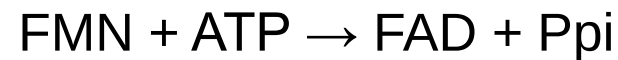


Ryboflawina i niacyna w przemianach metabolicznych komórki

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Witamina B2 (RYBOFLAWINA)

- Ryboflawina stanowi reaktywną grupę koenzymów reakcji utleniania i redukcji. Formy aktywne ryboflawiny to:
 - **FMN** – mononukleotyd flawinowy
ester kwasu fosforowego i ryboflawiny powstały wskutek fosforylacji ryboflawiny;
 - **FAD** – dinukleotyd flawinoadeninowy
(FAD – forma utleniona, FADH₂ – forma zredukowana). - FAD złożony z mononukleotydu flawinowego (FMN) i adenozynomonofosforanu (AMP).



Witamina B2 (RYBOFLAWINA)

- Ryboflawina jest prekursorem dinukleotydu flawinowo-adeninowego (FAD) i mononukleotydu flawiny (FMN), które mają zasadnicze znaczenie dla aktywności oksydaz, reduktaz i dehydrogenaz.
- Głównym miejscem magazynowania ryboflawiny w organizmie jest wątroba (przechowując ryboflawinę głównie jako FAD) oraz śledziona, nerki, serce
Krażące osocze zawiera 50% ryboflawiny, 40% FAD, 10% FMN,

Źródła witaminy B2 - RYBOFLAWINY

Dostarczana do organizmu z pożywieniem

Występuje w wątrobie, chudych serach, migdałach, grzybach, dziczyźnie, jajach, zielonych częściach warzyw, łososiu, pstrągu, makreli, pełnoziarnistym pieczywie, maźkach, fasoli, grochu, soi, mleku, jogurcie, kefirze, maślanie, drożdżach i orzechach włoskich, a także w różnych rodzajach mięs.

Niedobory witaminy B2 - RYBOFLAWINY

- opóźnienie wzrostu,
- uszkodzenie gałek ocznych i rogówki, pogorszenie ostrości wzroku, światłowstręt, łzawienie, łatwe męczenie się oczu i okołorogówkowe wrastanie naczyń (uczestniczy bowiem w transporcie tlenu w soczewce oka, chroni przed zaćmą)
- kłopoty z koncentracją, zawroty głowy, bezsenność,
- zaburzenia oddychania,
- obrzmienie lub pękanie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie czerwieni warg, języka lub błon śluzowych, pleśniawki, zajady jamy ustnej, łojotok, łuszczące się zmiany skórne okolic nosa, ust, czoła i uszu, wypadanie włosów

Witamina B2 (RYBOFLAWINA)

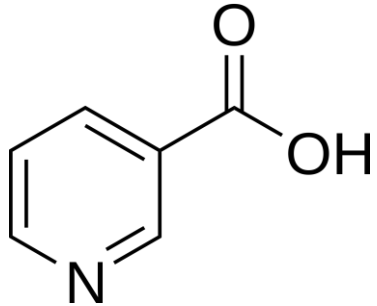
Mitochondria zawierają pięć dehydrogenaz acylo-CoA, które wymafają FAD jako kofaktora

1. Dehydrogenaza izowalerylo-CoA (IVDH)
 2. Dehydrogenaza acylo-CoA o rozgałęzionym łańcuchu (BACDH)
 3. Dehydrogenaza acylo-CoA o rozgałęzionym łańcuchu 2-metylowym (MBCADH)
 4. Dehydrogenaza izobutyrylo-CoA (IBDH)
 5. Dehydrogenaza acylo-CoA o krótkim łańcuchu (SCADH)
- Niedobór witaminy B2 powoduje obniżenie aktywności dehydrogenaz acylo-CoA, (szczególnie krótkołańcuchowych dehydrogenaz acylo-CoA i izowalerylo-CoA). W wyniku zahamowania dehydrogenazy mitochondrialne utlenianie kwasów tłuszczowych i aminokwasów rozgałęzionych uległo silnemu zahamowaniu

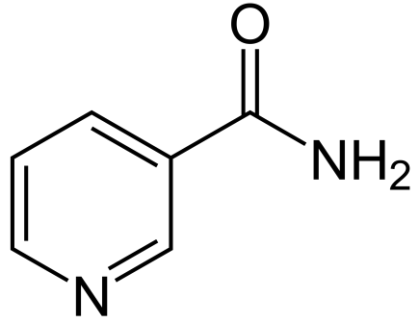
Niedobory witaminy B2 - RYBOFLAWINY

- Zazwyczaj niedobory witaminy B2 są częste ale nie groźne dla życia dzięki mechanizmom zapobiegającym utracie ryboflawiny z tkanek – ryboflawina z degradowanych enzymów jest wbudowywana w nowopowstające enzymy.
- W związku z zaangażowaniem w proces β -oksydacji kwasów tłuszczowych, ciężkie przypadki niedoboru ryboflawiny przypominają deficyt wielu dehydrogenaz acylo-CoA (MADD, GAI1).
- Recesywne mutacje SLC52A2 i SLC52A3 transporterów ryboflawiny ludzkich RFVT2 i RFVT3 spowodować zespół Brown-Vialetto-Van Laere i Fazio-Londe.

NIACYNA (B3) - wspólna nazwa dla kwasu nikotynowego i nikotynamidu



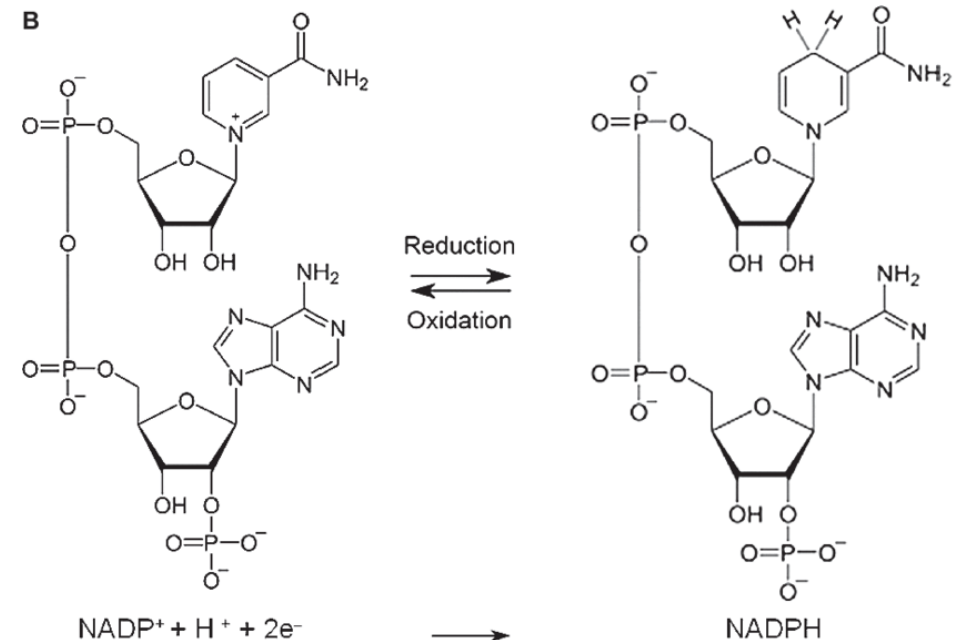
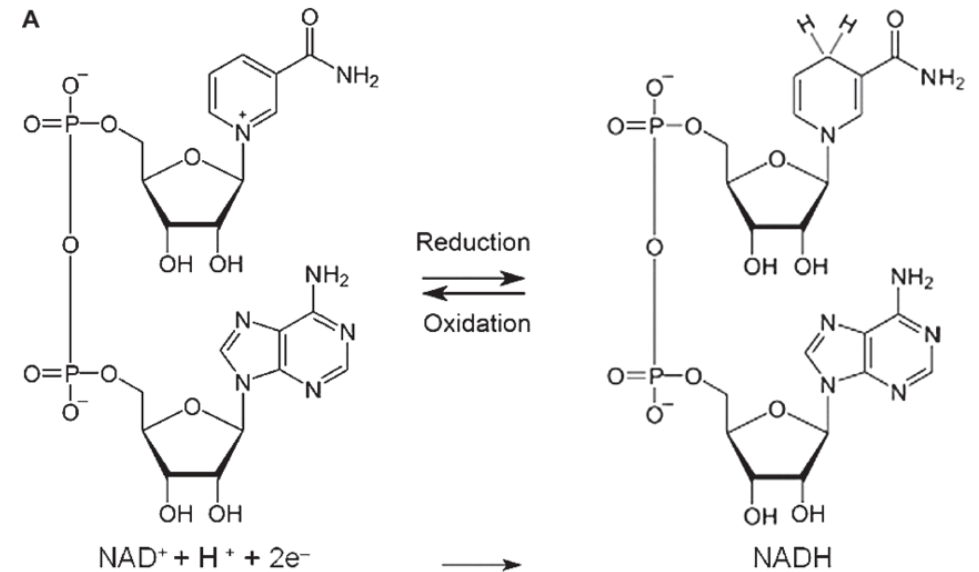
Kwas nikotynowy



nikotynamid

Niacyna stanowi reaktywną grupę koenzymów enzymów reakcji utleniania i redukcji:

- **Dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD)**
- **Fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADP)**



Źródła niacyny

- Żywność:

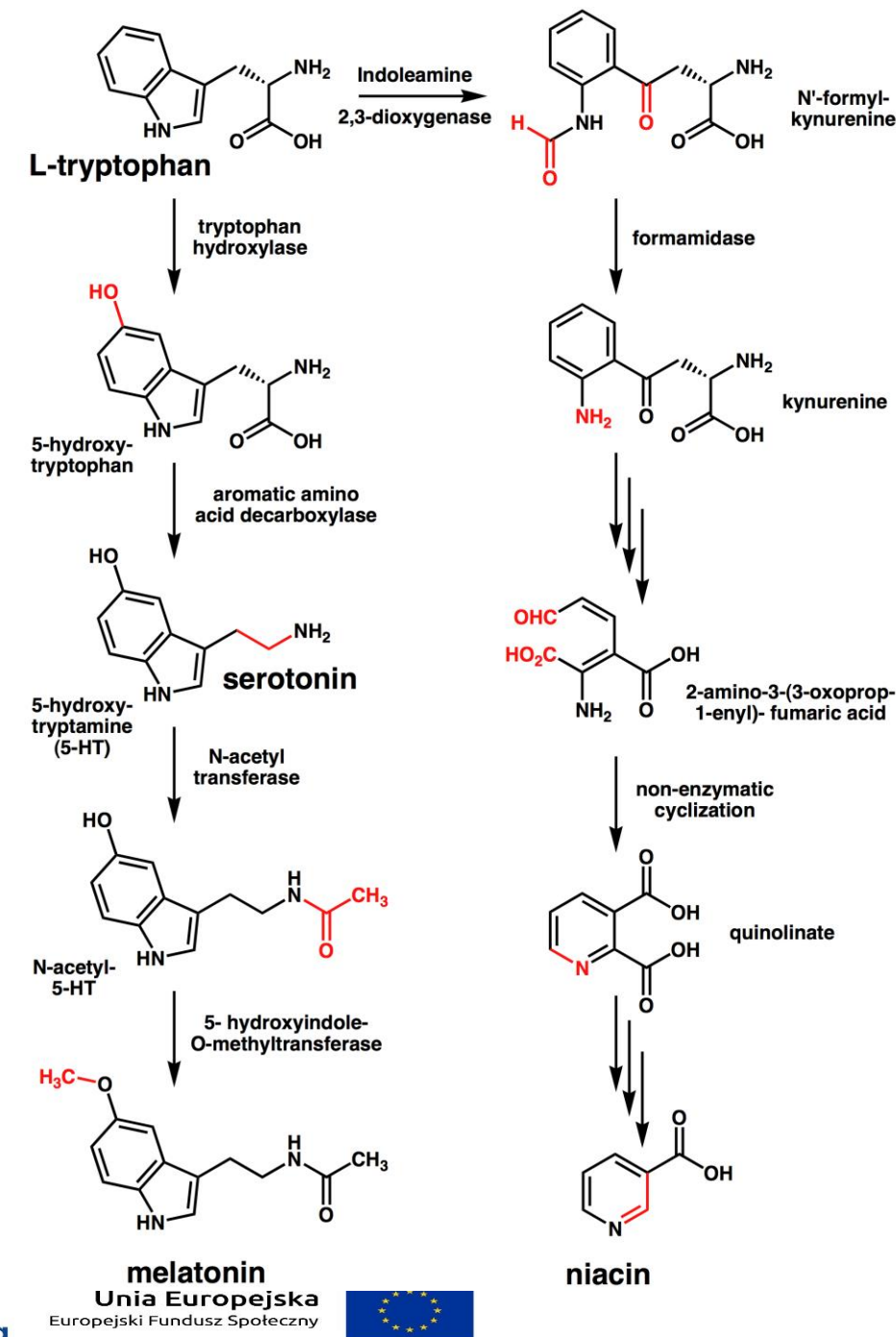
Występuje powszechnie w produktach roślinnych i zwierzęcych, np. w mięsie, orzechach i ziarnach zbóż. W przypadku niedoboru może być podawana domięśniowo i doustnie.

- Synteza w wątrobie z tryptofanu (przy udziale enzymów zależnych od witaminy B6, ryboflawiny, a także enzymów zawierających żelazo. Średnio 1 mg niacyny może być zsyntetyzowany z 60 mg spożytego tryptofanu).

Niedobór witaminy B3 - NIACYNY

Przyczyny niedoboru

- niewłaściwa dieta,
- zaburzenia wchłaniania niacyny
- zaburzone wytwarzanie niacyny z tryptofanu (niedobór witaminy B2 (ryboflawiny) i / lub B6 (pirydoksyny) zmniejsza syntezę niacyny z tryptofanu i może prowadzić do wtórnego niedoboru witaminy B3)
- nadużywanie alkoholu,
- zaburzenia układu trawiennego lub
- długotrwałe stosowanie leków (izoniazyd, leki przeciw gruźlicy)



Niedobór witaminy B3 - NIACYNY

Pelagra – choroba będąca skutkiem niedoboru witaminy B3.

Wpływa na stan skóry, układu nerwowego, układ trawienny i błon śluzowych.

Objawy pelagry:

- Zmiany zapalne skóry przypominające oparzenia słoneczne, przebarwienie głównie na twarzy, dłoniach, szyi.
- Ból, obrzęk i podrażnienie jamy ustnej lub błon śluzowych. Poważny niedobór może powodować opuchliznę języka lub rany w jamie ustnej.
- Ból i pieczenie w gardle, klatce piersiowej lub żołądku.
- Problemy trawienne takie jak wymioty, nudności, biegunka i zaparcia, a nawet wrzody w jelitach i krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Zaburzenia zdrowia psychicznego, w tym psychoza, splątanie, problemy z pamięcią, depresja.

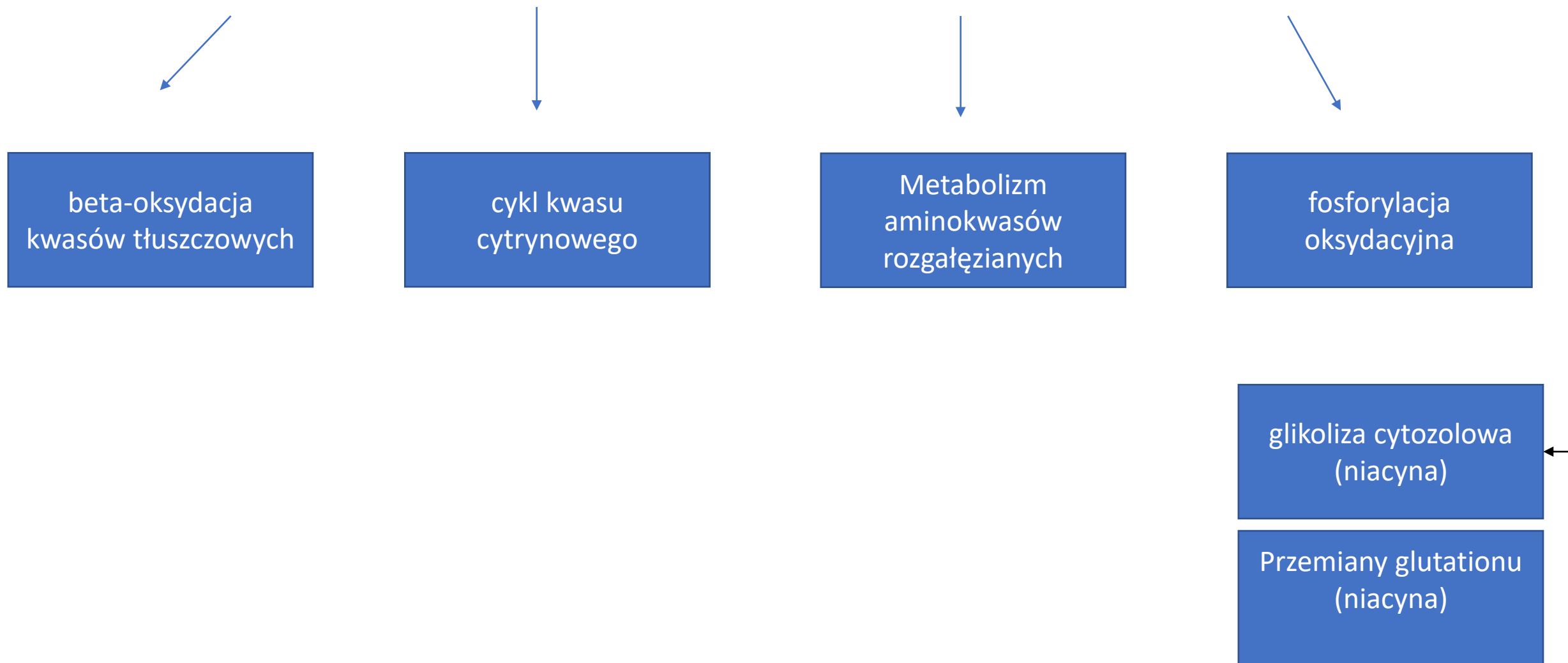
Witamina B3 (NIACYNA)

- Mają kluczowe znaczenie dla metabolizmu energii (produkcja energii, w tym mitochondrialna fosforylacja oksydacyjna / cykl kwasu cytrynowego, beta-oksydacja kwasów tłuszczowych i glikoliza cytozolowa).

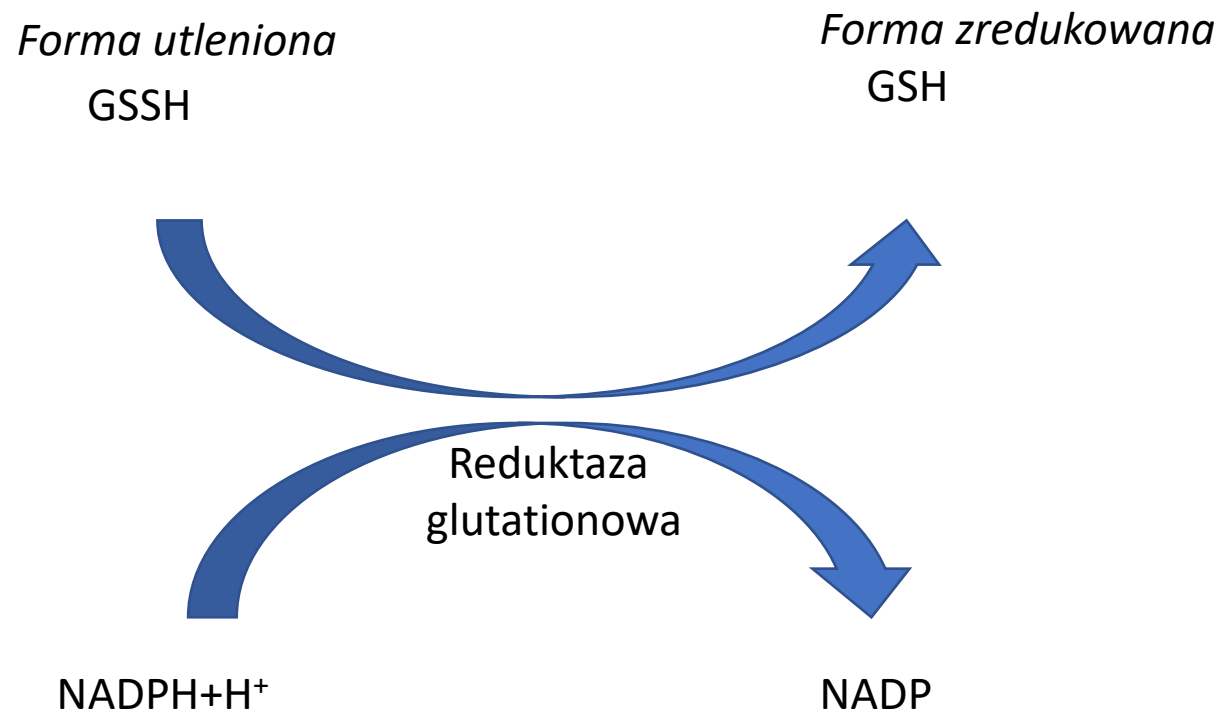
NAD⁺, który działa jako nośnik elektronów, tworząc ATP przez oddychanie mitochondrialne lub glikolizę,

NADP⁺, który pełni rolę donora wodoru w redukcyjnej biosyntezie kwasów tłuszczowych, steroidów lub jako koenzym w pentozowym szlaku fosforanowym.

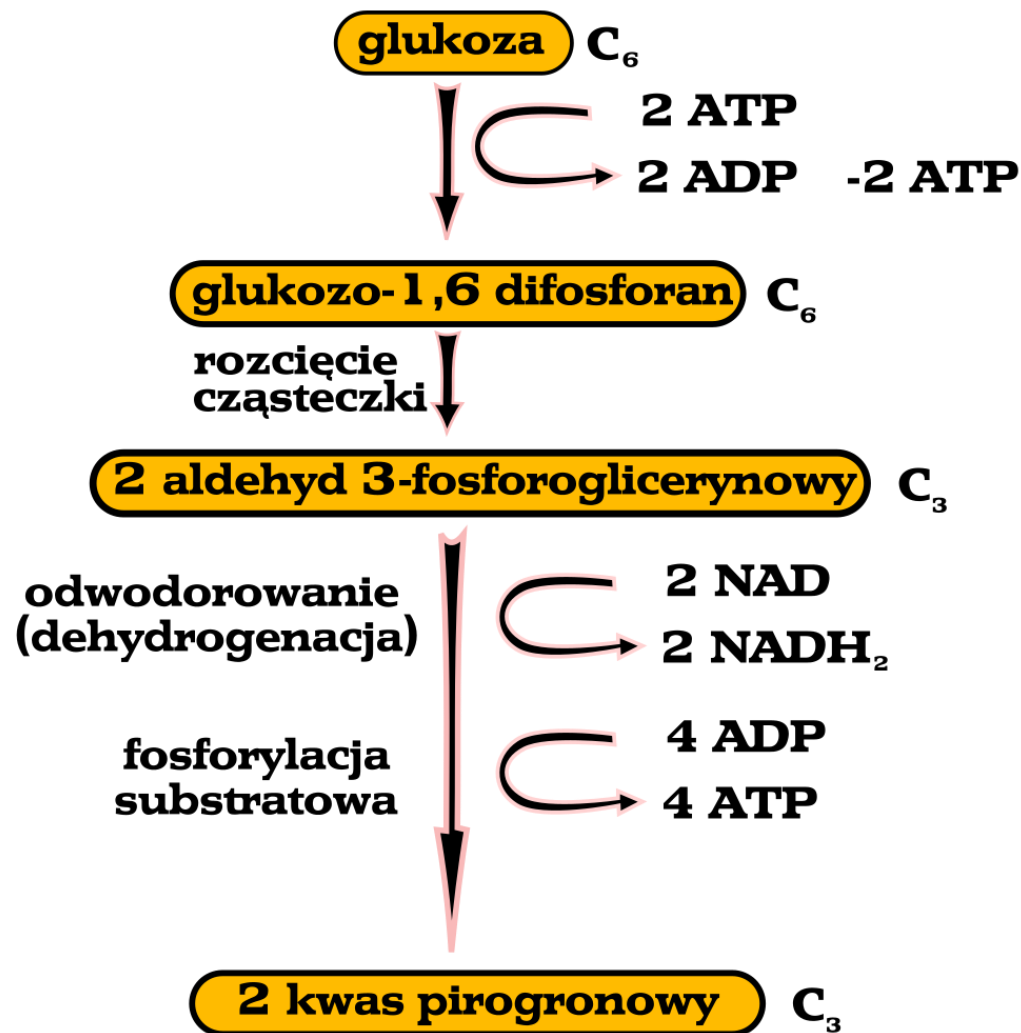
Witamina B2 (RYBOFLAWINA) i B3 (NIACYNA)



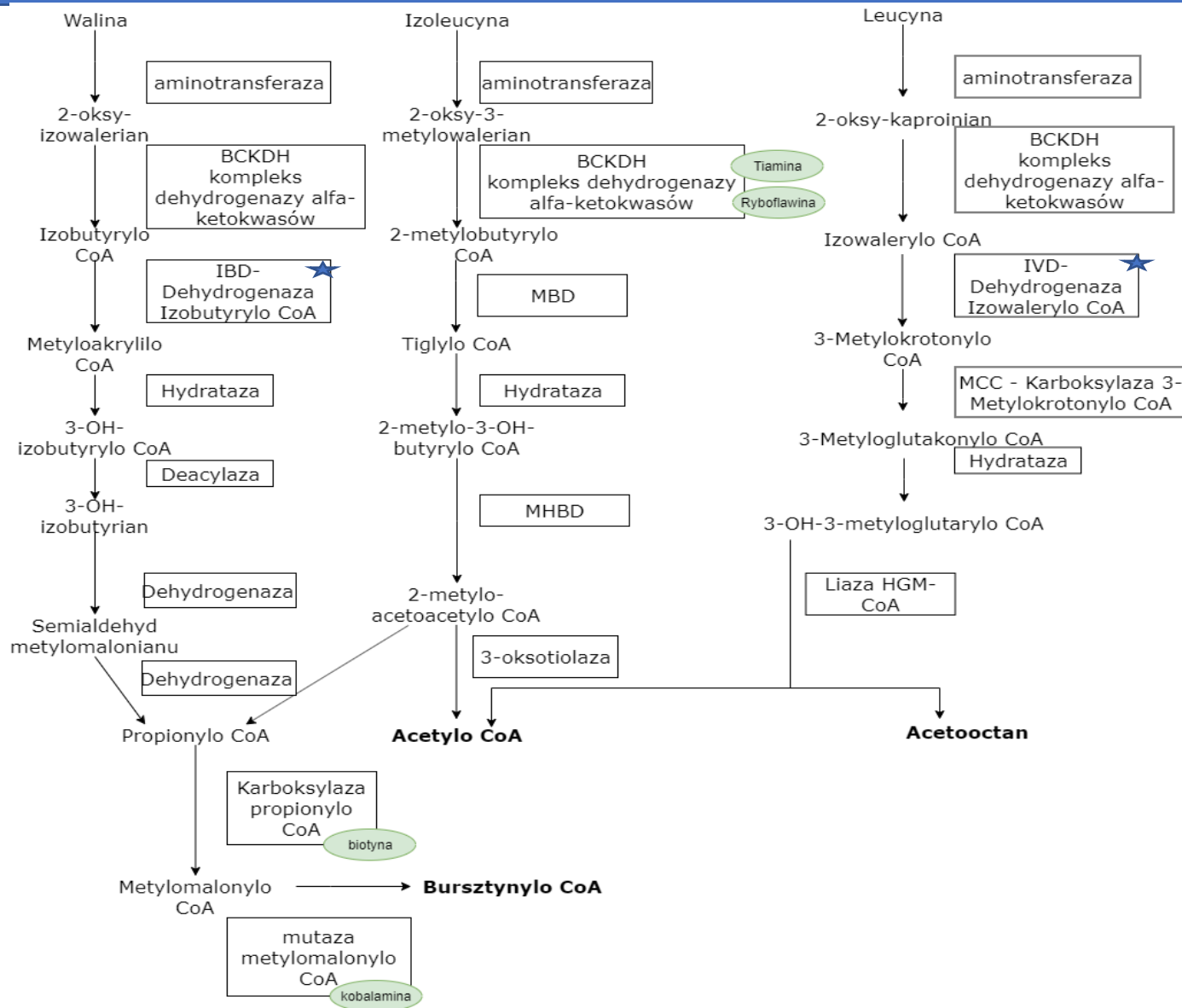
Metabolizm glutationu(niacyna)



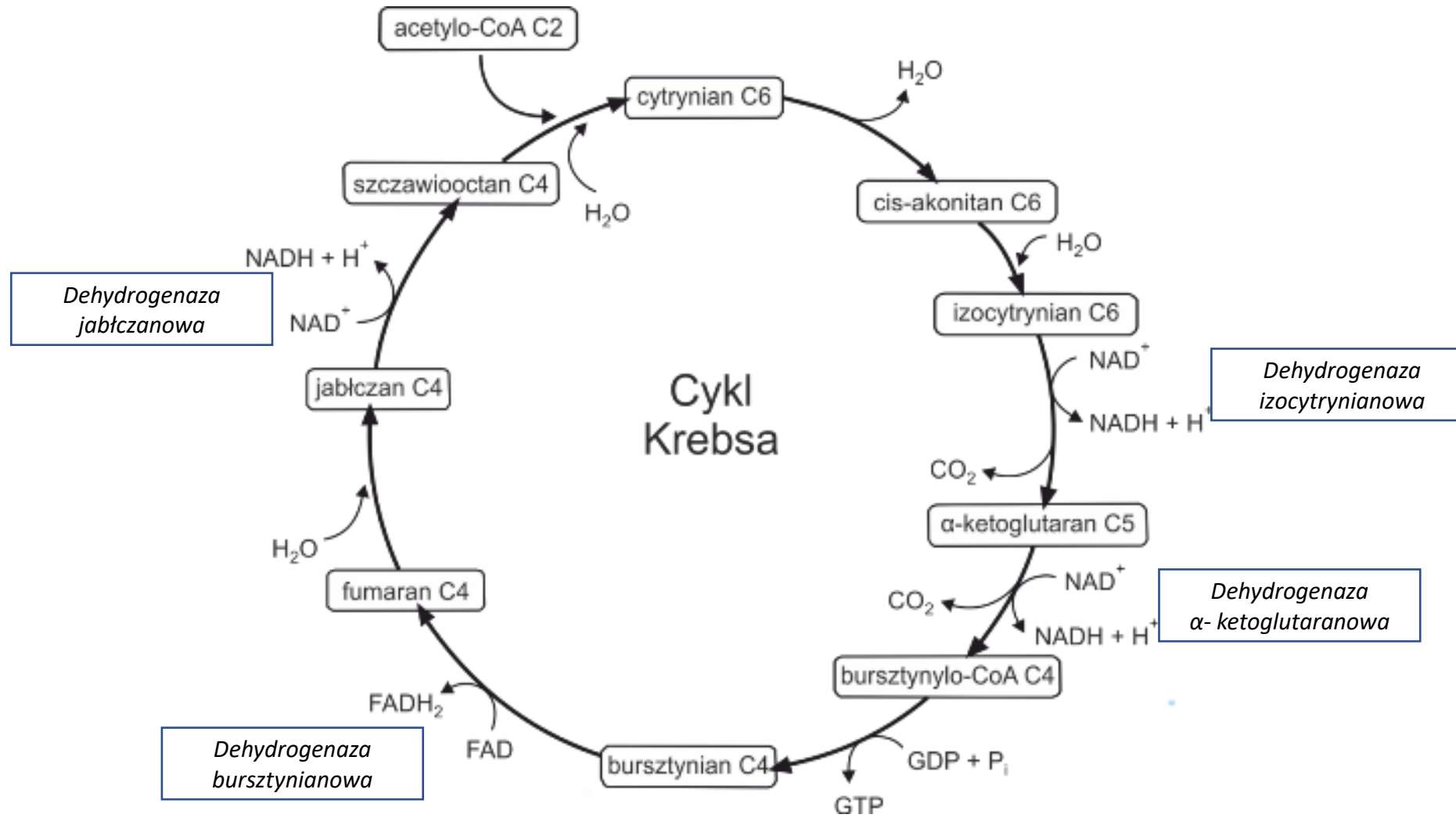
Glikoliza cytozolowa (niacyna)



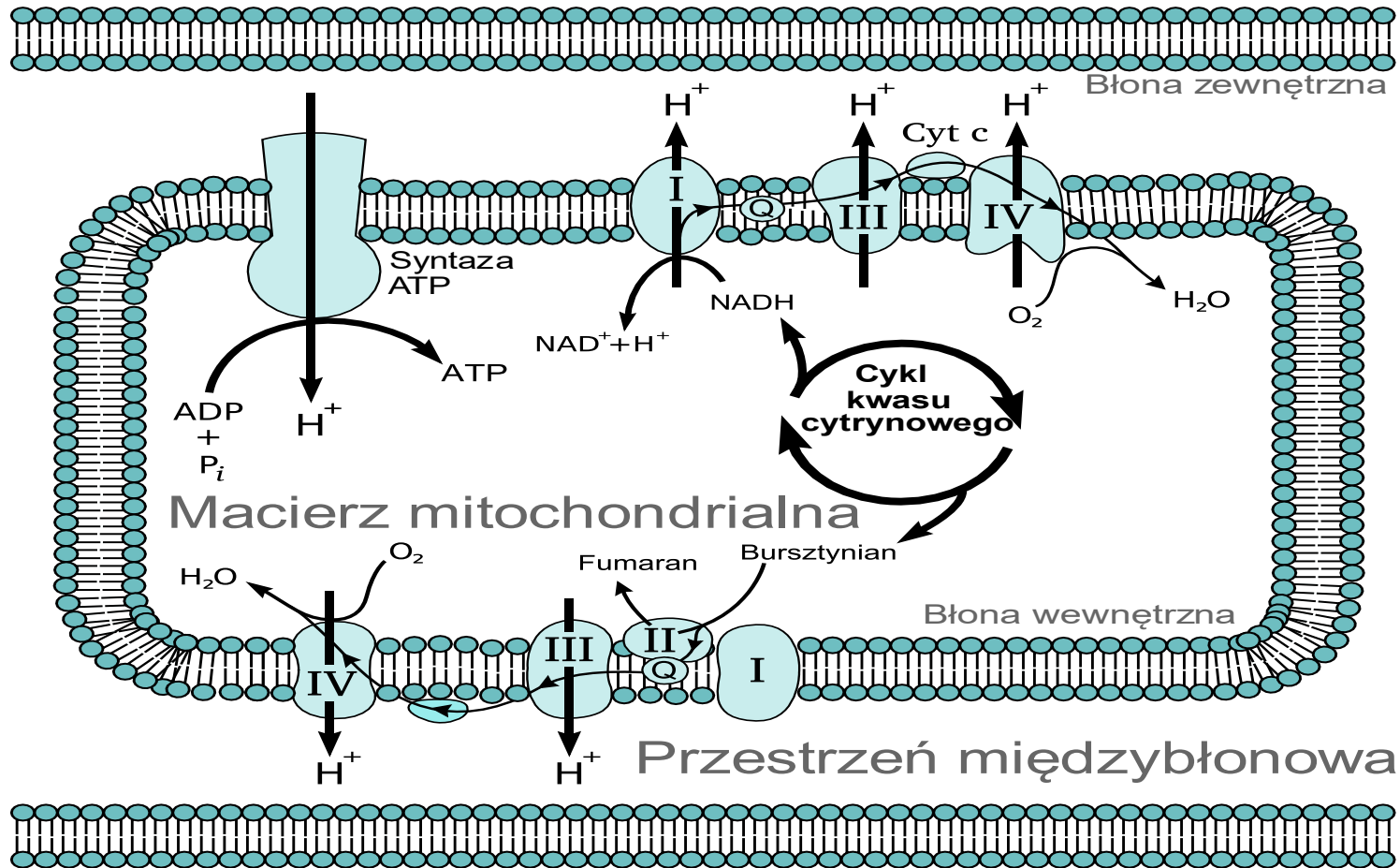
Metabolizm aminokwasów rozgałęzianych



Cykl kwasu cytrynowego



Oksydacyjna fosforylacja



Przekształcenie energii uwolnionej podczas utleniania zredukowanych nukleotydów, NADH i FADH₂, w energię zmagazynowaną w postaci ATP.

W wyniku szeregu reakcji redoks, zachodzi na kompleksach białkowych (łańcuch oddechowy), elektrony przenoszone są ze zredukowanych nukleotydów, NADH i FADH₂, na pełniący funkcję akceptora elektronów tlen.

Łańcuch oddechowy (mitochondrialny łańcuch transportu elektronów) tworzą cztery kompleksy białkowe:

Kompleks I –dehydrogenaza NADH

Kompleks II -dehydrogenaza bursztynianowa

Kompleks III –kompleks cytochromów bc₁

Kompleks IV –oksydaza cytochromowa

☐ Jony Fe-S –centra żelazo-siarkowe

☐ Koenzymy –mononukleotyd flawinowy (FMN), dinukleotyd flawinowy (FAD), ubichinon (Q)

Beta oksydacja kwasów tłuszczowych

Kwasy tłuszczowe stanowią bardzo wydajne źródło energii niezbędnej do napędzania procesów życiowych komórek.

Energia pozyskiwana jest z nich dzięki trzem następującym kolejno po sobie procesom:

- beta-oksydacji,
- cyklowi Krebsa
- łańcuchowi oddechowemu.

Wszystkie one przebiegają w mitochondriach.

Beta oksydacja kwasów tłuszczowych

Beta-oksydacja polega na kolejnym odcinaniu jednostek dwuwęglowych (w postaci acetylokoenzymu A) od łańcucha węglowodorowego kwasu tłuszczowego, co skutkuje jego stopniowym skracaniem, aż do całkowitego zmetabolizowania.

Powstające jednostki acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) są substratem dla cyklu Krebsa, gdzie ulegają dalszemu utlenieniu z pozyskaniem energii.

Dodatkowo, podczas beta-oksydacji redukowane są nośniki NAD i FAD, które następnie włączają się bezpośrednio w produkcję nośników energii w łańcuchu oddechowym.

β -oksydacja kwasów tłuszczowych

Rozkład kwasów tłuszczowych zachodzi w mitochondrium i jest sekwencją powtarzających się czterech reakcji

- Utlenianie związanego z reduktazą FAD
- Uwodnienie
- Utlenienie połączone z redukcją NAD
- Tiolizy zachodzącej przy udziale CoA

Reakcje te są katalizowane przez różne enzymy w zależności od długości łańcucha utlenianego kwasu tłuszczowego.

Zachodzi we wszystkich tkankach poza tkanką nerwową i erytrocytami

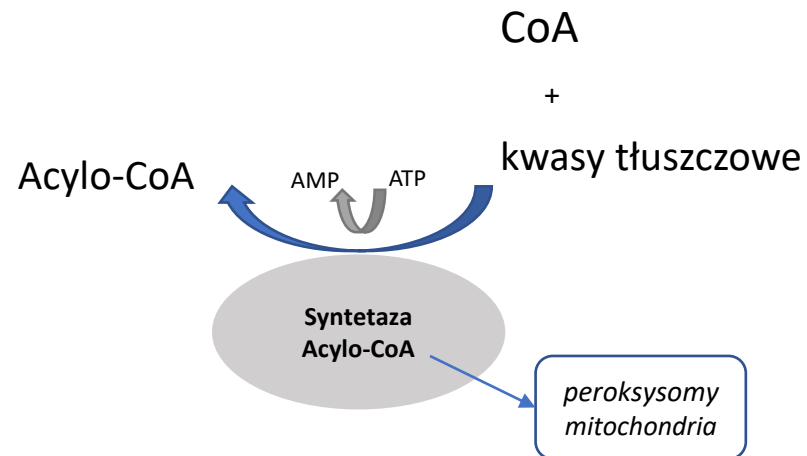
kwasy tłuszczowe

- Krótkołańcuchowe – 1- 6 atomów węgla
 - Średniołańcuchowe – 6-8 atomów węgla
 - Długołańcuchowe -12 lub więcej atomów węgla
 - Bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe - C20,C22 (beta- oksydacja zachodzi w peroksysomach; prowadzi do utworzenia acetylo-CoA i nadtlenku wodoru)
- } Beta-oksydacja zachodzi w mitochondrium;
prowadzi do utworzenia acetylo-CoA

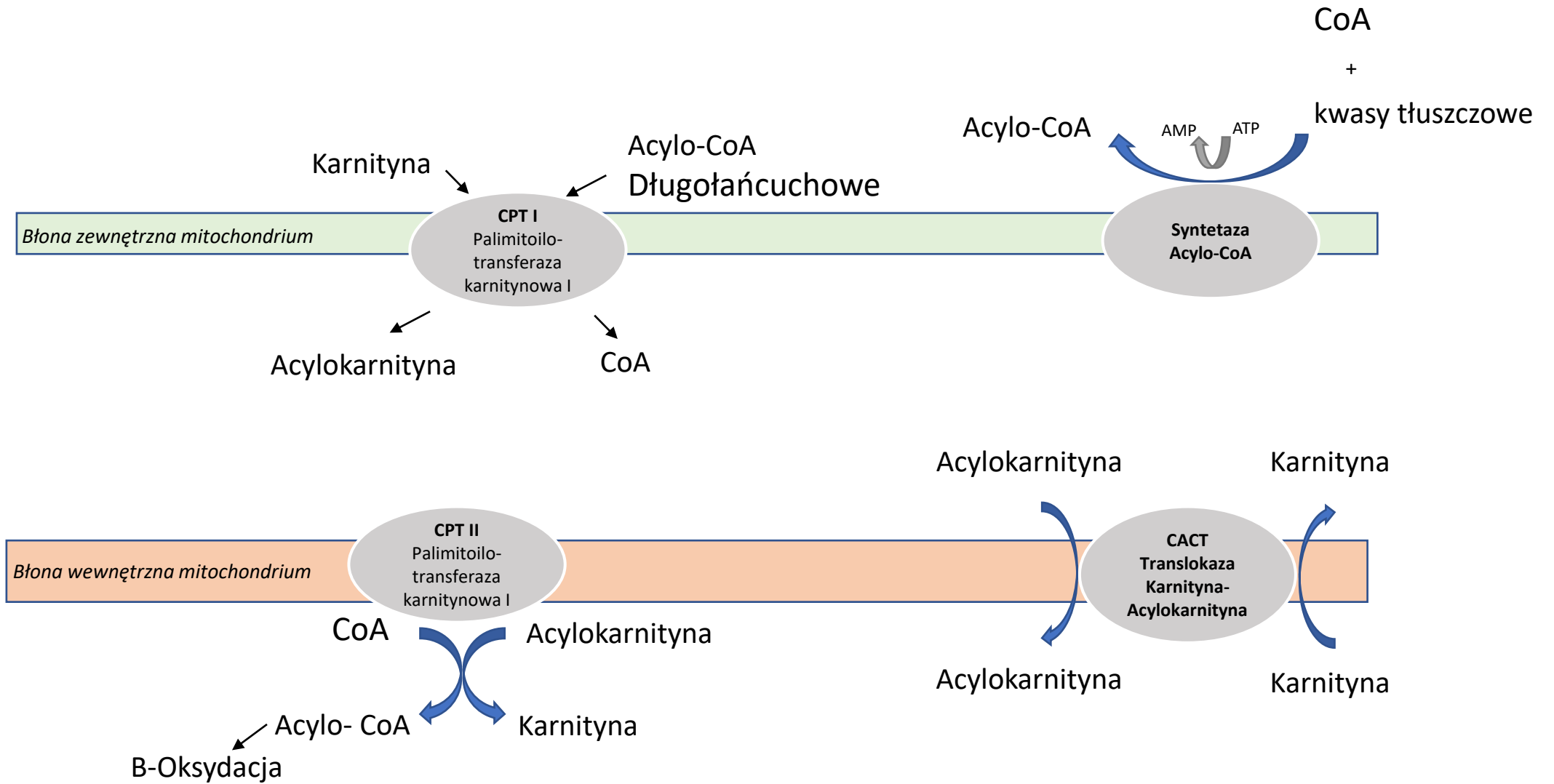
Długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (12 lub więcej atomów węgla) wymagają udziału karnityny aby przedostać się do mitochondrium

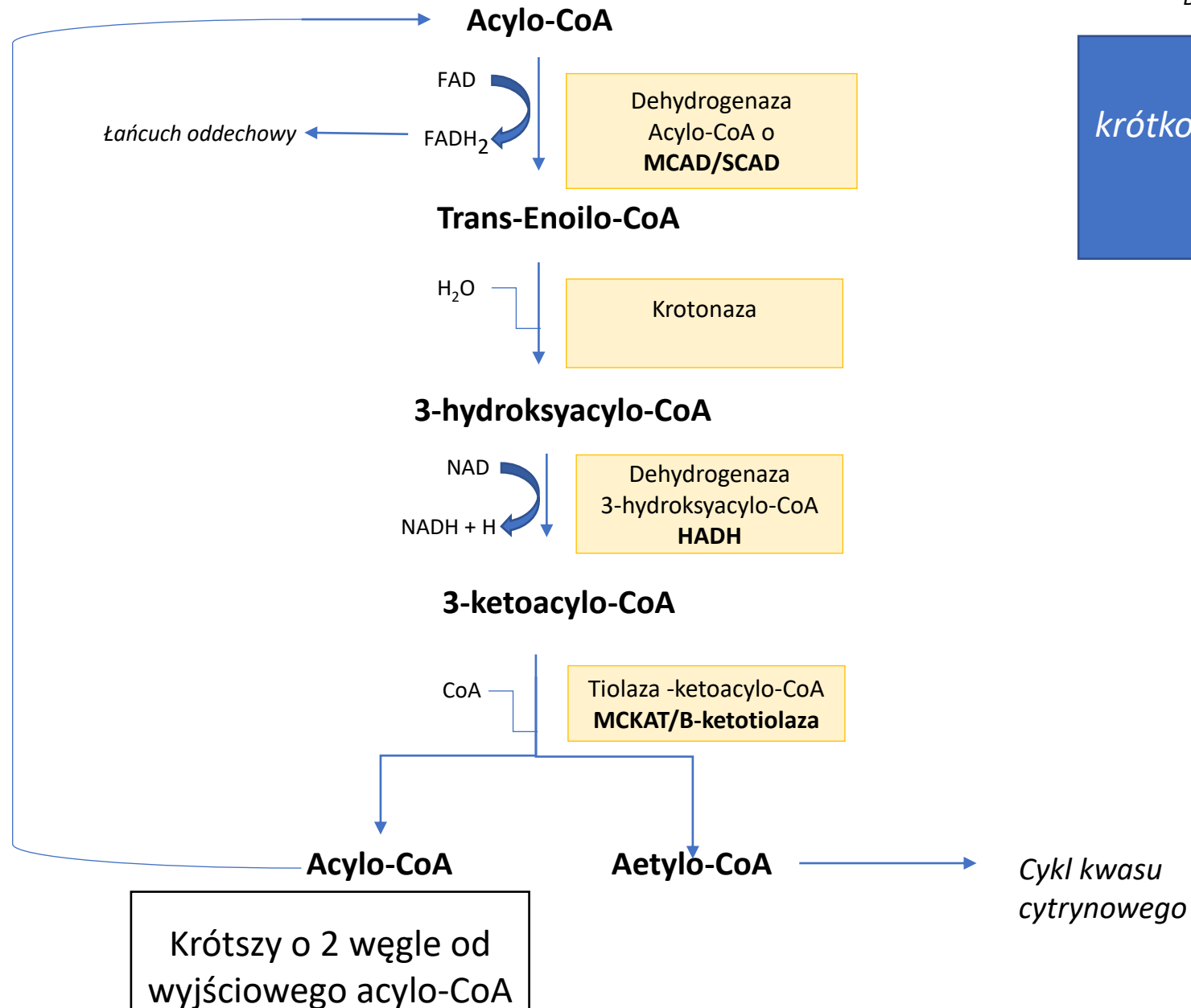
kwasy tłuszczowe

- Aby wejść w szlak beta-oksydacji, kwasy tłuszczowe muszą ulec przekształceniu w **acylo-CoA**

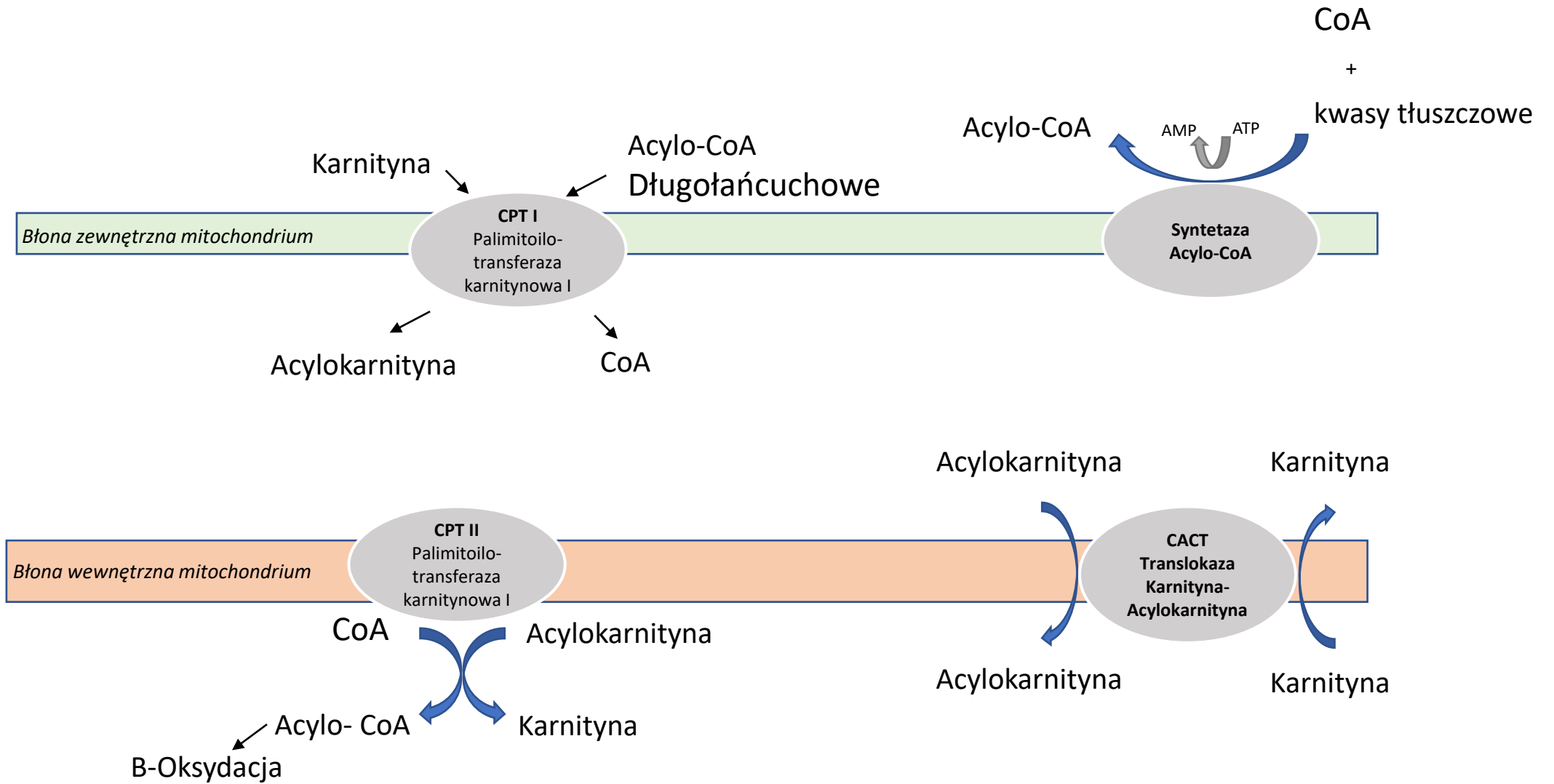


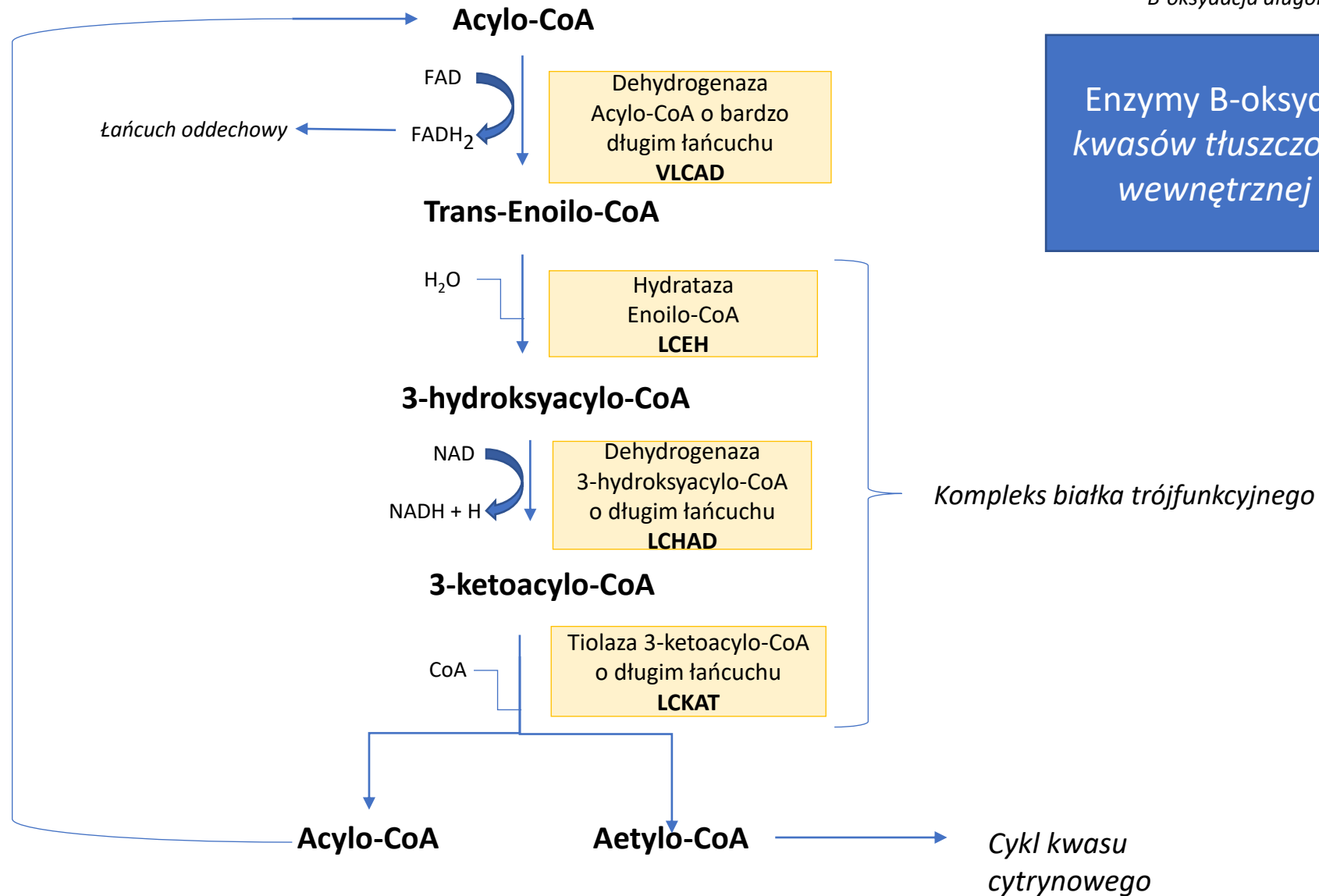
- Krótko- i średniołańcuchowe acylo-Co przenikają się do przestrzeni międzybłonowej mitochondrium a następnie przez błonę wewnętrzną do matriks mitochondrialnej
- Długołańcuchowe acylo-Co przenikają się do przestrzeni międzybłonowej mitochondrium ale wymagają udziału karnityny aby przedostać się do matriks mitochondrialnej



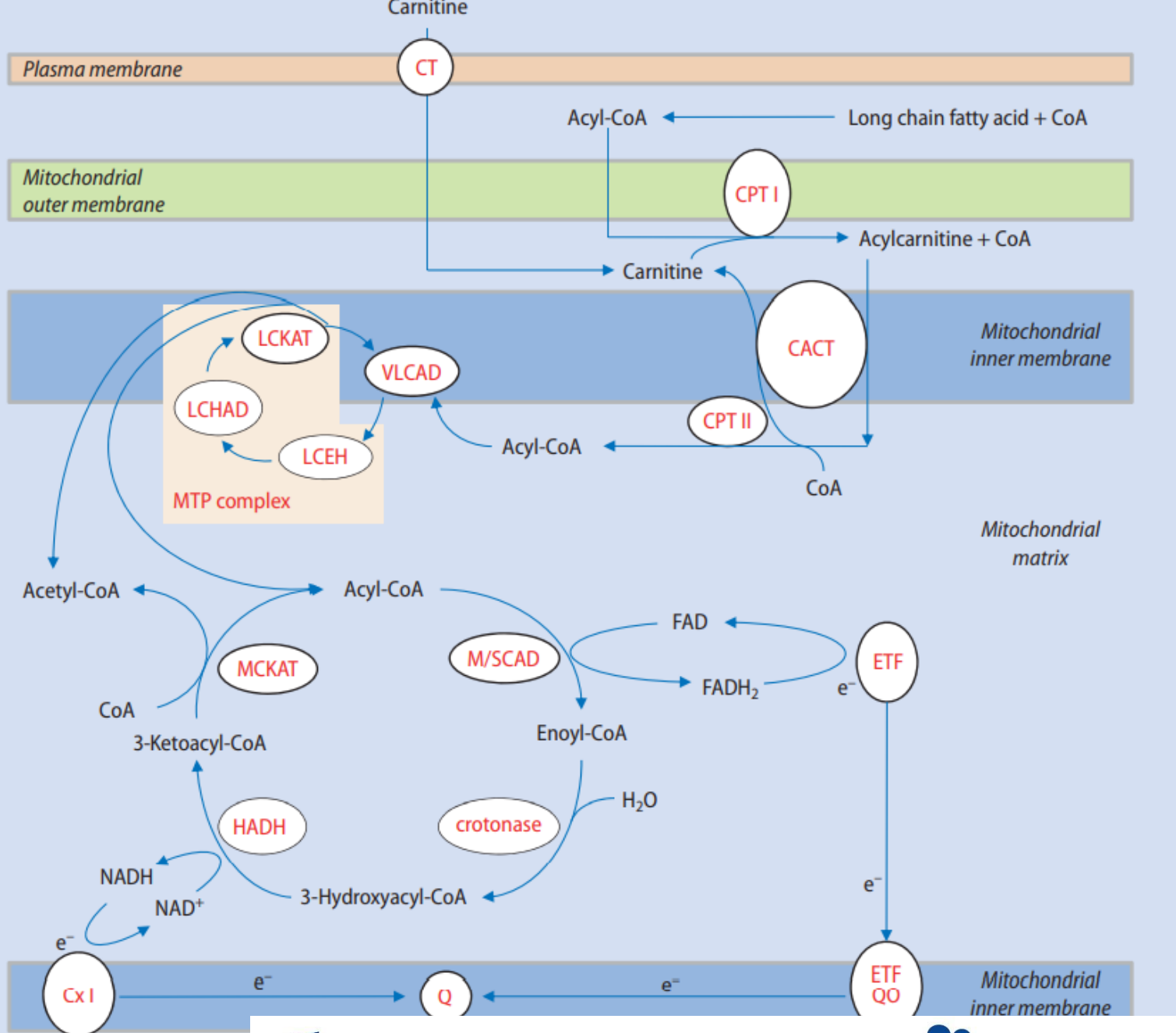


Enzymy B-oksydacji średnio i krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych zlokalizowane są w macierzy mitochondrialnej





Enzymy B-oksydacji długotańcuchowych kwasów tłuszczowych zlokalizowane są w wewnętrznej błonie mitochondrium



Każdy obrót spirali β -oksydacji kwasów tłuszczowych, obejmujący cztery etapy, skraca acylo-CoA o dwa atomy węgla.

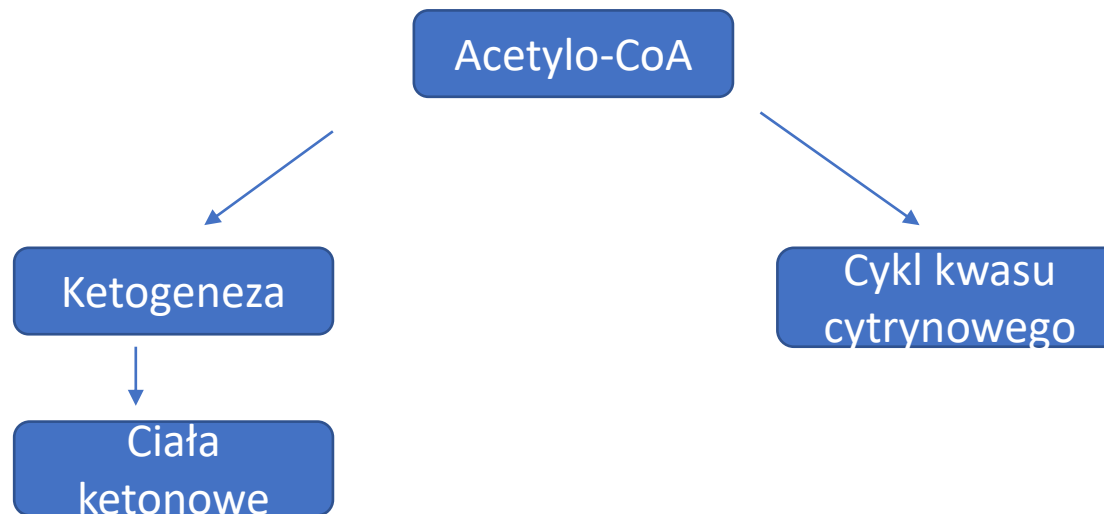
Rozerwaniu ulega wiązanie pomiędzy atomami węgla $\alpha(2) - \beta(3)$. W wyniku jednego cyklu odłączana jest jedna cząsteczka acetylo-CoA oraz odtwarzany acylo-CoA (krótszy o dwa węgle).

Produktami końcowymi procesu są:

- W przypadku kwasów tłuszczowych o parzystej liczbie węgli – acetylo- CoA
- W przypadku kwasów tłuszczowych o parzystej liczbie węgli – propionylo- CoA (propionylo-CoA przekształcany jest w bursztynylo-CoA i włączany w cykl kwasu cytrynowego)

β -oksydacja kwasów tłuszczowych

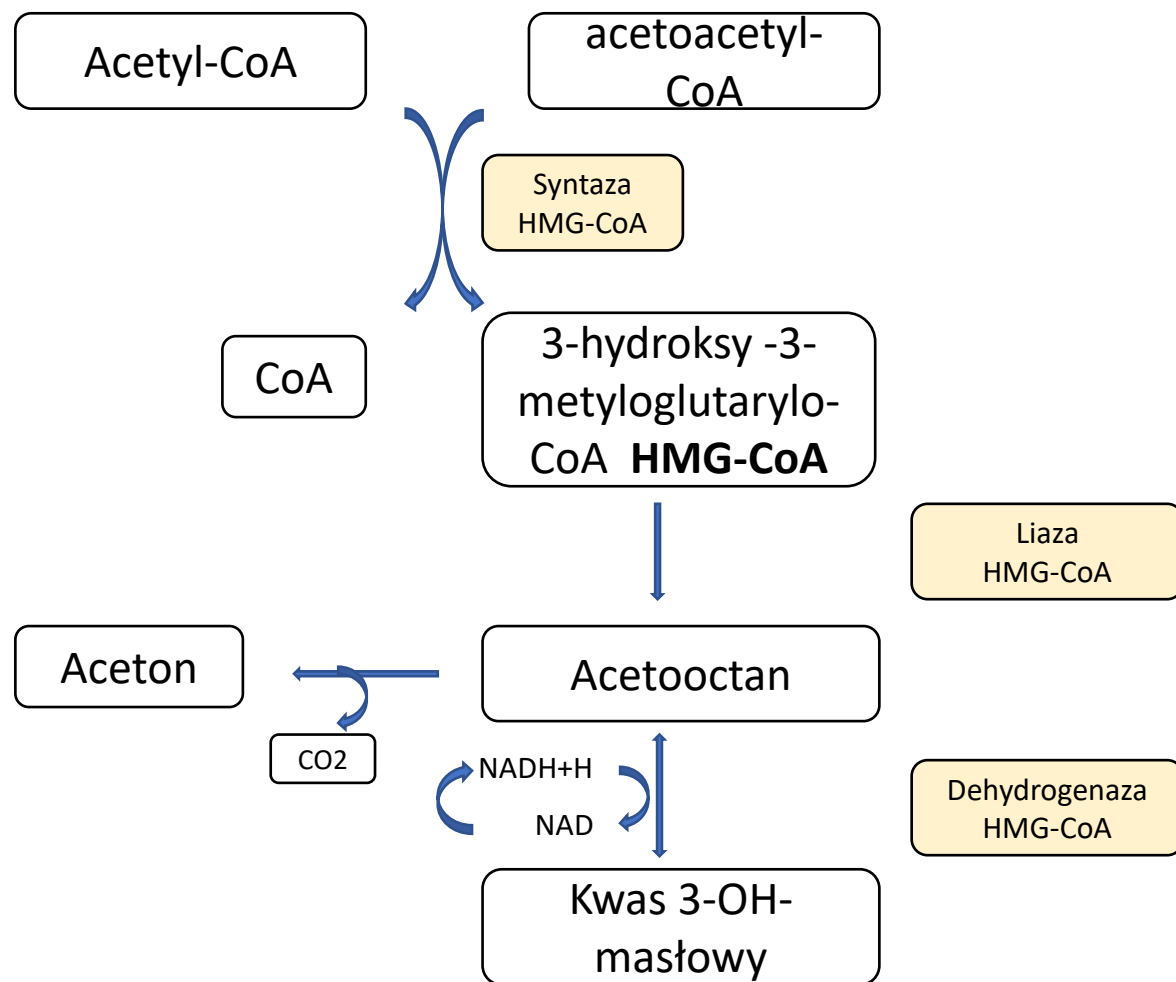
- Utworzone w trakcie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych FADH_2 i NADH przenoszą elektrony na tlen przez łańcuch oddechowy
- Utworzone w trakcie beta-oksydacji kwasów tłuszczowych acetylo-CoA wchodzi do cyklu kwasu cytrynowego (reakcja połączenie AcetyloCoA ze szczawiooctanem rozpoczyna cykl)
- Jeśli jest niewystarczająca ilość szczawiooctanu to acetylo-CoA przekształca się w acetoctan i kwas 3-OH-masłowy



Ketogeneza jest procesem powstawania ciał ketonowych w organizmie.

Jedynym narządem organizmu zdolnym do wytwarzania znacznych ilości związków ketonowych jest wątroba (jej komórki zawierają odpowiednią ilość syntezy hydroksymetyloglutarylo-koenzymu A). Wytworzone związki ketonowe szybko dyfundują do krwi i mogą być ważnym substratem do tlenowej resyntezy ATP.

- W warunkach prawidłowego odżywiania i przy prawidłowym dostarczeniu węglowodanów większość wolnych kwasów tłuszczowych ulega reestryfikacji do triglicerydów.
- W stanie głodu lub ograniczenia spożycia węglowodanów większość kwasów tłuszczowych wraca do krwi lub zostaje utleniona.



W warunkach zwiększonego utleniania kwasów tłuszczowych, wątroba wytwarza znaczne ilości kwasu acetooctowego i 3-hydroksymasłowego. Kwas acetoctowy ulega dekarboksylacji do acetonu.

Kwas octoowy i kwas 3-hydroksymasłowy są wzajemnie przekształcane pod wpływem mitochondrialnego enzymu dehydrogenazy beta-hydroksymasłowej

Zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych



**Fundusze
Europejskie**
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Zaburzenia beta-oksydacji kwasów tłuszczowych

Zaburzenia związane z karnityną

- CT
- CPT I
- CPT II
- CACT

Zaburzenia związane z beta-oksydacją

- VLCAD
- MCAD
- SCAD
- LCHAD i MPT
- SCHAD
- SCKAT

zaburzenia związane transportem elektronów

- MAD (acyduria glutarowa II – defekt wielu dehydrogenaz acylo-CoA) – zaburzona funkcja dehydrogenaz w procesie B-oksydacji kwasów tłuszczowych oraz w metabolizmie aminokwasów
 - Deficyt flawoproteiny przenoszącej elektrony (ETF)
 - Deficyt oksydoreduktazy (ETF: koeznym Q)

Główne mechanizmy patogenne zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych obejmują:

- toksyczne skutki kumulacji acylokarnityny i acylo-CoA
- niedobór energii spowodowany upośledzone utlenianie kwasów tłuszczowych i tworzenie ciał ketonowych.

Najczęstszymi objawy kliniczne zaburzeń beta-oksydacji

- Hipoglikemia hipoketotyczna i nagła śmierć, zwykle poprzedzona infekcją lub głodem w okresie noworodkowym lub we wczesnym dzieciństwie.
- ciężka kardiomiopatia i arytmie w pierwszych miesiącach życia.
- rabdomioliza (rozpad mięśni poprzecznieprążkowanych) wywołana wysiłkiem fizycznym lub chorobą - u dorosłych.
- Pacjenci mogą pozostać bezobjawowi

■ **Table 12.1** Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation

Defect	Gene(s)	Potential clinical manifestations*				
		Hypoglycaemia & acute liver dysfunction	Cardio- myopathy	Rhabdo- myolysis	Chronic weakness	Other problems
Carnitine defects						
CT	<i>SLC22A5</i>	+	+		+	
CPT I	<i>CPT1</i>	+				RTA
CACT	<i>SLC25A20</i>	+	+		+	
CPT II	<i>CPT2</i>	+	+	+	+	Malformations
β-oxidation defects						
VLCAD	<i>ACADVL</i>	+	+	+	+	
MCAD	<i>ACADM</i>	+				
SCAD	<i>ACADS</i>					
ACAD9	<i>ACAD9</i>		+		+	
Crotonase	<i>ECHS1</i>		+			Neurodegeneration
LCHAD & MTP	<i>HADHA, HADHB</i>	+	+	+	+	Retinopathy, Neuropathy
HADH	<i>HADHSC</i>	+				Hyperinsulinism
Dienoyl-CoA reductase	<i>NADK2</i>					Neurodegeneration
Electron transfer defects						
MAD**	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>	+	+		+	Malformations

Jean-Marie Saudubray
Matthias R. Baumgartner John Walter Eds.
Inborn Metabolic Diseases

Diagnostyka zaburzeń beta-oksydacji kwasów tłuszczowych

Podstawowe badania laboratoryjne



Min. stężenie glukozy, ciał ketonowych, witaminy B2,B3, kwasu mlekowego, amoniaku

Badania przesiewowe noworodków



Oznaczenie karnityny i profilu acylokarnityn w suchej kropli krwi
↑/N karnityna, ↓ acylokarnityny – zaburzenia zewnątrzmitochondrialne
↓/N karnityna, ↑ acylokarnityny – zaburzenia wewnątrzmitochondrialne, zaburzenia CACT

Oznaczenie profilu kwasów organicznych w moczu



Acyduria dikarboksylowa i/lub 3-OH-dikarboksylowa bez ketonurii

Oznaczenie profilu aminokwasów w osoczu



Kontrola niedoborów aminokwasowych

Oznaczenie aktywności enzymów



MCAD; VLCAD

Badania molekularne



Identyfikacja mutacji w genie odpowiedzialnym za ekspresję enzymu

Deficyt enzymu	prolif acylokarnityn
OCTN2	↓C0
SCAD	↑C4
MCAD	↑C6; ↑C8; ↑C10
VLCAD	↑C14:1; ↑C14:2; ↑C14; ↑C16
LCHAD/TFP	↑C16:OH; ↑C18:OH; ↑C14:1; ↑C18:1; ↑C16
CPTII	↑C16; ↑C18; ↑C18:1; ↓FC
CPTI	↓C16; ↓C18; ↓C18:1; ↑FC
MAD	↑C4; ↑C5; ↑C8; ↑C10; ↑C12; ↑C14; ↑C16;