

Jedno-węglowy metabolizm i jego wpływ na procesy biochemiczne zachodzące w komórce

dr n.med. Katarzyna Kuśmierska

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Metabolizm jednego węgla „1-carbon metabolism”

- pokazuje, że najważniejsze procesy zachodzące w komórce opierają się na przenoszeniu pojedynczego atomu węgla z jednej cząsteczki na drugą.
- za taki transport odpowiedzialna jest cząsteczka składająca się z jednego atomu węgla i trzech atomów wodoru, będąca głównym elementem procesu

metylacji – *grupą metylową* ($-CH_3$)

Podstawowe aminokwasy uczestniczące w transporcie grup metylowych to aminokwasy siarkowe.



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Aminokwasy siarkowe

- Metionina
- Homocysteina
- Cystationina
- Cysteina
- Tauryna
- Sulfocysteina

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych obejmują niedobór enzymów:

- na szlaku transsulfuracji, która polega na przekształcenie siarki pochodzącej od metioniny przez homocysteinę i cysteinę w siarczan
- na szlaku remetylacji homocysteiny do metioniny.
- na szlaku transmetylacji i syntezy SAM i SAH.

Aminokwasy siarkowe

- Metabolizm aminokwasów zawierających siarkę (SAA) wymaga skoordynowanej współpracy kilkudziesięciu enzymów, transporterów oraz spożycia odpowiedniej ilości metioniny, cysteiny i witamin z grupy B.
- Znane zaburzenia genetyczne to:
 - ☐ defekty w demetylacji (transmetylacji)
 - ☐ defekty w remetylacji homocysteiny
 - ☐ defekty w metabolizmie kobalaminy i kwasu foliowego
 - ☐ defekty w transsulfuracji homocysteiny
 - ☐ defekty w katabolizmie cysteiny i siarkowodoru.

Metionina

- egzogeny aminokwas białkowy zawierający siarkę;
 - nie posiada grupy tiolowej, dlatego nie tworzy mostków siarczkowych –S-S-;
 - uczestniczy w reakcjach metabolicznych dostarczając grupy siarkowej;
 - uczestniczy w procesach metylacji;
 - jest odpowiedzialna za syntezę poliamin, neuroprzekaźników oraz DNA i RNA;
 - jest niezbędnym aminokwasem, odgrywa kluczową rolę jako regulator funkcji komórek.
- Jej metabolizm zachodzi głównie w wątrobie.



Metionina

- przekształca się w S-adenozylometioninę (SAM), główne źródło grup metylowych uczestniczących w transmetylacji, reakcji potrzebnej do syntezy:
 - fosfatydylocholiny,
 - kreatyny,
 - sarkozyny
 - metyloargininy.
- SAM jest donorem grup metylowych w procesach metylacji DNA,
- SAM w procesie demetylacji jest przekształcany w SAH i homocysteinę. Homocysteina może być remetylowana do metioniny lub wykorzystana w reakcjach transsulfuracji, odpowiedzialnej za syntezę glutationu.
- związana jest z hiperhomocysteinemią, z zespołem metabolicznym, z procesami oksydo-redukcyjnymi, stanami zapalnymi.



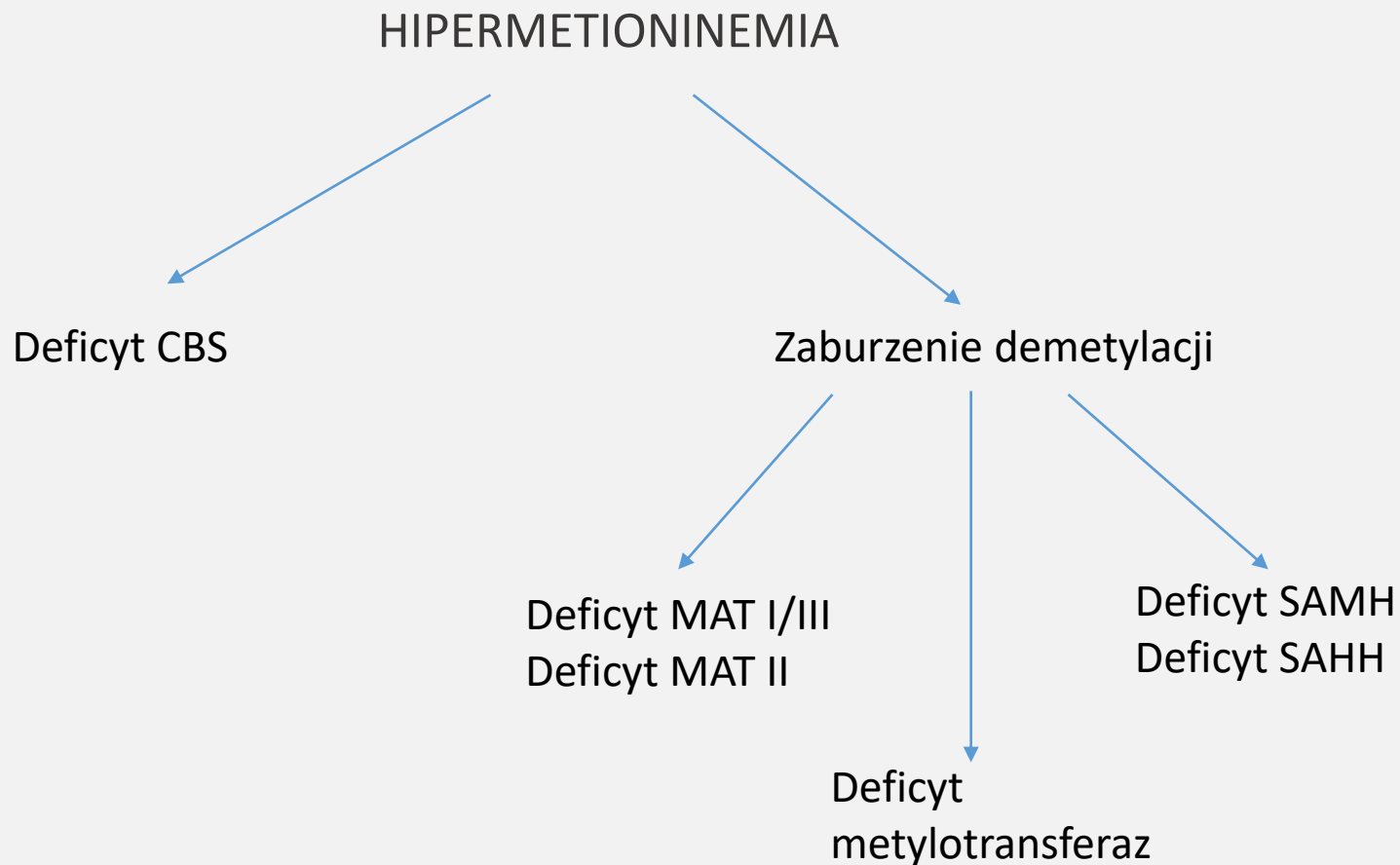
Metionina

- jest odpowiedzialna za metylację komórkową i regulację procesów oksydo-redukcyjnych,
- metabolizm metioniny jest ściśle powiązany z metabolizmem kwasu foliowego przez co metionina ma wpływ na liczne procesy komórkowe,
- aberracje w metabolizmie metioniny wiążą się ze znacznie zróżnicowanym fenotypem klinicznym, w tym stanem zapalnym, anemią, chorobami neurodegeneracyjnymi czy zaburzeniami rozwojowymi.

Metionina

- W pierwszym etapie cyklu metionina jest aktywowana jako donor grupy metylowej tworzącą S-adenozylometioninę (SAM).
- liczne metylazy katalizujące reakcje transmetylacji są odpowiedzialne za syntezę S-adenozylhomocysteiny (SAH).
- SAH jest rozszczepiana do adenozyiny i homocysteiny (Hcy) w reakcji katalizowanej przez hydrolazę S-adenozylhomocysteinową (SAHH).
- Homocysteina ulega remetylacji do metioniny przy użyciu grupy metylowej 5-metylotetrahydrofolianu (MTHF) i kobalaminy w reakcji katalizowanej przez syntazę metioniny (MS).

HIPERMETIONINEMIA



Metionina

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



Hipermetioninemia

- SAM ma silne właściwości regulujące cykl metioninowy, czyli regulacja odzysku metioniny z homocysteiny
- SAM działa poprzez dwa uzupełniające się procesy regulacyjne:
 - a/ hamowanie MTHFR w celu ograniczenia syntezy MTHF, głównego substratu cyklu remetylacji homocysteiny do metioniny
 - b/ stymulowanie aktywności CBS w celu aktywowania nieodwracalnego szlaku przemiany homocysteiny w cystationinę.

HIPERMETIONINEMIA

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



HIPERMETIONINEMIA

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.



HIPERMETIONINEMIA

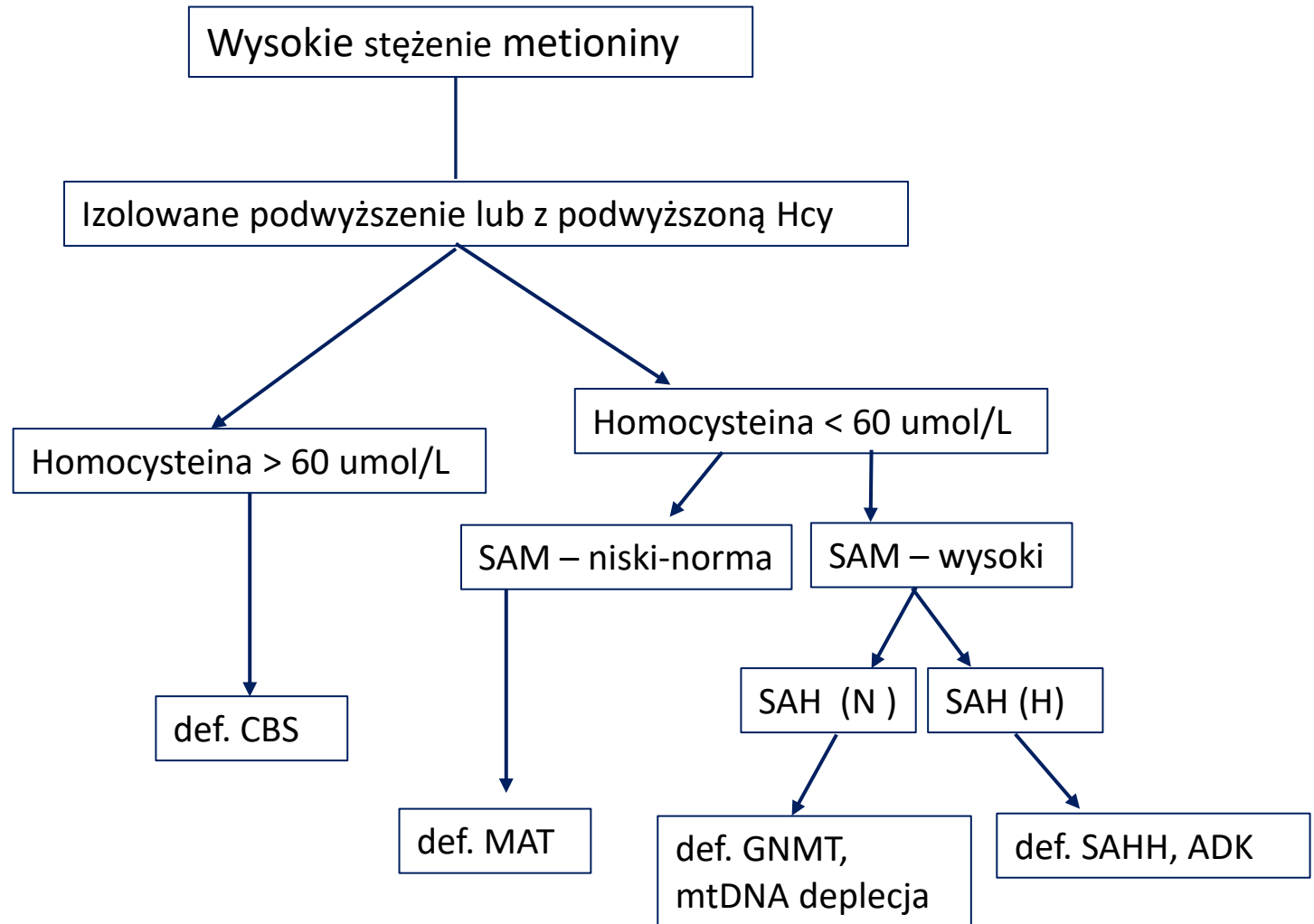
4. Deficyt kinazy adenozynowej

- **biochemicznie:** podwyższone stężenie metionina, SAM, SAH, homocysteiny i adenozyna.
- **Patogeneza:** stymulacja metabolizmu homocysteiny; hamowanie aktywności MTs przez wysokie stężenie SAH oraz zaburzona funkcja adenozyny i niedobór energii prowadzi do niedoboru AMP, ADP i ATP
- **Klinicznie:** opóźnienie psychoruchowe
 - epilepsja
 - dysmorfia
 - hipotonia
 - cholestaza

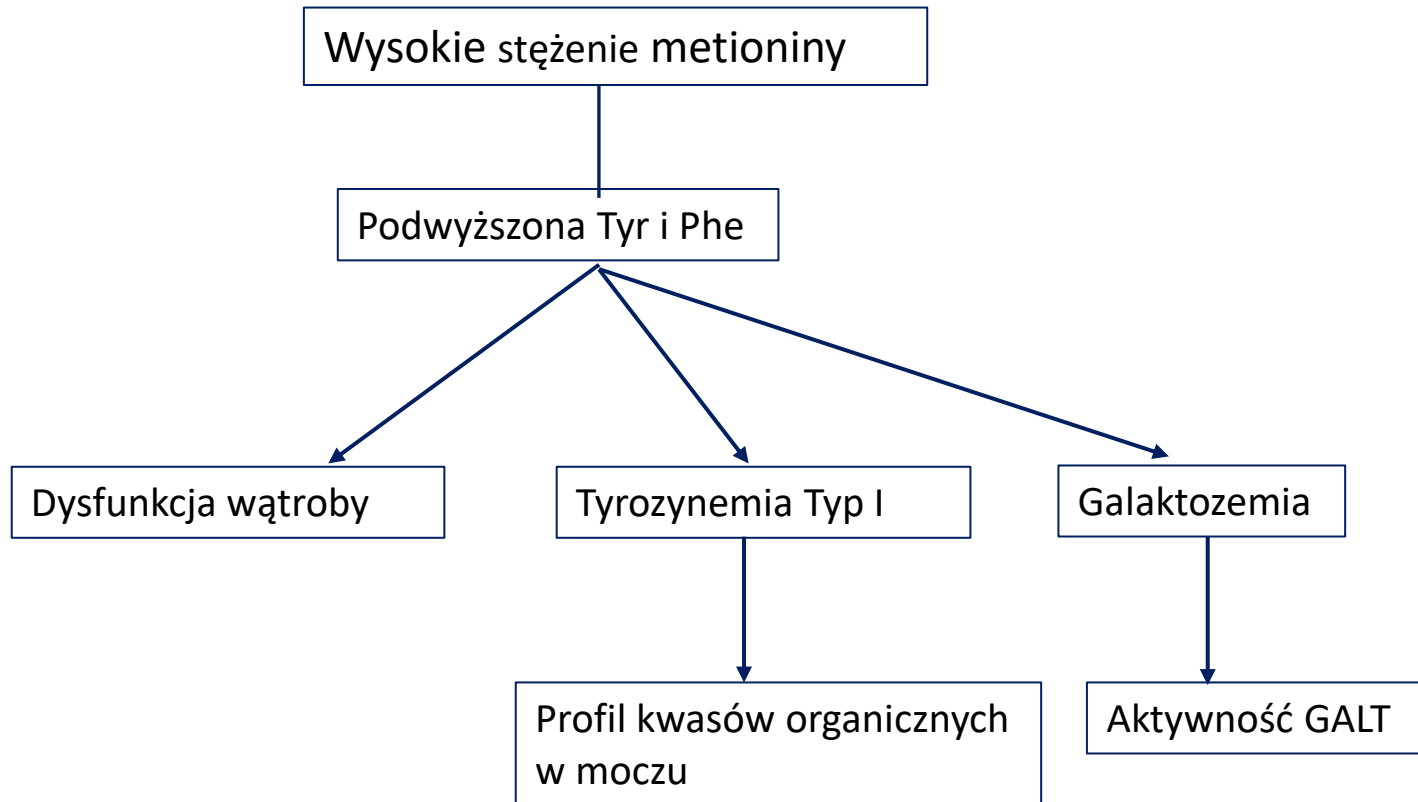


- Wszystkie metylotransferazy (MTs) są hamowane przez wysokie stężenie SAH i obniżony stosunek SAM/SAH.
 - Stężenie SAH i SAM/SAH jest regulowane przez aktywność hydrolazy SAH (SAHH) oraz stężenie homocysteiny.
 - SAM jest uniwersalnym biologicznym kofaktorem występującym we wszystkich gałęziach życia, gdzie odgrywa kluczową rolę w przenoszeniu grup metylowych do różnych biocząsteczek, w tym DNA, białek i drobnocząsteczkowych metabolitów wtórnych.
 - Proces metylacji ma zatem ważne implikacje w różnych procesach chorobowych.
- Transport grup metylowych jest katalizowany przez zależne od SAM metylotransferazy (MTs), które są zdecydowanie największą grupą enzymów zależnych od SAM.

Diagnostyka



Wtórna hipermetioninemia



Homocysteina jako prekursor:

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



Cysteina

- Jest istotnym aminokwasem białkowym z grupą tiolową.
- Poprzez reaktywną formę w postaci siarkowodoru tworzy mostki siarczkowe, które włączone w strukturę białka stabilizują ją i utrwalają.
- Wolna cysteina nie związana z białkiem występuje w osoczu jako cystyna lub „dipeptyd” homocysteina-cysteina.
- Poziom cysteiny oznaczanej w osoczu to wartość całkowita cysteiny po rozerwaniu mostków siarczkowych.
- Cysteina jest bezpośrednim prekursorem głównego wewnątrzkomórkowego antyoksydantu – glutationu.

Metabolizm SSA

- za syntezę cysteiny odpowiadają dwa enzymy pirydoksyno-zależne:
 - a/ CBS
 - b/ cystationaza
- aktywność CBS jest regulowana przez:
 - a/ stężenie metioniny
 - b/ status oksydo-redukcyjny komórki
- Mechanizm regulacyjny cyklu metioninowego ma na celu usuwanie nadmiaru metioniny przez nieodwracalną przemianę w cysteinę oraz hamowanie przemian związków siarkowych (transport grup siarkowych na różnym stopniu utlenienia).
- Metabolizm homocysteiny w wątrobie odpowiedzialny za syntezę glutationu jest regulowany stężeniem cysteiny.
- Ok 50% cysteiny wykorzystywanej do syntezy glutationu pochodzi z procesu transsulfuracji zachodzącej w wątrobie

Zaburzenia przemiany siarkowodoru i syntezy siarczanów

- Główny enzym odpowiedzialny za syntezę siarczanów jest oksydazy siarczynowa (SO).
- Deficyt SO podobnie jak zaburzona synteza kofaktora molibdenowego, odpowiedzialny jest za wzrost stężenia siarczynów, których właściwości neurotoksyczne są główną przyczyną ciężkich objawów neurologicznych.
- Siarczyn łączy się z wolną cysteiną i tworzy metabolit S-sulfocysteinę,
- Kofaktor molibdenowy potrzebny jest nie tylko dla SO, ale również dla oksydazy aldehydowej i dehydrogenazy ksantyny.
- Jego niedobór podobnie jak deficyt SO prowadzi do podwyższonego stężenia ksantyny w moczu i obniżonego kwasu moczowego.

Homocystynuria

- Jest wrodzoną wadą zaburzeń metabolizmu ASS, charakteryzującą się wzrostem stężenia homocysteiny z powodu zablokowania jednego z procesów:

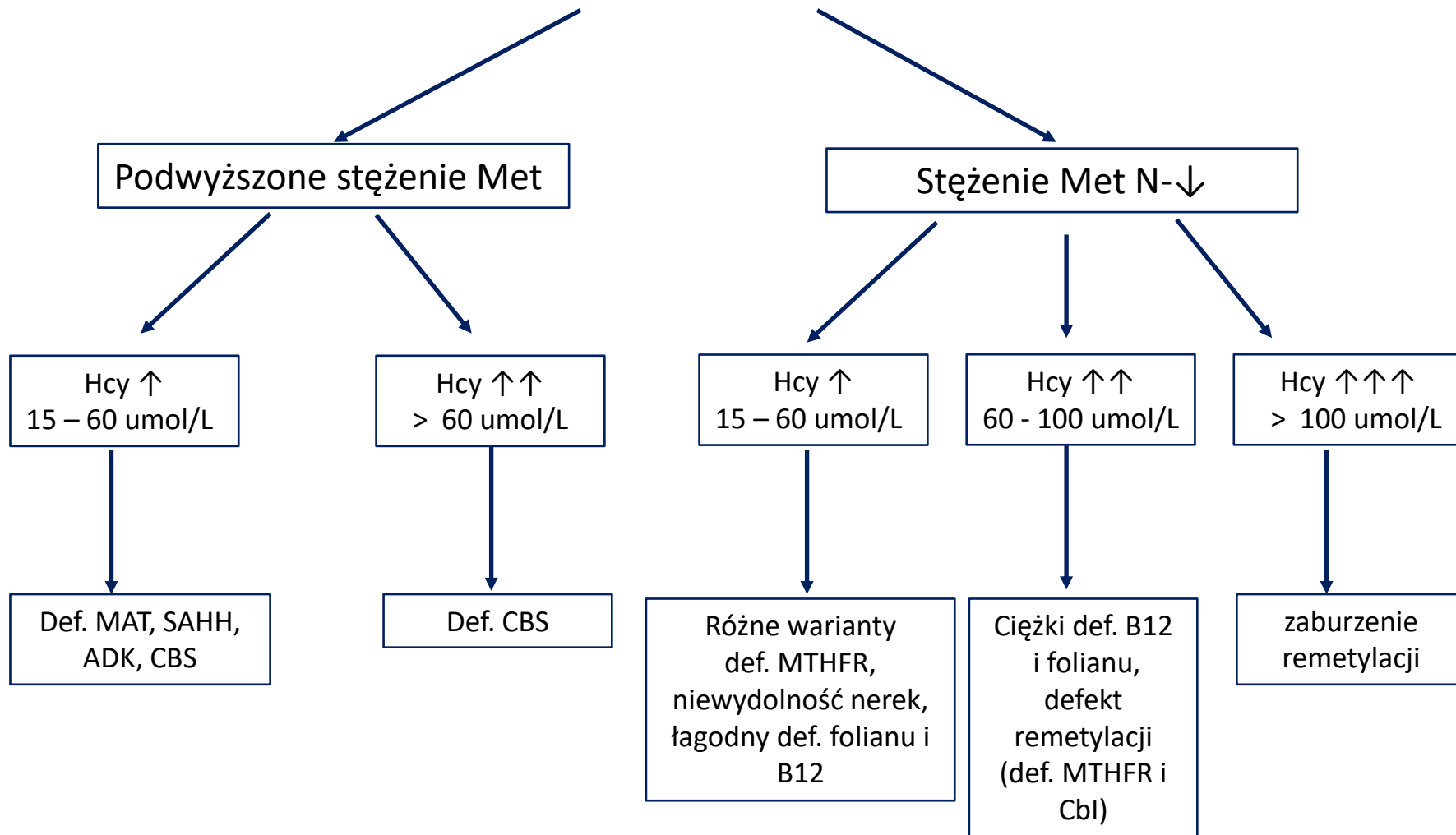
a/ remetylacji: deficyt syntazy metioniny, niedobór witaminy B12, syntezy wewnątrzkomórkowej witaminy B12, zaburzenie metabolizmu kwasu foliowego.

b/ transsulfuracji: deficyt CBS, deficyt cystationazy, niedobór pirydoksyny, deficyt dioksygenazy cysteiny (CyD).

Enzymy uczestniczące w dalszych szlakach przemian homocysteiny, deficyt dekarboksylazy cysteiny siarczynowej czy oksydazy siarczynowej (SUOX) mogą również podwyższyć stężenie całkowitej homocysteiny.

Diagnostyka

Podwyższone stężenie Hcy



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



Podsumowanie

Metabolizm aminokwasów siarkowych ma istotny wpływ na liczne szlaki przemian biochemicznych zachodzących w komórce:

- transport grup jednowęglowych na różnym stopniu utlenienia wpływa na podstawowe szlaki biochemiczne,
- proces demetylacji aktywuje metylację DNA
- transport grup metylowych uczestniczy w przemianach na szlaku dopaminergicznym
- różne formy utlenienia siarki pochodzącej od SAA są silnie reaktywne i w dużych ilościach mają negatywny wpływ na OUN.