

Rola witamin w procesach metabolicznych komórki

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

METABOLIZM

przemiany biochemicznych zachodzące w organizmie, dzięki którym możliwe jest przeżycie każdej komórki

Prawidłowy przebieg reakcji biochemicznych zależy od wielu czynników, tj:

- aktywność enzymu
- dostępność kofaktora
- obecność nośników elektronowych
- obecność związków wysokoenergetycznych
- mechanizmów kontrolujących/regulujących procesy biochemiczne zachodzące w komórce.

Wszystkie procesy biochemiczne decydują o prawidłowej homeostazie organizmu.

CO JEST GŁÓWNYM TEMATEM BADAŃ?

- Reakcje biochemiczne przekształcające węglowodany, tłuszcze oraz aminokwasy w produkty drobnocząsteczkowe: CO_2 , H_2O , kwas moczowy, kreatynina
- Reakcje odpowiedzialne za syntezę wysokoenergetycznych związków, które są zużywane przez organizm do procesów życiowych
- Ponad 40% energii uwalnianej podczas procesów katabolicznych zostaje magazynowane w cząsteczkach ATP, a pozostała jest rozpraszana w postaci ciepła
- W warunkach fizjologicznych wszystkie procesy kataboliczne i anaboliczne pozostają w dynamicznej równowadze. Przekroczenie granicy w kierunku anabolizmu lub katabolizmu wiąże się z rozwojem procesów patologicznych a tym samym do wystąpienia objawów klinicznych.



WRODZONE WADY METABOLIZMU

- Stanowią dużą grupę genetycznie uwarunkowanych chorób, których podłożem jest biochemiczne zaburzenie jednego ze szlaków metabolicznych;
- Obserwowane objawy kliniczne związane najczęściej są z:
 - gromadzeniem nadmiernej ilości substratu,
 - brakiem możliwości zsyntetyzowania określonych produktów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organizmu,
 - obecnością dodatkowego związku jako produktu powstałego w skutek reakcji alternatywnej do podstawowego zablokowanego szlaku metabolicznego.

WRODZONE WADY METABOLIZMU

Przyczyną wystąpienia nieprawidłowego profilu metabolomicznego, a tym samym określonego fenotypu klinicznego jest:

- brak/obniżenie aktywności enzymu
- nieprawidłowy metabolizm kofaktorów
- brak/niedobór witamin będących często kofaktorami reakcji enzymatycznych
- niedobór/brak zsyntetyzowanych białek receptorowych i transportowych
- zaburzenie korelacji pomiędzy poszczególnymi procesami metabolicznymi i ich metabolitami.

Analiza metabolomiczna jako podstawowe narzędzie w różnicowaniu zaburzeń metabolizmu

Metabolity jako produkty końcowe metabolizmu mają „unikatową wartość”, w odróżnianiu patologii od stanu prawidłowego.

Analiza wielu metabolitów przyczynia się do tworzenia „biblioteki metabolitów”, która zawiera dobrze scharakteryzowane związki niskocząsteczkowe

Daje to możliwość wykorzystania takiej bazy do identyfikowania profilu badanego



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Witaminy jako elementy wspólne wielu procesów zachodzących w komórce

Do prawidłowego funkcjonowania organizm potrzebuje nie tylko podstawowych związków drobnocząsteczkowych tj. aminokwasy, kwasy tłuszczowe, węglowodany czy związki mineralne

ale

również witamin, które często pełnią rolę kofaktorów niezbędnych do przeprowadzenia reakcji enzymatycznych



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Witaminy

Witaminy rozpuszczalne w wodzie: witaminy z grupy B i C

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach: A, D, E, K

Brak witamin nie jest chorobą ale przyczynia się m.in., do:

- zaburzeń OUN
- obniżenia odporności
- anemii
- krzywizny u dzieci, osłabienia kości
- zaburzeń widzenia

Witaminy jako kofaktory

Najważniejsze kofaktory w procesach biochemicznych :

Witaminy z grupy B:

- a. Pirydoksyna (B6)
- b. Kwas foliowy (B9)
- c. Tiamina (B1)
- d. Ryboflawina (B2)
- e. Niacyna (B3,PP)
- f. Cholina (B4)
- g. Kobalamina (B12)
- h. Biotyna (B7, H)

WITAMINY

Witamina E (tokoferol) – drobnocząsteczkowy, główny przeciwutleniacz nieenzymatyczny, stanowi istotną ochronę przed reaktywnymi formami tlenu, tzw. wolnymi rodnikami, tym samym chroni komórkę przed utlenieniem (nasileniem stresu oksydacyjnego).

Witamina A (retinol) – drobnocząsteczkowy, nieenzymatyczny silny przeciwutleniacz, uczestniczy w regulacji aktywności tkanki kostnej, regulacji wzroku.

Witamina K – rola w układzie krzepnięcia; odpowiada za regulację wytwarzania czynnika krzepnięcia – protrombiny i gospodarkę fosforowo-wapniową

Witamina PP (niacyna) – uczestniczy w procesach oksydoredukcyjnych, ważny element koenzymów, regulacji poziomu cholesterolu;

WITAMINY z grupy B

Witamina B1 (tiamina):

- odpowiada za regulację przemian węglowodanów (glukozy)
- reguluje prawidłowe funkcje ośrodkowego układu nerwowego (OUN), serca i mięśni

Witamina B2 (ryboflawina):

- Uczestniczy w procesach oksydoredukcyjnych
- Odpowiada za prawidłowy rozwój OUN
- Uczestniczy w pozyskiwaniu energii i syntezy ATP z przemian aminokwasów

Witamina B6 (pirydoksyna):

- regulator syntezy wielu białek głównie związanych z OUN
- Odpowiada za syntezę neuroprzekaźników
- Uczestniczy w przemianach aminokwasów
- Umożliwia przemiany węglowodanów i kwasów tłuszczowych
- Uczestniczy w produkcji elementów morfotycznych
- Zwiększa odporność organizmu

WITAMINY z grupy B

Witamina B12 (kobalamina):

- uczestniczy w przemianach aminokwasów siarkowych i kwasu foliowego
- bierze udział w syntezie puryn i pirymidyn oraz syntezie DNA
- bierze udział w procesach krwiotwórczych

Witamina B9 (kwas foliowy):

- uczestniczy w regulacji procesów biochemicznych, w tym w syntezie neuropeptydów
- uczestniczy w syntezie puryn i pirymidyn
- z witaminą B12 reguluje tworzenie i proces dojrzewania erytrocytów

Witamina H (biotyna):

- odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy metabolicznej.

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

Reakcje: dekarboksylacji
deaminacji,
racemizacji

Kobalamina B₁₂

dostarcza wolnych rodników do zmiany szkieletów węglowych

Reakcje: przegrupowania
wewnątrzcząsteczkowego,
metylacji,
redukcji rybonukleotydów do
deoksyrybonukleotydów

Metylenotetrahydrofolian (MTHF)

odpowiada za transport grup metylowych

Reakcje: metylacji



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Pirydoksyna (witamina B6)

Główny kofaktor większości reakcji enzymatycznych zachodzących w komórce;

Jest grupą prostetyczną wszystkich transaminaz

Enzymy zawierające PLP katalizują reakcje:

- dekarboksylacji
- deaminacji,
- racemizacji
- rozszczenia 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))

Pirydoksyna (B6) w przemianach aminokwasów



Kobalamina (B_{12}) w przemianach aminokwasów siarkowych

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



Metabolizm homocysteiny zależny od PLP

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



Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych

- **deficyt β -syntazy cystationiny (CBS)** - wysokie stężenie Hcy i Met w osoczu (stężenie Hcy: 100 – 500 $\mu\text{mol/L}$) – klasyczna homocystynuria
- **deficyt MTHF reduktazy** – wysokie stężenie Hcy i niskie Met w osoczu (stężenie Hcy: 100 – 250 $\mu\text{mol/l}$)
- **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 (stężenie Hcy: 100 – 250 $\mu\text{mol/l}$)
- **Deficyt kwasu foliowego**: wysokie stężenie Hcy i prawidłowe stężenie Met w osoczu (stężenie Hcy: 25 – 65 $\mu\text{mol/l}$)
- **Deficyt B₁₂**: podwyższone stężenie Hcy (stężenie Hcy: 20 – 40 $\mu\text{mol/l}$)

Fosforan pirydoksalu w przemianach neurotransmiterów

- Przekazniki chemiczne umożliwiające przekazywanie sygnału między neuronami przez synapsy lub między neuronami a innymi komórkami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN);
- Oprócz acetylocholiny i choliny, wszystkie neurotransmitery należą do rodziny amin biogennych lub aminokwasów;
- Są szeroko rozpowszechnione w OUN, tkance mózgowej i płynach ustrojowych;
- Przedstawiają grupę wrodzonych defektów neurometabolicznych charakteryzujących się nieprawidłowościami w syntezie, transporcie i rozpadzie neuroprzekazników;
- Diagnostyka wrodzonych zaburzeń neurotransmiterów stanowi nadal duże wyzwanie zarówno dla biochemików jak i klinicystów

Fosforan pirydoksalu i kwas foliowy w przemianach neuroprzekaźników:

kwasu glutaminowego

kwasu γ -aminomasłowego

amin biogennych: dopaminy, noradrenaliny i serotoniny

glicyny

tauryny

Odpowiadają za prawidłowy przebieg procesów biochemicznych i zachowanie równowagi pomiędzy poszczególnymi neuroprzekaźnikami

BH₄ razem z B6 (PLP) odpowiedzialny za prawidłową syntezę amin biogennych

Prawidłowe stężenie BH₄ odgrywa istotną rolę w regulacji hydroksylazy tyrozyny i tryptofanu – aminokwasów aromatycznych odpowiedzialnych za biosyntezę amin biogennych, czyli katecholamin i serotoninę

Niedobór BH₄ prowadzi do obniżonego stężenia amin biogennych w OUN i występuje z lub bez hiperfenyloalaninemii

Niedobór BH₄ spowodowany może być:

- brakiem aktywności enzymy na szlaku syntezy i regeneracji tetrahydrobiopteryny
- niedoborem fenyloalaniny
- niedoborem GTP/zaburzeniem syntezy GTP (zaburzenie metabolizmu puryn)

Kwas foliowy (B9)

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

Odpowiedzialny za procesy remetylacji i demetylacji

Odpowiedzialny za syntezę:

- neuropeptydów
- DNA RNA

Uczestniczy w przemianach aminokwasów, min: glicyny i seryny oraz aminokwasów siarkowych

Odpowiedzialny za prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



BIOTYNA

Witamina rozpuszczalna w wodzie, koenzym 5-karboksylaz, które odgrywają istotną rolę w glukoneogenezie, syntezie kwasów tłuszczowych i katabolizmie rozgałęzionych aminokwasów.

Bierze udział w:

- przemianach metabolizmu kwasów tłuszczowych i białek
- syntezie kwasów tłuszczowych
- we wchłanianiu witaminy C
- współdziała w przemianach aminokwasów i cukrów
- uczestniczy z witaminą K w syntezie protrombiny
- wpływa na właściwe funkcjonowanie skóry, włosów

Biotyna niezbędna dla wszystkich organizmów

- Komórki zwierzęce nie mogą syntetyzować biotyny, ale mikroorganizmy (takie jak niektóre bakterie i drożdże) i komórki roślinne – tak
- Biotyna jest szeroko rozpowszechniona w środkach spożywczych, ale na poziomie niższym niż w przypadku innych witamin rozpuszczalnych w wodzie.
- Dobrym źródłem biotyny jest żółtko jaja, niektóre warzywa i mleko krowie; słabym źródłem jest chude mięso, płatki zbożowe i owoce.
- Biodostępność biotyny w diecie: różni się w zależności od źródła pożywienia; jest bliski 100% w przypadku kukurydzy, oraz zaledwie 5% w przypadku pszenicy.
- Oprócz pożywienia dodatkowym źródłem tego niezbędnego mikroelementu, są bakterie w jelicie grubym, gdzie witamina jest i może być wytwarzana

Defekty metabolizmu biotyny

- Deficyt syntazy holokarboksylowej – uniemożliwia wiązanie biotyny z nieaktywną karboksylazą (apokarboksylazą).
- Deficyt biotynidazy – brak możliwości odzyskania endogennej biotyny i konieczność pozyskania jej w postaci związanej z białkami dostarczanych z pożywieniem

Oba defekty enzymatyczne przyczyniają się do deficytu wszystkich biotynozależnych karboksylaz

Tiamina (B1)

Carl Wernicke w 1881 r pierwszy opis objawów neurologicznych związanych z niedoborem aktywnej formy tiaminy (pirofosforanu tiaminy) : zaburzenia widzenia, zmienność stanu psychicznego i ataksję.

Tiamina jest wchłaniana w dwunastnicy a następnie przekształcana w wątrobie i mózgu w aktywny metabolicznie ester kwasu difosforowego. Aktywna forma tiaminy – pirofosforan tiaminy jest kofaktorem wielu przemian biochemicznych zachodzących w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN)

Pełni funkcję koenzymu dla enzymów uczestniczących w procesach utleniania alfa-ketokwasów w cyklu Krebsa, w wyniku których powstaje wysokoenergetyczny bursztynyl-Co-A.

Jako kofaktor transketolazy w cyklu pentozowym tiamina bierze udział w powstawaniu rybozy, niezbędnej w syntezie kwasów nukleinowych a syntetyzowany w tym procesie NADPH uczestniczy w biosyntezie kwasów tłuszczowych.



Tiamina (B1)

Tiamino-zależna megaloblastyczna anemia – rzadkie autosomalnie recesywnie dziedziczone zaburzenie z charakterystycznym fenotypem klinicznym: anemią megaloblastyczną, nietypową cukrzycą typu I i dobrą odpowiedzią na leczenie tiaminą.

Dodatkowo opisywane objawy kliniczne:

- zanik nerwu wzrokowego
- wrodzone choroby serca
- niski wzrost
- epizody przypominające udar

Ryboflawina (B2)

Jest prekursorem FAD i FMN, kofaktorów dehydrogenaz w procesach beta-oksydacji kwasów tłuszczowych, katabolizmie aminokwasów rozgałęzionych, mitochondrialnym łańcuchu oddechowym lub w cyklu kwasów trójkarboksylowych.

Ryboflawino-zależne zaburzenie beta-oksydacji

Ryboflawino-zależny defekt dehydrogenaz acylo-CoA (MADD)

Ciężka/łagodna postać kliniczna



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Podsumowanie

Witaminy uczestniczą w wielu istotnych dla organizmu reakcjach enzymatycznych

Często stanowią część wspólną dla wielu procesów biochemicznych, dlatego niedobór witamin prowadzi do zaburzeń wielu szlaków metabolicznych, co prowadzi do złożonego fenotypu klinicznego.

Diagnostyka różnicująca zaburzenia związane z niedoborem witamin jest złożona i musi być przeprowadzona na różnych etapach



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny

