

NEUROLOGIA

W ZABURZENIACH METABOLIZMU AMINOKWASÓW

KRYSTYNA SZYMAŃSKA

INSTYTUT MATKI I DZIECKA

**DSK PRACOWNIA NEURODIAGNOSTYKI
WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY**



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



NEUROPRZekaźniki małe cząsteczki

ZAMIANA SYGNAŁU ELEKTRYCZNEGO NA CHEMICZNY
I PRZEKAZANIE GO DO KOMÓRKI POSTSYNAPTYCZNEJ

POCHODNE AMINOKWASÓW

ASPARAGINIAN

GLUTAMINIAN

GABA (kwas γ -aminomasłowy)

GLICYNA

TAURYNA

POCHODNE NUKLEOZYDÓW

ADENOZYNA

ADENOZYNOTRÓJFOSFORAN

INNE

TLENEK AZOTU

MONOAMINY

POCHODNE TYROZYN

DOPAMINA

NOREPINEFRYNA

EPINEFRYNA

POCHODNE TRYPTOFANU

SEROTONINA (5HT)

MELATONINA (jako pochodna 5HT)

POCHODNE HISTYDYN

HISTAMINA

POCHODNE ARGININY

AGMATYNA

ESTRY

ACETYLOCHOLINA



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



ZABURZENIA PRESYNAPTYCZNE:

PODEJŚCIE KLINICZNE I PATOFIZJOLOGICZNE

KONCENTRUJĄCE SIĘ NA PĘCHERZYKU SYNAPTYCZNYM

BIOGENEZA PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH W CIELE KOMÓRKI

TRANSPORT PREKURSORÓW PĘCHERZYKÓW SYNAPTYCZNYCH WZDŁUŻ AKSONU

CYKL PĘCHERZYKOWY W ZAKOŃCZENIU PRESYNAPTYCZNYM

(EGZOCYTOZA – ENDOCYTOZA, UWALNIANIE NEUROPRZEKAŹNIKA)

Cortès-Saladelafont E. et al. 2018



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



CZĄSTECZKI WODY

MOGĄ PRZEMIESZCZAĆ SIĘ POMIĘDZY KOMPARTMENTAMI

BEZPOŚREDNIO PRZEZ BŁONĘ PLAZMATYCZNĄ

(POWOLNA DYFUZJA WODY)

(PORY BIAŁKOWE **AKWAPORYNA** – GRADIENT OSMOTYCZNY)

I W NIEWIELKIEJ ILOŚCI

TOWARZYSZĄC TRANSPORTOWI GLUKOZY I JONÓW

STAŁA KONTROLA OBJĘTOŚCI KOMÓREK
I PRZESTRZENI MIĘDZYKOMÓRKOWEJ

NACZYNIA WŁOSOWATE, ZE WZGLĘDU NA ICH DUŻĄ
POWIERZCHNIĘ, SĄ GŁÓWNYM MIEJSCEM WYMIANY
WIĘKSZOŚCI SUBSTANCJI ROZPUSZCZONYCH MIĘDZY PŁYNEM
ŚRÓDMIĄŻSZOWYM MÓZGU A KRAŻENIEM

W ŚRÓDBŁONKU NACZYŃ WŁOSOWATYCH MÓZGU
W BBB WYSTĘPUJĄ SYSTEMY TRANSPORTU AMINOKWASÓW

TRANSPORTEROW ZWIĄZKÓW ROZPUSTCZALNYCH

(*SLC*, ang. *solute carrier* transporters)

TRANSPORTERY *SLC6*

21 GENÓW DOTYCHCZAS POZNANYCH

TRANSPORTERY DLA MONOAMIN

DOPAMINA – **DAT 1** (*SLC6A3*)

SEROTONINA - **SERT** (*SLC6A4*)

NONEPINEFRYNA - **NAT1, (NET1, NET)** (*SLC6A2*)

TRANSPORTERY DLA AMINOKWASÓW

(GABA - **GAT1, GAT2, ,** GLICYNA - **GlyT2**, TAURYNA - **TauT**)

INNE

TRANSPORTEROW ZWIĄZKÓW ROZPUSZCZALNYCH

(*SLC*, ang. *solute carrier* transporters)

TRANSPORTERY *SLC1*

7 GENÓW DOTYCHCZAS POZNANYCH

TRANSPORTERY DLA L- GLUTAMINIANU (forma anionowa kwasu glutaminowego)

EAAT1 (GLAST) - *SLC1A3*; ASTROGLEJ, GLEJ BERGMANA

EAAT2 (GLT-1) - *SLC1A2*; ASTROGLEJ, GLEJ BERGMANA, NEURONY

EAAT3 (EAAC1) - *SLC1A1*; NEURONY

EAAT4 - *SLC1A6*; KOMÓRKI PURKINJEGO

EAAT5 - *SLC1A7*; SIATKÓWKA

TRANSPORTERY *SLC17*

9 GENÓW DOTYCHCZAS POZNANYCH TRANSPORTERÓW PĘCHERZYKOWYCH

TRANSPORTERY PĘCHERZYKOWE DLA GLUTAMINIANU (*VGLUT 1*, *VGLUT 2*, *VGLUT 3*)

INNE (NUKLEOTYDÓW PURYNOWYCH, ORGANICZNYCH ANIONÓW, KWAS SIALOWY)

TRANSPORTERY *SLC32*

TRANSPORTERY PĘCHERZYKOWE DLA GABA / GLICYNA *VIAAT* (VGAT) - (*SLC32A1*)

TRANSPORTERY *SLC18*

TRANSPORTERY PĘCHERZYKOWE DLA 5-HT, DA, NE, EPINEFRINY, HISTAMINY
VMAT2 - *SCL18A2* (Vesicular monoamine transporter)

JEST 5 TYPÓW TRANSPORTERÓW PRZENOSZĄCYCH DROBNOMOLEKULARNE N-T DO PĘCHERZYKÓW:

- 1) DLA Ach, (VACHT = vesicular acetylcholine transporter)**
- 2) DLA MONOAMIN (VMAT= vesicular monoamine transporter),**
- 3) DLA GLUTAMINIANU, (VGLUT= vesicular glutamate transporter)**
- 4) DLA [GABA/glicyny] (VIAAT= vesicular inhibitory aminoacid transporter).**
- 5) DLA ATP (VNUT= vesicular nucleotide transporter)**

**TRANSPORTERY PĘCHERZYKOWE SĄ RÓŻNE
OD TRANSPORTERÓW BŁONOWYCH**

WYSOKI METABOLIZM /

OLBRZYMA WRAŻLIWOŚĆ NA WAHANIA METABOLITÓW

PARENCHYMA MÓZGU NIE MA TYPOWEGO,
HISTOLOGICZNIE IDENTYFIKOWALNEGO UKŁADU LIMFATYCZNEGO
(NAMIASTKA)

Bacyński et al. 2017

W STANACH PATOLOGICZNYCH NADMIERNE UWALNIANIE
KWASU L-GLUTAMINOWEGO I INNYCH AMINOKWASÓW POBUDZAJĄCYCH
MOŻE PROWADZIĆ DO USZKODZEŃ EKSCYTOTOKSYCZNYCH W MÓZGU
SPOWODOWANYCH NADMIERNYM POBUDZENIEM KOMÓREK NERWOWYCH.

UWAŻA SIĘ, ŻE EKSCYTOTOKSYCZNOŚĆ ODGRYWA WAŻNĄ ROLĘ W
USZKODZENIU NEURONÓW, KTÓRE WYSTĘPUJE W CHOROBAH TAKICH JAK
URAZ, UDAR, EPILEPSJA I HIPOGLIKEMIA.

MÓZG WYMAGA STAŁEGO STRUMIENIA NIEZBĘDNYCH

DUŻYCH AMINOKWASY OBOJĘTNYCH

(NP. L-LEUCYNA, L-FENYLOALANINA I L-TRYPTOFAN)

W CELU UTRZYMANIA FUNKCJI METABOLICZNYCH I SYNTEZY BIAŁEK

TRANSPORTER AMINOKWASÓW OBOJĘTNYCH

ang. **L**arge **N**eutral **A**mino **A**cids **T**ransporter

ZNAJDUJĄCY SIĘ W OBRĘBIE BARIERY KREW–MÓZG

WYSYCONY FENYLOALANINĄ TRANSPORTER

NIE JEST W STANIE PRZENOSIĆ DO MÓZGU

INNYCH OBOJĘTNYCH AMINOKWASÓW:

WALINA,

LEUCYNA,

IZOLEUCYNA,

TRYPTOFAN

TYROZYNA

System	Hugo name	Other names	Substrates
System L	SLC7A5 (solute carrier family 7 member 5)	LAT1 (amino acid transporter light chain, L system)	Large neutral AAs (Phe, Trp, Leu, Ile, Met, His, Tyr, Val and Thr)
System CAT or y^+	SLC7A1 (solute carrier family 7 member 1)	CAT1 (cationic amino acid transporter, y^+ system)	Cationic AA (Lys, Arg, Orn)
	SLC7A2 (solute carrier family 7 member 2)	CAT2 (cationic amino acid transporter, y^+ system)	Cationic AA (Lys, Arg, Orn)
	SLC7A3 (solute carrier family 7 member 2)	CAT3 (cationic amino acid transporter, y^+ system)	Cationic AA (Lys, Arg, Orn)
System BAT (y^+ LAT2)	SLC7A6 (solute carrier family 7 member 6)	y^+ LAT-2 (amino acid transporter light chain, y^+ L system)	Arg/Gln exchange
System Xc ⁻	SLC7A11 (solute carrier family 7 member 11)	xCT (anionic amino acid transporter light chain, xc ⁻ system)	Cys ² /Glu exchange

The nomenclature used here is the one adopted by the HUGO Gene Nomenclature Committee.

Zaragoza, R. (2020) *Front Physiol*, 11, 973.

ZALEŻNE OD Na^+ AKTYWNE TRANSPORTERÓW AMINOKWASÓW - BARIERA KREW-MÓZG

System	Hugo name	Other names	Substrates	Polarity
System BAT ($\text{ATB}^{0,+}$)	SLC6A14 (solute carrier family 6 member 14)	$\text{ATB}^{0,+}$	Neutral and basic AA	Luminal
System A	SLC38A2 (solute carrier family 38 member 2)	ATA2, SAT2, SNAT2	Small AA (Ala, Pro, His, Ser, Asn)	Abluminal
System ASC	SLC1A4 (solute carrier family 1 member 4)	ASCT1	Ala, Ser, Cys	Abluminal (Embryonic development)
	SLC1A5 (solute carrier family 1 member 5)	AAAT; ASCT2	Ala, Ser, Cys	Abluminal
System N	SLC38A3 (solute carrier family 38 member 3)	SN1; SNAT3	Nitrogen-rich AA: Gln, His, Asn	Luminal & Abluminal
	SLC38A5 (solute carrier family 38 member 5)	SN2; SNAT5	Nitrogen-rich AA: Gln, His, Asn	Unknown
EAATs	SLC1A3 (solute carrier family 1 member 3)	EAAT1; GLAST solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 3	Glu and Asp	Luminal
	SLC1A2 (solute carrier family 1 member 2)	EAAT2; GLT-1 solute carrier family 1 (glial high affinity glutamate transporter), member 2	Glu and Asp	Luminal
	SLC1A1 (solute carrier family 1 member 1)	EAAT3; EAAC1 solute carrier family 1 (neuronal/epithelial high affinity glutamate transporter, system Xag), member 1	Glu and Asp	Luminal

The nomenclature used here is the one adopted by the HUGO Gene Nomenclature Committee.

Zaragozá, R. (2020) *Front Physiol*, 11, 973.

NIELECZONA FENYLOKETONURIA

DUŻE OBOJĘTNE AMINOKWASY (LNAA), W TYM FENYLOALANINA (PHE),
KONKURUJĄ O TRANSPORT PRZEZ BARIERĘ KREW-MÓZG
POPRZEZ NOŚNIK AMINOKWASÓW TYPU L

W ZWIĄZKU Z TYM PODWYŻSZONE STĘŻENIE PHE W OSOCZU
ZABURZA WYCHWYT INNYCH LNAA PRZEZ MÓZG U PACJENTÓW Z FENYLOKETONURIĄ

BEZPOŚREDNIE SKUTKI PODWYŻSZONEGO POZIOMU PHE W MÓZGU I ZUBOŻONYCH LNAA
SĄ PRAWDOPODOBNIEM GŁÓWNYMI PRZYCZYNAMI
ZABURZEŃ ROZWOJU I FUNKCJONOWANIA MÓZGU W PKU

DUŻE OBOJĘTNE AMINOKWASY (LNAA)

FENYLOALANINA	PODWYŻSZONE STĘŻENIE L-FENYLOALANINY W OSOCZU
TYROZYNA	ZABURZA TRANSPORT LNAA
TRYPTOFAN	PRZEZ TRANSPORTER AMINOKWASÓW LAT1
WALINA	POWODUJĄCY UBYTEK LNAA W MÓZGU,
LEUCYNA	A TYM SAMYM ZMNIEJSZONĄ BIOSYNTEZĘ :
IZOLEUCYNA	BIAŁKA,
METIONINA	SEROTONINY,
LIZYNA	KATECHOLAMIN,
HISTYDYNA	HISTAMINY,
	KARNOZYNY
	S-ADENOZYLOMETIONINY

ZWIĘKSZONE STĘŻENIA FENYLOALANINY W MÓZGU

POŚREDNICZĄ W BEZPOŚREDNIM ODDZIAŁYWANIU

NA SYGNALIZACJĘ GLUTAMINERGICZNĄ,

KONKUROWANIE FENYLOALANINY :

Z GLICYNĄ W MIEJSCU WIĄZANIA GLICYNY przez RECEPTORY NMDA

Z GLUTAMINIANEM W MIEJSCU WIĄZANIA GLUTAMINIANU W AMPA

NIELECZONA FENYLOKETONURIA

BADANIA NEUROPATOLOGICZNE NIELECZONYCH PACJENTÓW:

NISKA MASA MÓZGU

SŁABO ROZWINIĘTE DRZEWA DENDRYTYCZNE

USZKODZENIA ISTOTY BIAŁEJ

ZMNIEJSZONE TWORZENIE MIELINY

ZMNIEJSZONE WYTWARZANIE NEUROPRZEKAŹNIKÓW POCHODZĄCYCH Z PREKURSORÓW :

L-TYROZINY (DOPAMINY)

L-TRYPTOFANU (SEROTONINY)

(Huttenlocher 2000).

PODNIESIENIE STĘŻENIA TRYPTOFANU LUB TYROZYNY WE KRWI
ZWIĘKSZA ICH WYCHWYT DO MÓZGU,
PODCZAS GDY PODNIESIENIE POZIOMU BCAA WE KRWI
OBNIŻA WYCHWYT TRYPTOFANU I TYROZYNY;

SYNTEZA SEROTONINY I KATECHOLAMIN W MÓZGU PRZEBIEGA
RÓWNOLEGLE ZE ZMIANAMI STĘŻENIA TRYPTOFANU I TYROZYNY

ZABURZENIA METABOLIZMU AMINOKWASÓW ROZGAŁĘZIONYCH

LEUCINA

ISOLEUCINA

VALINA

CHOROBA SYROPU KLONOWEGO

KWASICE ORGANICZNE:

Kwasica metylomalonowa

Kwasica propionowa

Kwasica izowalerianowa

Kwasica 3-hydroksy-3-metyloglutarowa

Kwasica glutarowa typu II

3-metylokrotonyloglicynuria

Deficyt 3-oksotiolazy

KWASICA GLUTAROWA TYPU 1

DZIEDZICZENIE AR - GEN *GCDH*

MITOCHONDRIALNA DEHYDROGENAZA GLUTARYLO-CoA ZALEŻNA OD FLAWINY

KWASICA GLUTAROWA TYP I

DEHYDROGENAZA GLUTARYLO-CoA

przemiana tryptofanu, lizyny i hydroksylizyny



glutarylo-CoA $\longrightarrow$ glutaconylo-CoA

$\longrightarrow$ crotonylo-CoA $\longrightarrow$ 2 acetyloCoA



cykl Krebsa



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



GEN *GCDH* - 19p13.2

DEHYDROGENAZ GLUTARYLO-CoA ZALEŻNA OD FLAWINY

NIEPRAWIDŁOWE METABOLITY

KWAS GLUTAROWY,

KWAS 3-HYDROKSYGLUTAROWY,

KWAS GLUTAKONOWY,

GLUTARYLOKARNITYNA

MAKROCEFALIA

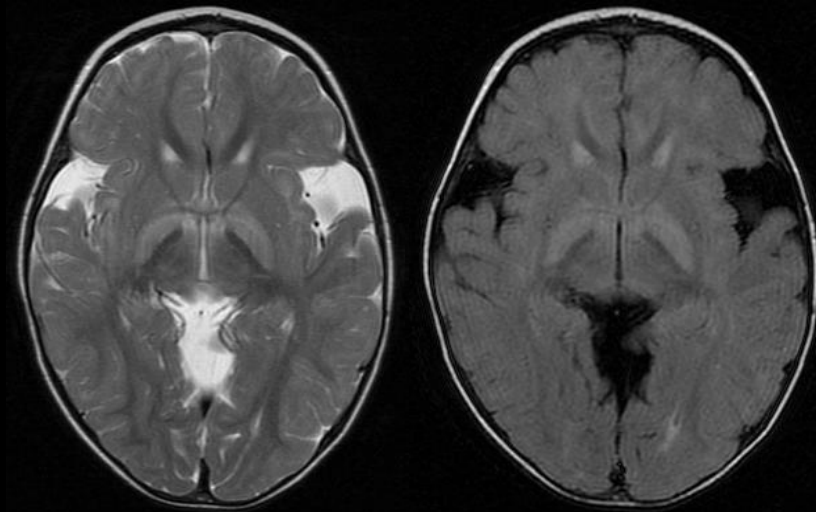
NIEDOROZWÓJ

PŁATÓW SKRONIOWYCH I CZOŁOWYCH (OKRES PŁODOWY)

USZKODZENIE PRAŻKOWIA (6/12 - 3 r.ż)

DYSKINEZY, DYSTONIA

KRYZY METABOLICZNE



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



PATOGENEZA –

**podobieństwo strukturalne nieprawidłowych metabolitów
do kwasu glutaminowego**

rola receptorów NMDA – uszkodzenie komórek



**Fundusze
Europejskie**
Wiedza Edukacja Rozwój



**Rzeczpospolita
Polska**



**Instytut
Matki i Dziecka**

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



OBJAWY KLINICZNE KWASICY GLUTAROWEJ TYP I

OKRES PRENATALNY

- **MAKROCEFALA (często)**
- **ZABURZONY ROZWÓJ MOZGU W ZAKRESIE PŁATÓW CZOŁOWYCH I SKRONIOWYCH**
- **AGENEZJA CIAŁA MODZELOWATEGO (rzadko)**
- **HIPOPLAZJA NERWÓW WZROKOWYCH (rzadko)**
- **LISSENCEFALIA (rzadko)**

OBJAWY KLINICZNE KWASICY GLUTAROWEJ TYP I

OKRES NIEMOWLĘCY

ZABURZENIE MIELINIZACJI

RZEKOME TORBIELE PAJĘCZYNÓWKI

WODNIAKI PODTWARDÓWKOWE ORAZ KRWIAKI

**PODOSTRA MARTWICA PRĄŻKOWIA ZE ZMIENNĄ USZKODZENIEM
NEURONÓW PODWZGÓRZA I PŁATÓW CZOŁOWYCH ORAZ ISTOTY BIAŁEJ**

OBJAWY KLINICZNE KWASICY GLUTAROWEJ TYP I

OKRES PRZEDSZKOLNY

POWOLI POSTĘPUJĄCE USZKODZENIE ISTOTY BIAŁEJ
POWOLI POSTĘPUJĄCE USZKODZENIE PODWZGÓRZA

OKRES SZKOLNY

OKRES STACJONARNY W ASPEKCIE MÓZGU I OBJAWÓW
NEUROLOGICZNYCH

BŁĘDNE DIAGNOZY:

rodzinne wielkogłowie

mpdz – postać pozapiramidowa

zapalenie mózgu

ostra rodzinna martwica prążkowania

pozapalny Parkinsonizm

encefalopatia poszczepienna

zespół Reye'a

zespół nagłej śmierci niemowląt

zespół dziecka maltretowanego !!!!

**Potwierdzenie diagnozy wstępnej GC-MS;
TANDEM**

LECZENIE

DIETA NISKOBIĄŁKOWA
WYSOKOWĘGLOWODANOWA

REGULARNE PRZYJMOWANIE POSIŁKÓW BEZ
DŁUŻSZYCH PRZERW

KARNITYNA



Fundusze
Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



DZIECI SZCZEGÓLNIE NARAŻONE NA USZKODZENIE MÓZGU

W WIEKU PONIŻEJ 24 MIESIĘCY

HIPOTROFICZNE

ZAPALENIE ŻOŁĄDKA I JELIT

OBJAWY JAKIEJKOLWIEK CHOROBY ZAKAŻNEJ
TRWAJĄCE DŁUŻEJ NIŻ 1–2 DNI, NAWET PRZY BRAKU GORĄCZKA

Strauss K.A. et al. Molecular Genetics and Metabolism 131 (2020) 325–340