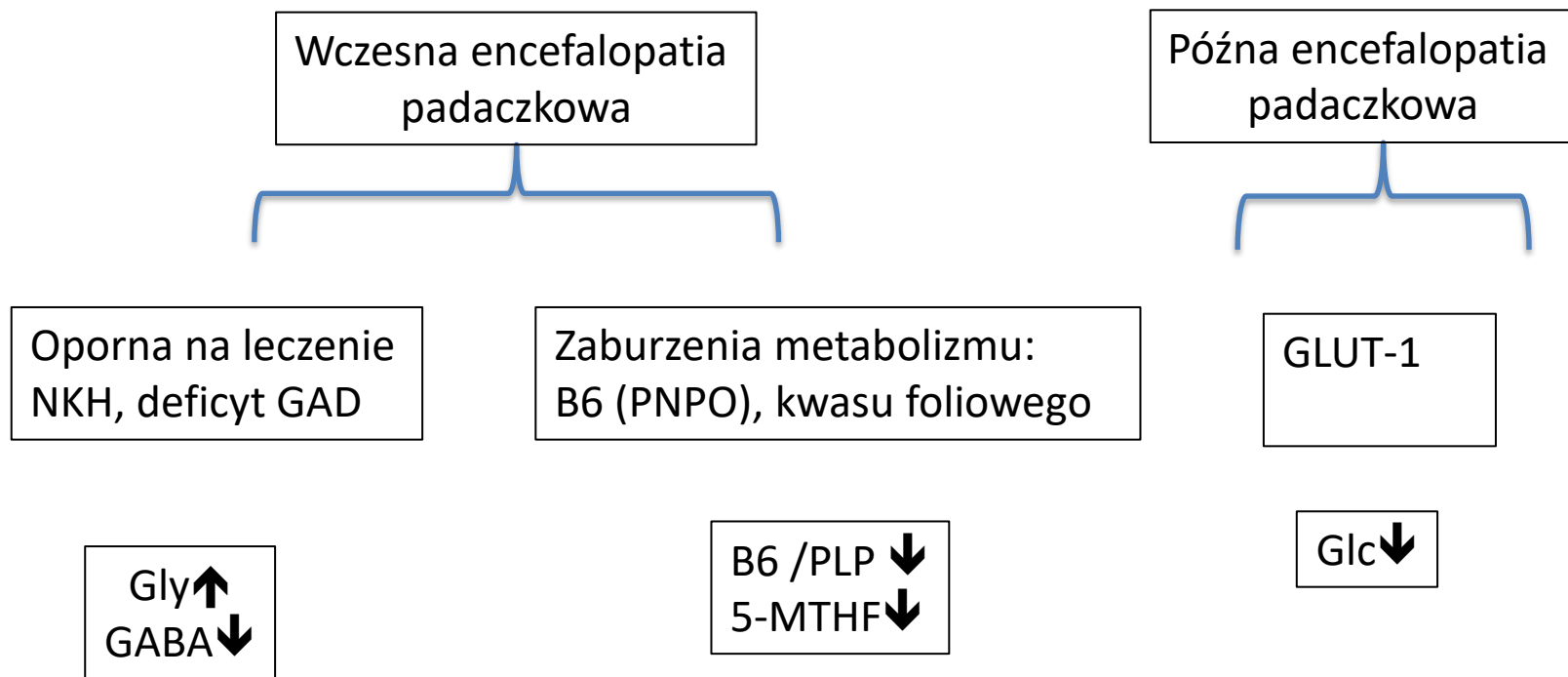
Seryna:

- Seryna w mózgu pochodzi z dwóch źródeł: wchłaniania i biosyntezy.
- Biosynteza seryny jest ubocznym szlakiem glikolizy.
- Pierwszym etapem jest utlenianie 3-fosfoglicerynianu (3-PG) do 3-fosfohydroksypirogronianu przez dehydrogenazę 3-fosfoglicerynianową (PHGDH)
- Konwersja 3-fosfohydroksypirogronianu do 3-fosfoseryny jest katalizowana przez aminotransferazę fosfoseryny, enzym zależny od PLP.
- Zaburzenia na szlaku biosyntezy seryny są przyczyną ciężkich objawów klinicznych związanych z zaburzeniami neurologicznymi:
 - wrodzoną mikrocefalią,
 - ciężką epilepsją i nieprawidłowy rozwój
- W CSF obserwuje się bardzo niskie stężenie seryny i glicyny.

Metabolizm Glicyny zależny od PLP

- Produkcja glicyny zależy od dostępności seryny i enzymu SHMT (hydroksymetylotransferaza seryny) zależnego od PLP.
- SHMT katalizuje przeniesienie grupy metylowej seryny do tetrahydrofolianu (THF), umożliwiając powstanie 5,10-metylenotetrahydrofolianu (5,10-metyloenetTHF) i glicyny.
- 5,10-metyleno-THF jest przekształcany przez enzym reduktazę metylenotetrahydrofolianową (MTHFR) do 5-MTHF, głównej krążącej formy folianu, która może służyć jako donor grup metylowych w tworzeniu S-adenozylometioniny (SAM).
- połączenie mniejszej ilości seryny z PLP może prowadzić do niższej aktywności SHMT, wyjaśniając spadek wewnątrzkomórkowego stężenia 5-MTHF w komórkach z niedoborem witaminy B6.

Zaburzenia metabolizmu neurotransmitterów



Wrodzone zaburzenia związane z PLP

1. Hipofosfatazja – niedobór fosfatazy alkalicznej (TNSALP)
2. Hiperfosfatazja – niedobór fosfatydyloinozytolu glikanu (PIGV)
3. Hiperprolinemia typu II – deficyt dehydrogenazy 5-karboksyланu piroliny (P5C)

Fenotyp kliniczny:

- drgawki i padaczka lekooporna
- hiperkalcemia (TNSALP – def.)
- niepełnosprawność intelektualna (P5C)
- dysmorfia (PIGV)

Hiperprolinemia II

W hiperprolinemii typu II mutacje w genie ALDH4A1 prowadzą do niedobór dehydrogenazy 5-karboksyланu piroliny (P5C), która katalizuje drugi etap katabolizmu proliny.

- P5C może reagować z PLP i go dezaktywować,
- prolina jest znacznie podwyższona w osoczu (często $> 1000 \mu\text{M}$),
- P5C można wykryć w moczu na podstawie reakcji barwnej z orto-aminobenzaldehydem.
- Analiza profilu kwasów organicznych w moczu może wykazać obecność pirolo-2-karboksyglicyny,

Diagnostyka niedoboru witaminy B6

- Profil aminokwasów w osoczu i płynie m-rdzeniowym: podwyższone stężenie treoniny i glicyny;
- Analiza metabolitów amin biogennych w płynie m-rdzeniowym
- Profil kwasów organicznych w moczu
- Analiza witaminy B6 w surowicy
- Analiza aktywnej formy witaminy B6 – PLP
- Oznaczenie aktywności PNPO (oksydazy 5-foforano-pirydoksyny/pirydoksaminy)/ badania molekularne

Witamina C jako kofaktor reakcji utleniania tryptofanu

- Enzym 2,3-dioksygenaza indoloaminy, który zależny od ASC (witaminy C) jest pierwszym enzymem kontrolującym procesy w metabolizmie tryptofanu i jest zaangażowany w patogenezę wielu chorób.

Podwójna rola witaminy C:

- jest antyoksydantem
- odpowiedzialny jest za regulację przemian tryptofanu do związków neuroaktywnych,
- jest kluczowym czynnikiem w komunikacji między układem nerwowym i odpornościowym.

Podsumowanie

- Biosynteza witaminy B6 i jej funkcja jako kofaktor zostały dobrze poznane,
- Witamina B6 może być wykorzystywana jako suplement diety, ale może być również stosowana jako środek farmakologiczny do leczenia.
- Podobnie, PLP może być stosowany jako środek leczniczy.
- Jednak dokładne mechanizmy tego, w jaki sposób wit. B6 jest korzystna, są często wciąż nieuchwytnie i solidne zdefiniowanie ich jest prawdopodobnie jednym z trudniejszych zadań w najbliższej przyszłości.