

Rola kwasu foliowego w przemianach metabolicznych zachodzących w komórce

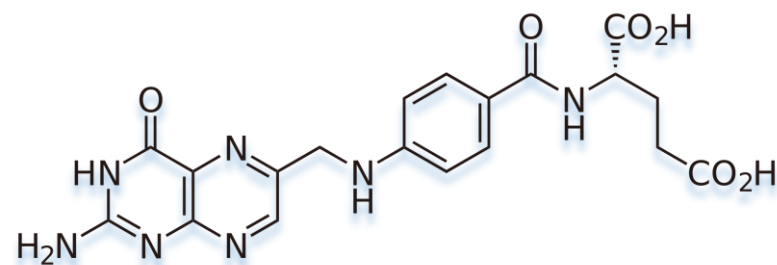
dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Kwas foliowy

- kwas pteroilomonoglutaminowy - należy do witaminowych kofaktorów z grupy B (B9) i uczestniczy w wielu procesach biologicznych
- Składa się z zasady pterydynowej (6-metylopteryny), kwasu aminobenzoowego (PABA) oraz kwasu glutaminowego.
- Do reszty pteroilowej, utworzonej z pterydyny i PABA przyłączonych jest 2–7 reszt glutaminowych, połączonych ze sobą w pozycji γ .
- występuje w postaci folianów, które są jego pochodnymi różniącymi się między sobą stopniem utlenienia pierścienia pterydyny oraz liczbą reszt kwasu glutaminowego.
- Najwięcej folianów pozyskiwanych jest z roślin

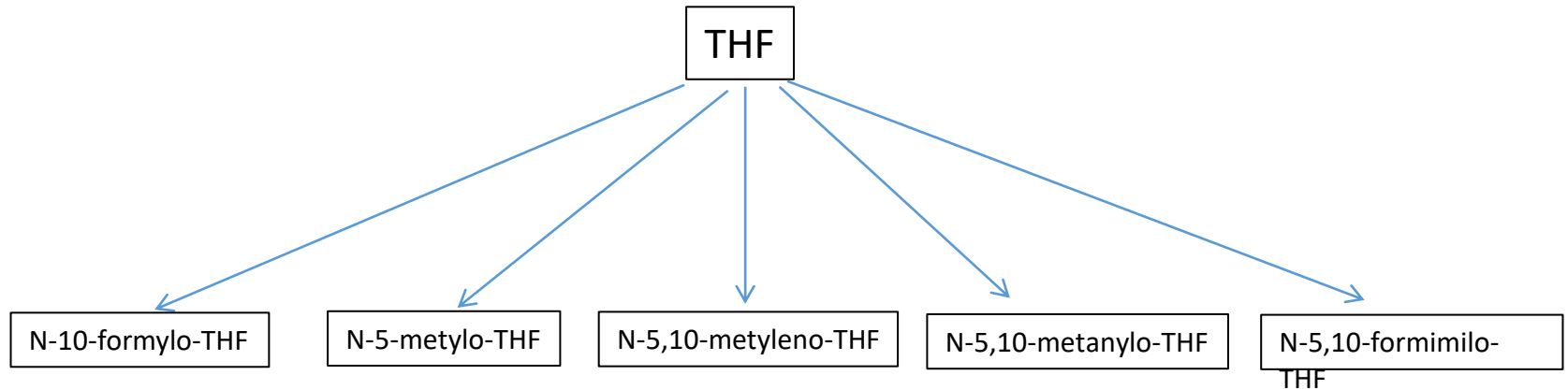


Kwas foliowy

THF powstaje w dwuetapowej reakcji redukcji kwasu foliowego przez NADPH-zależną reduktazę dihydrofolianową.



Kwas foliowy



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Kwas foliowy

- Brak koenzymów folianowych wpływa na wiele szlaków metabolicznych i ostatecznie zagraża syntezie neuroprzekaźników, kwasów nukleinowych, aminokwasów i biocząsteczek, które są niezbędne do tworzenia mieliny .
- różnorodne objawy kliniczne związane z zaburzeniami metabolizmu i transportem folianów mogą być przypisane do konkretnego kofaktora folianowego lub do określonej tkanki, której to dotyczy.

Zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego

- Dziedziczne zaburzenia wchłaniania folianów przejawiają się ogólnoustrojowym niedoborem folianów we wczesnym okresie niemowlęcym. Leczenie kwasem folinowym można dostosować tak, aby uzyskać normalne stężenie 5-MTHF.
- Niedobór mózgowego transportu folianów jest spowodowany selektywnym defektem transportowym 5-MTHF;
- grupa szlaków folianowych i zaburzeń transportu charakteryzujących się wczesnymi zaburzeniami metabolicznymi, które mogą obejmować encefalopatie padaczkowe

Deficyt dihydrofolianowej reduktazy (DHFRD)

- Katalizuje NADPH-zależną reakcję przemiany dihydrofolianu do tetrahydrofolianu
- Może również uczestniczyć w reakcji przemiany kwasu foliowego do dihydrofolianu lub 7,8-dihydrobiopteryny do BH₄
- Objawy kliniczne: anemia megaloblastyczna, brak prawidłowego rozwoju, mikrocefalia



Deficyt dihydrofolianowej reduktazy

Powoduje wzrost stężenia dihydrofolianu, zmniejsza stężenie tetrahydrofolianu, co powoduje zahamowania przemiany monofosforanu deoksyurydyny (dUMP) do monofosforanu deoksytymidyny (dTMP) i hamuje powstanie 10-formylo-THF.



zahamowanie syntezy nukleotydów



Prawidłowe stężenie Hcy sugeruje, że nie wpływa bezpośrednio na stężenie 5-metylo-THF



wpływa na transport 5-metylo-THF , co oznacza, że głęboki mózgowy niedobór folianów obserwowany w DHPR wymaga zastosowania leczenia kwasem folinowym



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Deficyt reduktazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFRD)

- Najczęstszy deficyt w zaburzeniach metabolizmu folianów, dziedziczony autosomalnie recesywnie,
- Mutacja w genie *MTHFR*
- Stopień nasilenia objawów klinicznych zależy od stopnia obniżenia aktywności enzymu MTHFR
- Katalizuje NADPH-zależną reakcję redukcji 5,10-metylene-THF do 5-metylo-THF, który odpowiada za przemianę Hcy w Met.
- MTHFR jest obecny w cytoplazmie i jest regulowane stężeniem SAM
- SAM jest dawcą grupy metylowej w większości reakcji metylacji, dlatego MTHFR odgrywa kluczową rolę w metabolicznym dostarczaniu grupy metylowej i w homeostazie homocysteiny.
- Objawy kliniczne: anemia megaloblastyczna, brak prawidłowego rozwoju, mikrocefali

Cykl metioninowy i kwas foliowy

- stężenie metioniny zależy od diety, dlatego zaburzenia remetylacji i przekształcenia homocysteiny w cystationinę nie wpływa istotnie na jej obniżenie, przez co nie ma wpływu na procesy demetylacji/transmetylacji (z wyjątkiem zaburzeń metabolizmu folianów).
- zaburzenia demetylacji przyczyniają się do zwiększonego stężenia metioniny przez:
 1. deficyt MAT I/III
 2. deficyt MTs
 3. deficyt GNMT
 4. deficyt ADK

co w konsekwencji powoduje zablokowanie procesów biochemicznych uczestniczących w przemianie metioniny w homocysteinę i adenozyne.



Proces demetylacji

- W 1977 r. zbadano aktywność MAT w biopsji wątroby – główny enzym odpowiedzialny za proces demetylacji
- Odkryto 3 formy enzymu MAT: MAT I i MATIII kodowane przez ten sam gen MAT 1A i MAT II kodowany przez gen MAT 2A.
- Z tych trzech izoenzymów MATIII wykazuje największe właściwości do metioniny i jest silnie stymulowane przez dimetylosulfotlenek.
- MAT I i MAT III są dominującą formą enzymu MAT w hepatocytach
- Nie znaleziono jednoznacznego zróżnicowania w mutacji deficytu MAT I i MAT III, dlatego przyjęta została nazwa wątrobowego MAT, jako MAT I/III.

Zaburzenia demetylacji

1. Deficyt adenozylotransferazy metioniny (MAT)

- najczęściej wykrywany w badaniach przesiewowych noworodków
- biochemicznie - izolowane podwyższenie stężenia metioniny i obniżone stężenie SAM;
- homocysteina może być podwyższona – niewystarczająca stymulacja CBS z powodu niskiego stężenia SAM, oraz hamowania aktywności BHMT i cystationazy przez wysokie stężenie metioniny.

Metionina (H) _____ hamuje BHMT i CSE

SAM (L) _____ hamuje CBS

- często bezobjawowe zaburzenie;
- ryzyko wystąpienia objawów dla met > 800 μmol/L

(objawy neurologiczne, nieprawidłowy rozwój psychoruchowy, drgawki, dystonia, bóle głowy, problemy z uczeniem, demielinizacja)

Zaburzenia demetylacji

2. Deficyt N-metylotransferazy glicynowej (GNMT)

- biochemicznie: podwyższona metionina, SAM i SAM/SAH, prawidłowe stężenie SAH
- Patogeneza: niewystarczająca synteza cysteiny i glutationu, zaburzony proces transsulfuracji
- Klinicznie: hepatomegalia, podwyższone transaminazy



Zaburzenia demetylacji

3. Deficyt hydrolazy SAH:

- biochemicznie: podwyższona metionina, SAM i SAH,
- Patogeneza: zaburzona synteza adenozyiny, zaburzenia energetyczne a tym samym niedobór AMP, ADP i ATP
- Klinicznie: często ciężkie objawy kliniczne; w różnych konfiguracjach; opóźnienie rozwoju psychoruchowego, nieprawidłowe funkcje poznawcze, opóźnienie mielinizacji, koagulopatia, dysfunkcja wątroby.



Zaburzeniach remetylacji - 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).

Zaburzeniach remetylacji - homocystynuria

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).

Deficyt dehydrogenazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFD1)

- Gen *MTHFD1* koduje białko odpowiedzialne za trzy różne aktywności enzymatyczne:
 - 5,10-metylene-THF dehydrogenazę katalizującą w reakcji NADP-zależnej reakcji przemianę 5,10-metylene-THF do 5,10-metenylo-THF
 - 5,10 –metenylo-THF cyklohydrolaza katalizuje syntezę 10-formylo-THF z 5,10-metenylo-THF
 - 10-formylo-THF syntetazę (mrówczan-THF ligazy) – katalizuje łączenia THF i mrówczanu w NAD⁺-zależnej reakcji
- Gen *MTHFD2* koduje NAD⁺ zależny mitochondrialny bifunkcyjny enzym z aktywnością:
 - metylene-THF dehydrogenazy
 - metenylo-THF cyklohydrolazy
- Gen *MTHFDL1* – koduje mitochondrialny monofunkcyjny enzym mrówczan-THF ligazę

Deficyt dehydrogenazy metylenetetrahydrofolianowej (MTHFD1)

- Gen *MTHFD1* – kontroluje syntezę 10-formylo-THF w cytoplazmie
- Mutacja w genie *MTHFD1* hamuje syntezę puryn
- Zahamowanie syntezy nukleotydów powoduje ciężki niedobór odporności
- Wzrost stężenia THF wpływa negatywnie na przemianę Hcy w metioninę



Deficyt formiminotransferazy (FTCD)

- FTCD (= formimidoiltransferaza glutaminianowa) katalizuje syntezę 5,10-metenilo-THF na drodze rozpadu histydyny.
- w dwuetapowej reakcji pośredniczy pojedyncze białko zawierające dwie subdomeny:
 - Transferaza, która uczestniczy w transferze reszty formiminowych z glutaminianu do THF
 - Cyklodeaminaza formimino-THF, która odpowiada za syntezę 5,10-metenilo-THF i amoniak
- Uczestniczy w reakcjach przenoszenia reszty formylowej glutaminianu na THF oraz może funkcjonalnie zastąpić syntetazę 5,10-metenilo-THF

Deficyt formiminotransferazy (FTCD)

- Zróżnicowany fenotyp kliniczny, od postaci łagodnej do ciężkiej, ale genetycznie potwierdzony został tylko łagodny fenotyp kliniczny;
- Charakterystyka kliniczna i biochemiczna:
 - opóźnienie rozwoju i mowy
 - hipotonia
 - trudności w oddychaniu
 - nieprawidłowe EEG
 - znaczne wydalenie formiminoglutaminianu (FIGLU) w moczu, które może również zależeć od stężenia histydyny, nie jest dobrym markerem dla FTCD,
 - stężenie FIGLU można być podwyższone również w innych zaburzeniach THF oraz w deficycie metylokobalaminy.



Wrodzone zaburzenie wchłaniania kwasu foliowego

Charakterystyka biochemiczna:

- Bardzo niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy, często poniżej granicy oznaczalności
- Brak wzrostu stężenia po doustnym przyjmowaniu kwasu foliowego
- Niewielki wzrost stężenia folianu można zaobserwować po doustnym podaniu 5-formylo-THF
- Niskie stężenie 5-MTHF w PMR, $< 5\text{nmol/L}$
- Zredukowane stężenie folianu sprzyja anemii makrocytarnej, leukopenii i trombocytopenii.
- Niskie stężenia immunoglobulin (IgG, IgM, IgA)
- Niskie stężenie metioniny, podwyższone stężenie Hcy, co potwierdza niedobór folianu.
- Podwyższone stężenie FIGLU, kwasu orotowego i sarkozyny w moczu

Deficyt transportera kwasu foliowego w ośrodkowym układzie nerwowym („*cerebral folate transport deficiency*” - CFTD)

- Patogenna mutacje w genie *FOLR1*, który koduje membranowe białko FR α (receptor folianu)
- Podobne właściwości ma FR β , nazywany „receptorem płodowym”
- FR β w pierwszych miesiącach życia przejmuje funkcje FR α dzięki czemu objawy kliniczne pojawiają się dopiero w późniejszym okresie;

Charakterystyka kliniczna i biochemiczna:

- Opóźnienie rozwoju przed 3 rokiem życia
- Niskie stężenie 5-MTHF w PMR < 5 nmol/L
- Nieznaczne obniżenie metabolitów kwaśnych w PMR
- Prawidłowe lub nieznacznie podwyższone stężenie Hcy



Niedobór kwasu foliowego w ośrodkowym układzie nerwowym

(Cerebral folate deficiency, CFD)

Pierwotny

Deficyt białka receptorowego FR α
(mutacja w genie FOLR1)

Defekt transportu kwasu foliowego do OUN
Bardzo niskie stężenie 5-MTHF i kwasu foliowego w PMR

Obecność przeciwciał przeciwko FR α lub
Obecność antagonistów kwasu foliowego, które
nieodwracalnie łączą się z miejscem aktywnym FR α
Bardzo niskie stężenie 5-MTHF w PMR

Wtórny

Rett syndrome
Deficyt dehydrogenazy 3-
fosfoglicerynianu
Kearns-Sayre syndrome

Deficyt DHPR
Deficyt AADC

Obniżone stężenie 5-MTHF i
prawidłowe stężenie kwasu
foliowego w PMR

Kwas foliowy - podsumowanie

Aktywność biologiczna kwasu foliowego i jego pochodnych jest ściśle związana z metabolizmem aminokwasów i kwasów nukleinowych.

Jest on niezbędny do prawidłowego funkcjonowania komórek organizmu, zwłaszcza układu krwiotwórczego i nerwowego.

Szczególną rolę w tych przemianach pełni w komórkach najbardziej aktywna postać kwasu foliowego – THF, którego głównym zadaniem jest przenoszenie aktywnych grup jednowęglowych: grupy metylowej ($-\text{CH}_3$), metylenowej ($-\text{CH}_2-$), metenylowej ($-\text{CH}_2=$), formylowej ($-\text{CH}=\text{O}$) i formiminowej ($=\text{CH}=\text{NH}$).

Grupy te są dołączone do atomów azotu N-5 lub N-10 THF i mogą przekształcać się z jednej postaci w drugą.