

Rola glutaminianu w procesach komórkowych

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Glutaminian

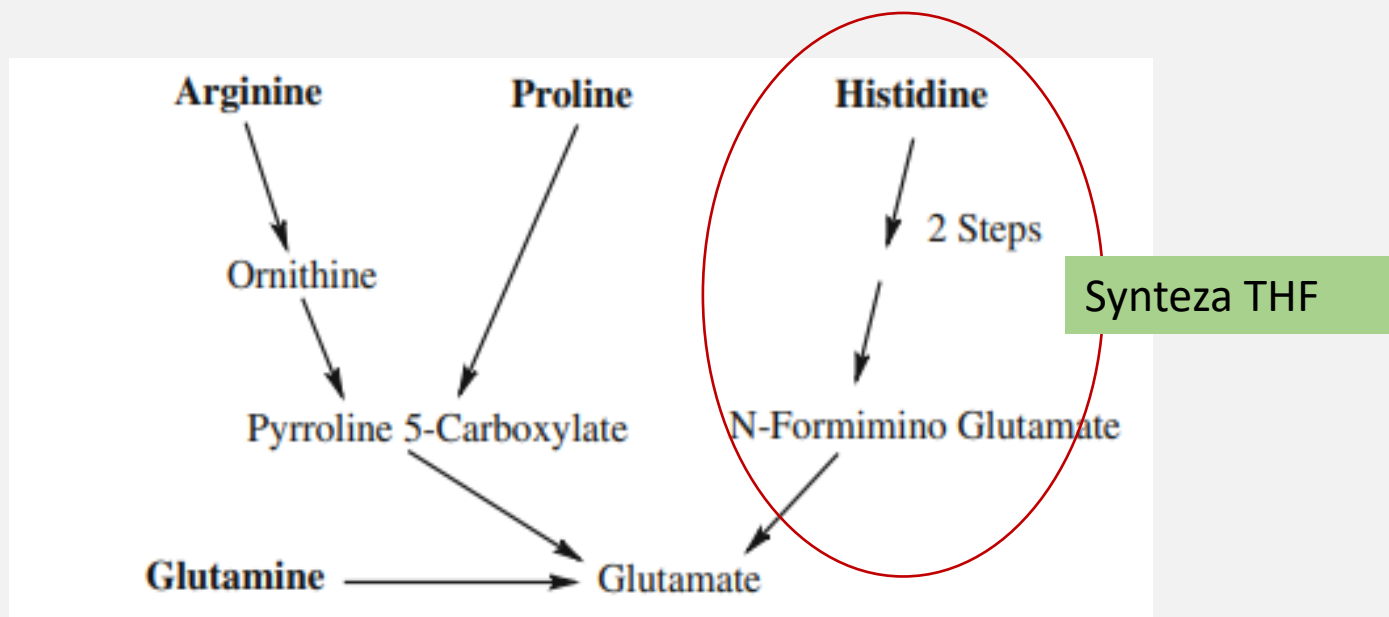
- Aminokwas białkowy
- cechy glutaminianu, które przyczyniły się do jego roli aminokwasu białkowego:
 - (1) stabilność chemiczna,
 - (2) łatwo może być syntetyzowany i usuwany metabolicznie z powodu jego wewnętrznej przemianie z α -ketoglutaranem,
 - (3) związek pośredni cyklu Krebsa
 - (4) jest naładowany ujemnie (zapewnia ładunek ujemny, który może być ważny w stabilizowaniu struktury białka.)

Glutaminian

Glutaminian może być syntetyzowany z:

α -ketoglutaranu, poprzez dehydrogenazę glutaminianową i aminotransferazy

innych aminokwasów z „rodziny glutaminianu”: glutaminy, argininy, proliny i histydyny.



Glutaminian i glutamina

Glutamina i glutaminian z proliną, histydyną, arginina i ornityną stanowią 25% spożywanych aminokwasów.

U ssaków fizjologiczny poziom glutaminy wynosi 650 $\mu\text{mol/l}$ i jest jednym z najważniejszych substratów amoniakogenezy w jelicie i nerkach ze względu na jej ważną rolę w regulacji homeostazy kwasowo-zasadowej.

W komórkach glutamina jest kluczowym ogniwem w metabolizmie węglowodanów i białek i odgrywa ważną rolę we wzroście fibroblastów, limfocytów i enterocytów.

Poprawia bilans azotowy i zachowuje odpowiednie stężenie w mięśniach szkieletowych.

Deaminacja glutaminy przez glutaminazę odpowiada za syntezę glutaminianu, prekursora kwasu gamma-aminomasłowego

Kwas L-glutaminowy jest wszechobecnym aminokwasem w wielu produktach spożywczych w postaci wolnej i związanej z białkiem.



Glutaminian

Sól sodowa kwasu glutaminowego jest dodawana do produktów spożywczych jako wzmacniacz smaku.

L-glutaminian jest najobficiej występującym wolnym aminokwasem w mózgu i jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym ośrodkowego układu nerwowego.

Większość wolnego kwasu glutaminowego w mózgu pochodzi z „lokalnej” syntezy z półproduktów glutaminy i cyklu Krebsa.

Glutamina poprzez glutaminian jest przekształcana w α -ketoglutaran, integralny składnik cyklu kwasu cytrynowego.

Glutaminian jest prekursorem glutationu i kwasu foliowego (THF).

Glutaminian powiązany jest z metabolizmem proliny, aminokwasu ważnego w syntezie kolagenu i tkanki łącznej.



Dehydrogenaza glutaminianowa

- Dehydrogenaza glutaminianowa (GDH) katalizuje reakcję przemiany glutaminianu w α -ketoglutaran i amoniak w NAD⁺ lub NADP⁺ zależnej reakcji.
- W mózgu ta reakcja zwykle przebiega jako deaminacja oksydacyjna, tj. glutaminian jest utleniony do α -ketoglutaranu i amoniaku.
- GDH odgrywa istotną rolę w neurotransmisji glutaminergicznej i GABAergicznej, ponieważ bezpośrednio reguluje stężenie glutaminianu i pośrednio moduluje poziomy GABA.
- GDH jest silnie hamowana przez GTP i aktywowana przez ADP.
- Leucyna - aminokwas aktywujący GDH,

Glutation

Glutation (c-glutamylo-cysteinylo-glicyna) jest głównym wewnątrzkomórkowy przeciwutleniaczem występującym praktycznie we wszystkich tkankach.

pierwszy etap syntezy glutationu katalizowany jest przez ligazę cysteinowo-glutaminianową, która łączy glutaminian poprzez jego grupę c-karboksylową z grupą aminową cysteiny, aby uzyskać wiązanie izopeptydowe.

Syntetaza GSH tworzy wiązanie peptydowe między c-glutamylo-cysteiną i glicyną, dając glutation.

Glutation zredukowany/glutation utleniony (GSH/ GSSG) tworzą parę redoks, która jest ważna w utrzymaniu wewnątrzkomórkowej równowagi redoks.

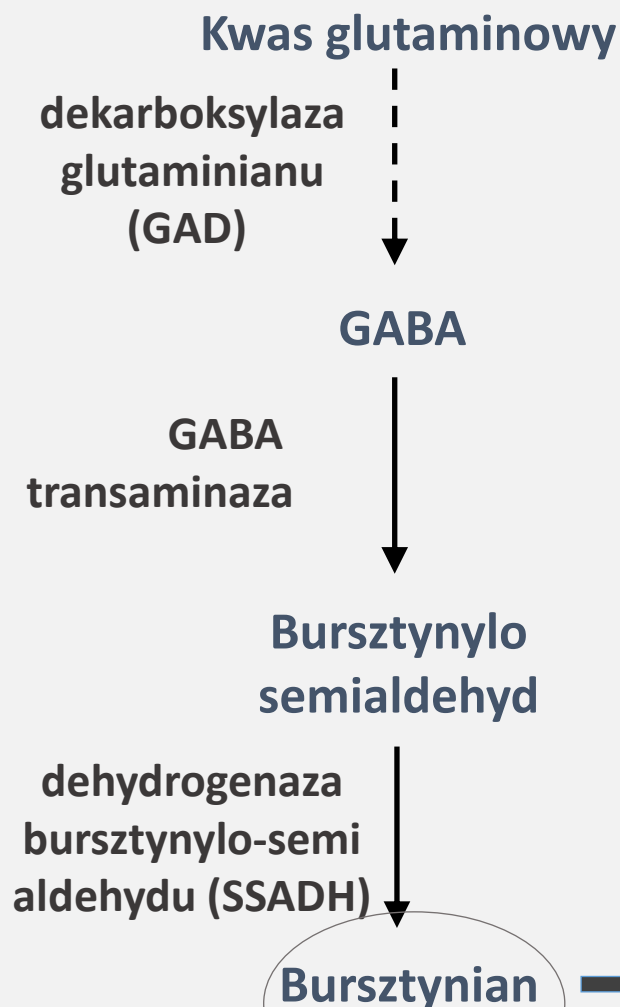
Glutaminian w OUN

- jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowy układ nerwowy.
- jest prekursorem kwasu γ - aminomasłowego (GABA), który jest główny neuroprzekaźnikiem hamującym;

Glutaminian wywiera swoje działanie w OUN przez dwa główne typy receptorów:

1. jonotropowy receptor glutaminianu
 2. Metabotropowy receptor glutaminianu,
- receptory zarówno metabotropowe, jak i jonotropowe glutaminianu mają wpływ na plastyczność synaptyczną - właściwość mózgu uważaną za kluczową dla pamięci i uczenia się, właściwości funkcji poznawczych.
 - receptory glutaminianu są obecne zarówno w komórkach glejowych OUN, jak i neuronach.
 - receptory glutaminianu odgrywają rolę w modulowaniu ekspresji genów w komórkach glejowych, zarówno podczas proliferacji, jak i różnicowania prekursorowych komórek glejowych w rozwoju mózgu i w dojrzałych komórkach glejowych.

Metabolizm kwasu glutaminowego



Nieprawidłowy metabolizm kwasu glutaminowego:

- niedobór witaminy B6
- deficyt transaminazy GABA
- deficyt SSADH

Obejmuje transaminację α -ketoglutaranu do glutaminianu, który następnie ulega dekarboksylacji do GABA

α -ketoglutaranu potrzebny do przyjmowania grup aminowych musi być obecny we wszystkich procesach transaminacji GABA do SSAD

Metabolizm kwasu glutaminowego

Obejmuje przemiany kwasu glutaminowego w reakcji odwracalnej do glutaminy oraz do kwasu gama-aminomasłowego i bursztynlosemialdehydu

Główne zaburzenia na szlaku metabolizmu kwasu glutaminowego:

- Deficyt dekarboksylazy kwasu glutaminowego, (GAD)
- deficyt transaminazy GABA – (GABA-T)
- deficyt dehydrogenazy bursztynylo semi aldehydu (SAADH)



Szlak kwasu γ -aminomasłowego (GABA)

Kwas γ -aminomasłowy jest produktem pirydoksyno-zależnych przemian kwasu glutaminowego.

Zaburzenie na szlaku metabolizmu GABA w ośrodkowym układzie nerwowym spowodowane:

- deficytem dehydrogenazy bursztynylosemialdehydowej (SSADH)
- deficytem transaminazy GABA (GABA-T)

Wrodzone zaburzenia neurotransmisji – zaburzona równowaga pomiędzy poszczególnymi neurotransmiterami hamującymi i aktywującymi

Metabolizm kwasu glutaminowego

- pierwszą reakcją w metabolizmie kwasu glutaminowego jest jego odwracalna przemiana do glutaminy;
- glutamina-glutaminian jest pętlą pomocniczą, w której uwolniona GABA jest pobierana przez komórki glejowe;
- Brak obecności GAD w komórkach glejowych nie wpływa na syntezę glutaminianu ale uniemożliwia jego przekształcenie w GABA, zamiast tego GABA jest przekształcany w glutaminę przez syntetazę glutaminy;
- Glutamina jest zawracana do neuronów i tam przekształcana jest w glutaminian przez glutaminazę.

GABA

- Po uwolnieniu z presynaptycznych końcówek aksonów GABA jest katabolizowany do semialdehydu bursztynowego przez transaminazę GABA.
- Semialdehyd bursztynowy jest przekształcany w kwas bursztynowy przez dehydrogenazę bursztynylo- semialdehydową i wchodzi w cykl Krebsa.
- Zakłócenie transmisji GABA wiąże się z różnymi rodzajami encefalopatii.
- Podjednostki receptora GABA zostały zidentyfikowane jako: GABRA1, GABRA6, GABRB2, GABRB3, GABRG2 i GABRD. Mutacje w genach podjednostki receptora powiązano z różnymi zespołami padaczkowymi od padaczki uogólnionej po encefalopatie padaczkowe

Szlak kwasu γ -aminomasłowego (GABA)

Deficyt SSADH – objawy neurologiczne i psychiatrycznych, padaczka (często lekooporna).

Brak aktywności SSADH powoduje przekształcanie pochodnej GABA, bursztynylosemialdehydu do GHB, który jest dobrym markerem w rozpoznawaniu deficytu SSADH

Diagnostyka SSADH opiera się na oznaczeniu:

- podwyższonego stężenia pochodnej kwasu GABA, kwasu γ -hydroksymasłowego (GHB) w moczu i podwyższonego kwasu 4,5-dihydroksyheksanowego (DHHA). Inne metabolity w moczu związane z podwyższonym stężeniem GHB to:
- kwas 2-hydroksyglutarowy,
- 3-oxo-4-hydroksymasłowy
- kwas tetronikowy 3,4-dihydroksymasłowy.

Równowaga glutaminianu i GABA jest niezwykle ważnym aspektem zdrowia
neurologicznego

kiedy glutaminian zaczyna dominować, może nadmiernie aktywować neurony
i doprowadzać do ich obumierania

W normalnych fizjologicznych stężeniach jest kluczowym czynnikiem
regulującym proces długotrwałego wzmocnienia synaptycznego i uczenia się.

- *Dziękuję za uwagę*