

Rola aminokwasów rozgałęzionych w metabolizmie komórki

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



AMINOKWASY DZIELIMY NA:

- **Aromatyczne:** tyrozyna, fenyloalanina, tryptofan
- **ROZGAŁĘZIONE: WALINA, IZOLEUCYNA, LEUCYNA**
- **Siarkowe:** metionina, homocysteina, cystyna, cystationina,
- **Ketogenne:** lizyna, leucyna
- **Kwasowe:** glutaminian, asparaginian
- **Neurotransmitterowe:** glicyna, tauryna, glutaminian
- **Cyклу moczniowego:** glutaminian, arginina, citrulina, ornityna

Aminokwasy rozgałęzione

- **Leucyna, Isoleucyna i Walina** - aminokwasy niezbędne do syntezy białek oraz innych procesów metabolicznych zachodzących w komórce.
- są głównymi donorami azotu oraz odpowiadają za międzykomórkowy transport azotu.
- Leucyna – ważny aminokwas odżywczy, razem z lizyną jest aminokwasem ketogennym.
- Są dobrym markerem biochemicznym ilości spożywanego białka – szybko reagują na niedobór białka w diecie

Aminokwasy rozgałęzione

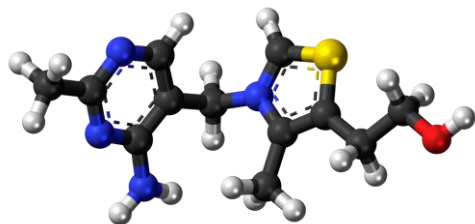
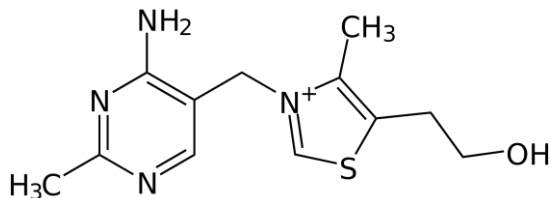
Katabolizm aminokwasów rozgałęzionych jest odpowiedzialny za szereg procesów biochemicznych zachodzących w komórce:

- odwracalna transaminacja Leu, Ile i Val do odpowiednich α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu (BCKA): α -ketoizokapronian, α -keto- β -metylowalerianian i α -ketoizowalerian (odpowiednio KIC, KMV i KIV) oraz do syntezy Glutaminianu.
- dekarboksylacja oksydacyjna BCKA do ich odpowiednich pochodnych acylowych CoA o rozgałęzionym łańcuchu.
- Dekarboksylacja oksydacyjna BCKA podlega silnej regulacji, ponieważ szkielet węglowy tych AA nieodwracalnie oddaje azot do Glutaminianu.

Aminokwasy rozgałęzione a OUN

- OUN wymaga równowagi AA i azotu a zwiększone stężenie może prowadzić do uszkodzenia OUN i wystąpienia objawów neurologicznych.
- Podwyższone stężenie azotu w postaci amoniaku lub brak równowagi pomiędzy poszczególnymi aminokwasowymi neuroprzekaznikami w OUN, może powodować zaburzenia neurologiczne i nieodwracalne uszkodzenie mózgu.
- Trwałe pozbawienie AA jako głównego źródła azotu może pozbawić mózg niezbędnych AA do syntezy białka, glutaminianu, głównego pobudzającego neuroprzekaznika, który służy jako prekursor hamującego neuroprzekaznika - kwasu γ -aminomasłowego (GABA).

Tiamina – kofaktor w przemianach aminokwasów rozgałęzionych



Witamina niezbędna do prawidłowych procesów metabolicznych komórki.

Wspomaga prawidłowe funkcje układu nerwowego, układu krążenia i mięśni:

- uczestniczy w oddychaniu komórkowym, odpowiada pośrednio za syntezę ATP
- odpowiada za syntezę nukleotydów oraz związków odpowiedzialnych za syntezę kwasów tłuszczowych
- posiada właściwości przeciwutleniające
- jest prekursorem FAD
- uczestniczy w przekazywaniu impulsów elektrycznych, ma pośredni wpływ na działanie neuroprzekaźników w ośrodkowym układzie nerwowym



TIAMINA

- Pomimo dostępności dietetycznej tiaminy, niedobór tiaminy stanowi ważną i zwykle pomijaną kwestię.
- W krajach rozwiniętych dominuje stosowanie przemysłowego przetwarzania żywności często zmniejszającego zawartość tiaminy wraz z innymi witaminami i składnikami odżywczymi.
- Zwiększone spożycie przetworzonej żywności w postaci prostych węglowodanów nie uzupełnionych o odpowiedni poziom tiaminy, nazwany został

„niedożywieniem wysokokalorycznym”

Pirofosforan tiaminy (TPP) jako kofaktor reakcji enzymatycznych

Aktywna metabolicznie forma (TPP) jest kofaktorem kilku zależnych od tiamin enzymów zaangażowanych w metabolizm węglowodanów, kwasów tłuszczowych i aminokwasów:

- transketolaza cytozolowa (TKT),
- peroksysomalna liaza 2-hydroksyacylo-CoA 1,
- trzy enzymy mitochondrialne: dehydrogenaza pirogronianowa, dehydrogenaza α -ketoglutaranu i kompleksy dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu.

Biologiczne znaczenie TTP (trifosforan tiaminy) w procesach metabolicznych nie jest do końca poznane.

TTP (który stanowi ok. 10% całkowitej puli tiaminy w mózgu) jest zaangażowany w przewodnictwo nerwowe działając jako modulator przepuszczalności kanałów sodowych ??

Kompleks dehydrogenazy aminokwasów rozgałęzionych BCKDH

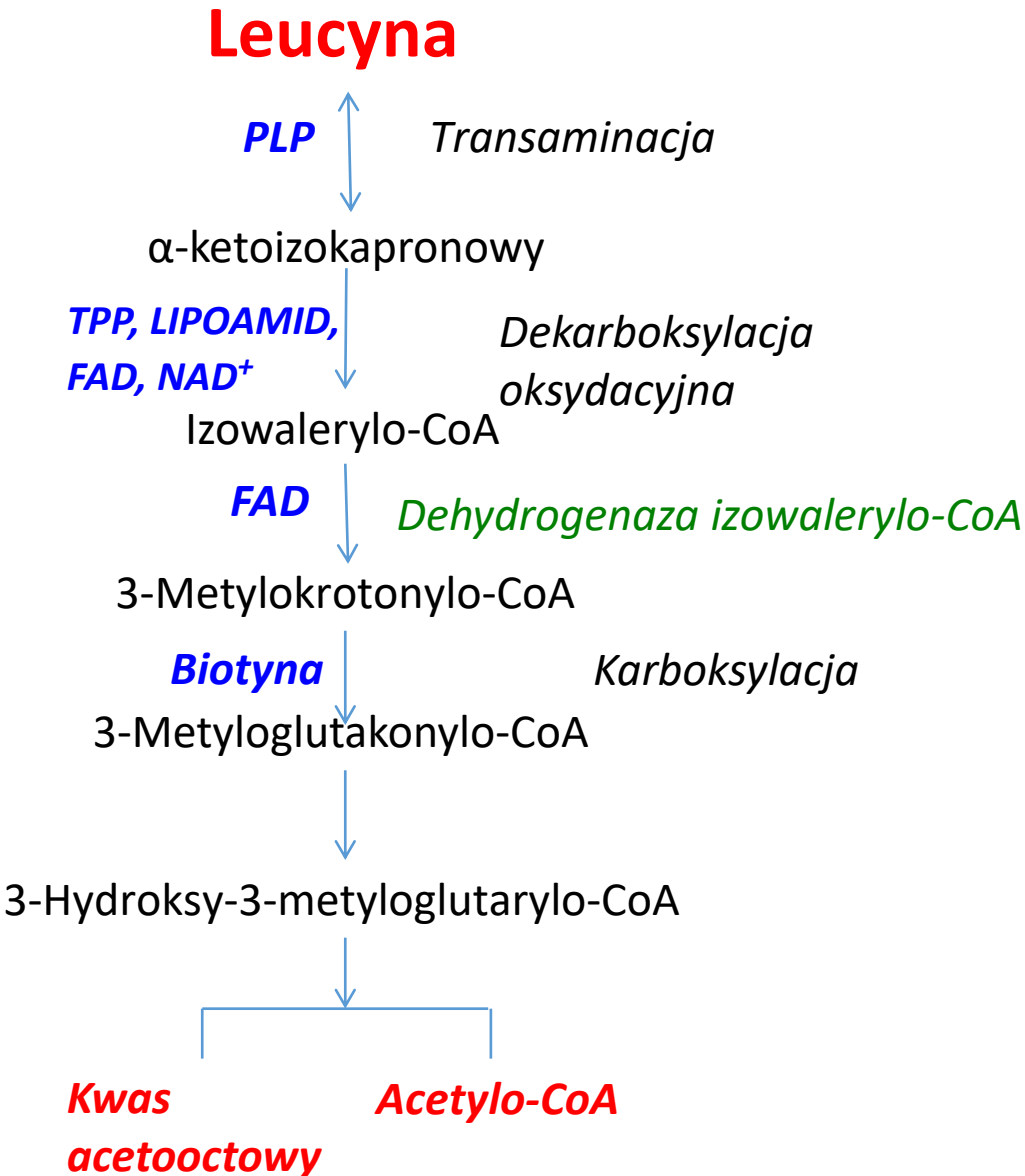
- jest strukturalnie podobny do kompleksu enzymatycznego dehydrogenazy pirogronianowej i kompleksu enzymatycznego dehydrogenazy α -keto-glutaranu.
- BCKDC składa się z trzech enzymów:
 - (1) Dekarboksylazy α -ketokwasów rozgałęzionych (E1);
 - (2) dihydrolipoil transacylaza (E2);
 - (3) dehydrogenazy dihydrolipoilu (E3).

Ten ostatni, E3 jest wspólny dla wszystkich trzech kompleksów dehydrogenaz.

Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów

- W degradacji leucyny do acetylo-CoA i acetooctanu uczestniczy 7 koenzymów:
 - PLP podczas transaminacji
 - TPP
 - lipoamid
 - FAD
 - NAD^+
 - FAD w reakcji odwodorowania
 - biotyna w reakcji karboksylacji

Metabolism Leucyny



W podobny sposób jak leucyna ulegają rozpadowi walina i izoleucyna.

Blokowanie dekarboksylacji oksydacyjnej α-ketokwasów, przez uszkodzenie dekarboksylazy α-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach prowadzi do powstania choroby MSUD.

Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów

- TPP zależny enzym BCKDH, zlokalizowany na wewnętrznej błonie mitochondrialnej, katalizuje jeden z etapów przemian aminokwasów rozgałęzionych (BCAA): leucyny, izoleucyny i waliny,
- homozygotyczna mutacja w podjednostce BCKDH E1 α powoduje tzw. chorobą syropu klonowego (MSUD), ze względu na wyraźny zapach syropu klonowego w moczu dzięki obecności w moczu alfa-keto-kwasów,
- Ciężka postać MSUD prowadzi do niepełnosprawności umysłowej,
- łagodna postać MSUD, zwana MSUD- tiamino wrażliwy, jest obecnie jedynym rozpoznanym wariantem, który można z powodzeniem leczyć suplementacją tiaminą.
- Fenotyp kliniczny zależy od: stopnia obniżenia aktywności enzymu, wieku wystąpienia pierwszych objawów, odpowiedź na leczenie witaminą B1

Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów

Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów składa się z pięciu składników

E1 – dekarboksylaza α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach zależnych od pirofosforanu tiaminy (TPP)

E2- transcytlaza dihydrolipoilowej (zawierającej lipoamid)

E3 – dehydrogenaza dihydrolipoamidowej (zawierającej FAD)

Kinaza białkowa

Fosfataza białkowa

Choroba syropu klonowego może być wynikiem upośledzenia różnych składników kompleksu dekarboksylazy α -ketokwasów

Składnik kompleksu dehydrogenazy α -ketokwasów		MSUD
E1 α	Dekarboksylaza α -ketokwasów	Typ 1A
E1 β	Dekarboksylaza α -ketokwasów	Typ 1B
E2	Transacylaza dihydrolipoilowa	Typ II
E3	Dehydrogenaza dihydrolipoamidowa	Typ III

Wewnątrzkomórkowa lokalizacja enzymów zależnych od TPP

☐ Mitochondria

Większość cytozolowego TPP (ok.90%) jest transportowana do mitochondriów za pośrednictwem mitochondrialnego transportera TPP (MTPPT, produkt genu SLC25A19).

W mitochondriach TPP jest krytycznym kofaktorem dla trzech enzymów:

- dehydrogenazy pirogronianowa,
- dehydrogenazy α -ketoglutaranianu
- dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionym łańcuchu

Odpowiednio PDH, α KGDH i BCKDH

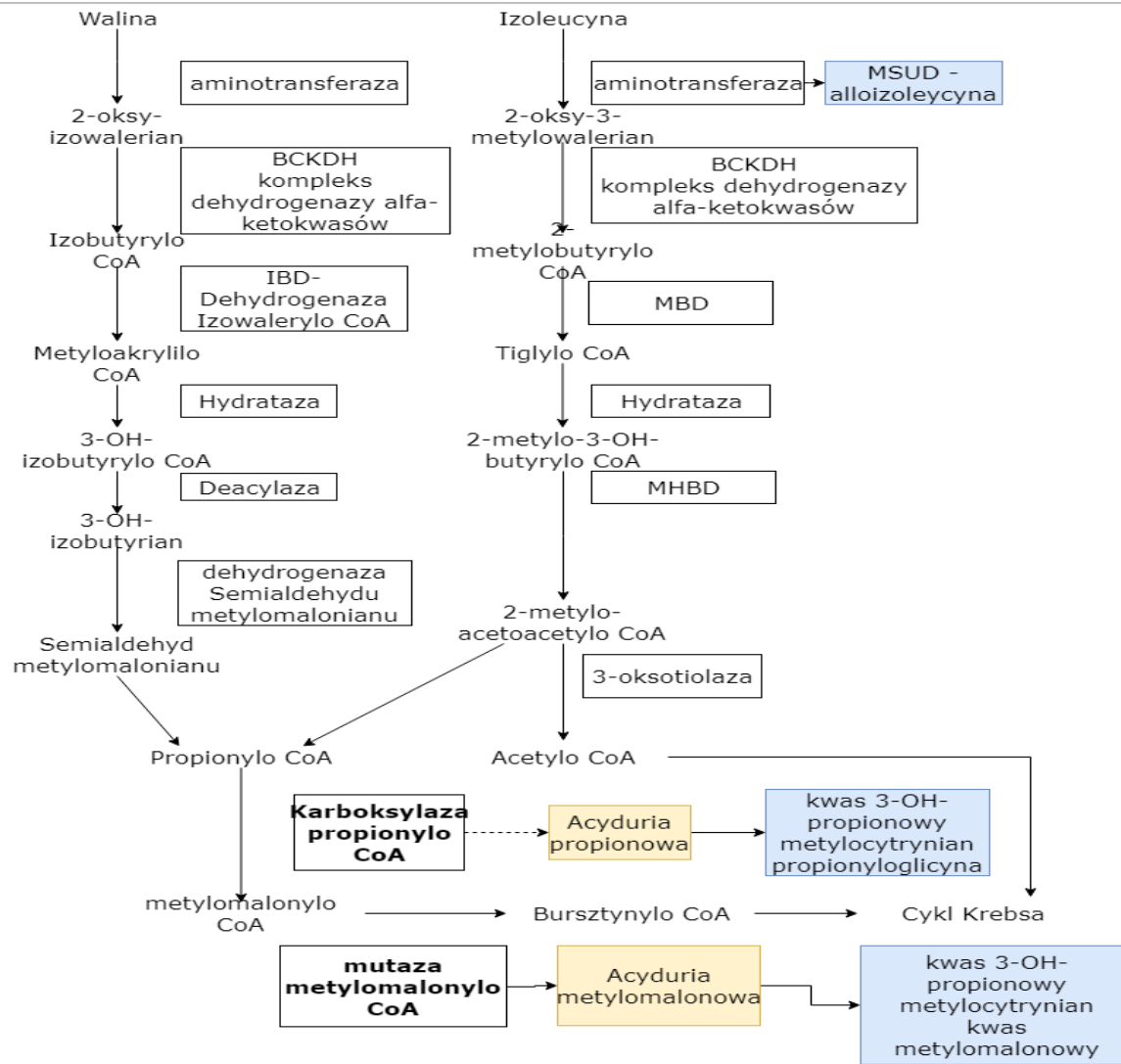
Kompleks dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów

- Potwierdzeniem choroby MSUD jest oznaczenie profilu aminokwasów w osoczu metodą HPLC z detektorem fluorescencyjnym oraz badaniem molekularnym.
- Profil aminokwasów w osoczu umożliwia różnicowanie zaburzeń metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych:
 - wzrost stężenia waliny, leucyny, izoleucyny oraz obecność alloizoleucyny – wskazuje na MSUD
 - wzrost stężenia waliny, leucyny i izoleucyny bez obecności alloizoleucyny, oraz podwyższony poziom kwasu mlekowego – wskazuje na deficyt podjednostki E3
 - Obniżone stężenie waliny, leucyny i izoleucyny – ograniczona podaż białka

- Kompleks dehydrogenazy pirogronianowej pełni kluczową rolę w procesach bioenergetycznych przez regulację dopływu acetylo-CoA do cyklu Krebsa
- Kompleks dehydrogenazy alfa-ketoglutaranianu stanowi jedną z głównych ogniw regulatorowych cyklu Krebsa przez dostarczanie bursztynylo-CoA do fosforylacji GDP lub syntezy wielu aminokwasów
- Kompleks dehydrogenazy alfa-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach są ogniwem ograniczającym rozpad waliny, izoleucyny i leucyny. Aminokwasy po transaminacji z udziałem 2-oksoglutaranu są przekształcane do glutaminianu i odpowiednich 2-oksokwasów:



Przemiany aminokwasów rozgałęzionych



Kwasica propionowa

Kwasica propionowa z grupy kwasów organicznych, spowodowana deficytem karboksylazy propionilo-koenzymu A,

Charakteryzującą się epizodami dekompensacji metabolicznej, zaburzeniami neurologicznymi i powikłaniem w postaci kardiomiopatii

Rzadka choroba występująca z częstością 1:100 000 urodzeń

Kwasica propionowa jest spowodowana mutacjami w genach PCCA (13q32) lub PCCB (3q21-q22) kodującymi alfa i beta podjednostki karboksylazy propionilo-koenzymu A.

Kwasice organiczne na szlaku przemian aminokwasów rozgałęzionych

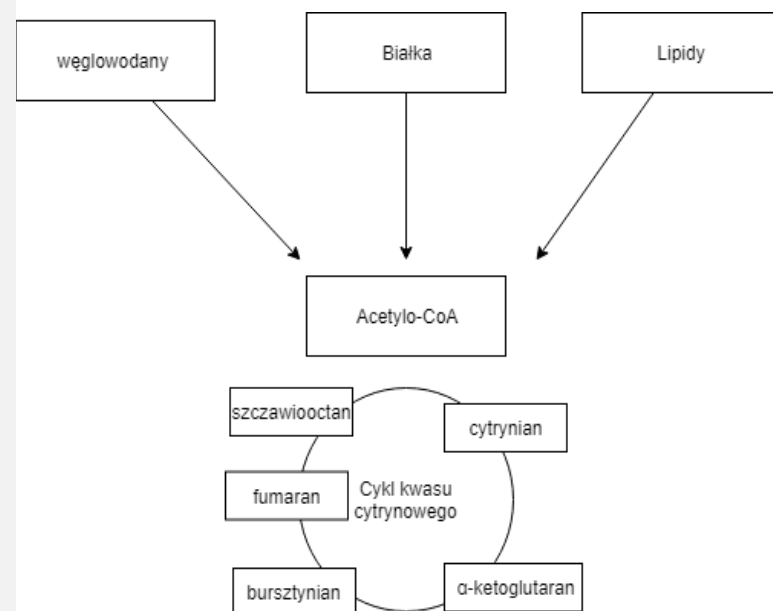
IVA - Kwasica izowalerianowa z grupy kwasic organicznych, spowodowana deficytem dehydrogenazy izowalerylo-koenzymu A,

3-MCCC – kwasica 3-metylokrotonyloglicynowa, spowodowana deficytem karboksylazy 3-metylokrotonylo-CoA

MGA I – kwasica 3-metyloglutakonowa, spowodowana zredukowaną aktywnością hydratazy 3-metyloglutakonylo-CoA

HMG-CoA – kwasica 3-hydroksy-3-metyloglutarowa acydemia, spowodowana deficytem liazy HMG-CoA – defekt na szlaku rozpadu leucyny, często objawiająca się niemowlęcą hipoketotyczną hipoglikemią, kwasicą metaboliczną i hiperamonemią (brak ciał ketonowych podczas dekompensacji)

- Nadmiar aminokwasów jest katabolizowany do amfibolicznych produktów pośrednich, wykorzystywanych jako źródło energii lub do syntezy węglowodanów i lipidów
- Aminokwasy tworzą peptydy i białka oraz są prekursorami różnych ważnych dla organizmów związków (m.in.: puryny i pirymidyny, histamina, adrenalina, noradrenalina, tyroksyna, serotonina, melanina i NAD^+ , glutation, tlenek azotu, porfiryny)
- Z aminokwasów mogą powstawać kwasy tłuszczowe, ciała ketonowe i glukoza
- Acetylo-CoA jest wspólnym produktem katabolizmu węglowodanów, białek i lipidów
- Cykl Krebsa jest elementem glukoneogenezy, transaminacji i deaminacji (dostarcza substratów do syntezy aminokwasów, kwasów tłuszczowych i glukoneogenezy)





DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ