

Glicyna i glutaminian jako aminokwasy o złożonej funkcji metabolicznej

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 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 ze względu na jej ważną rolę w regulacji homeostazy kwasowo-zasadowej.

Glutamina 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 odpowiada za syntezę 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.

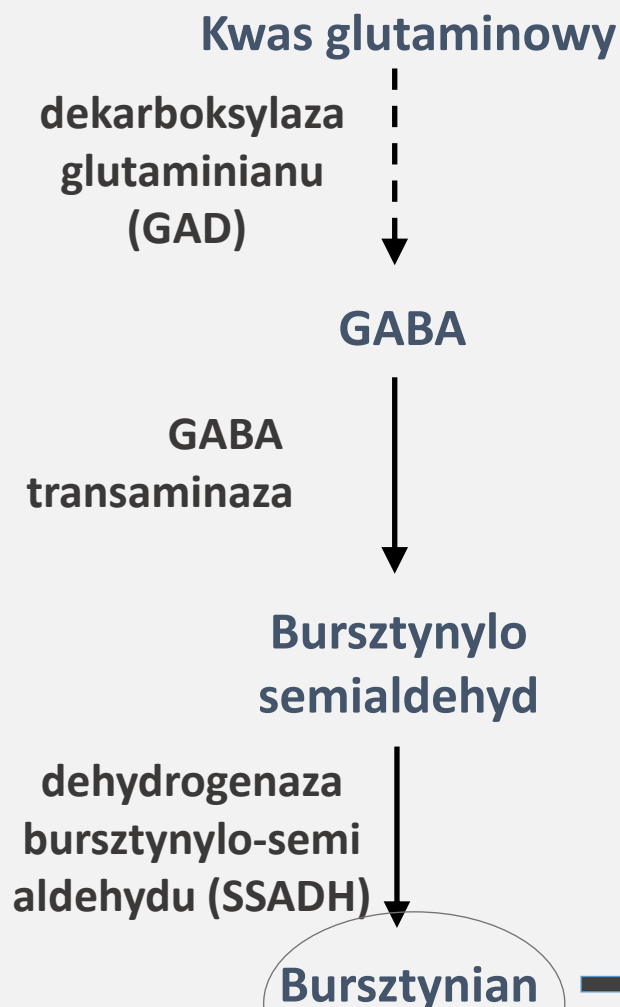
Glutaminian w OUN

- 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)

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 bursztynilo- 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

Zaburzenie metabolizmu GABA

➤ Charakterystyka kliniczna i biochemiczna deficytu GABA-T:

- objawy kliniczne:

wczesne zaburzenia neurorozwojowe:

- zaburzenia rozwoju mowy,
- specyficzne zaburzenia rozwoju w zakresie motoryki,
- zaburzenia emocji (zespół hiperkinetyczny, agresja i autoagresja),
- zaburzenia poznawcze,
- halucynacje

objawy neurologiczne:

- hipotonia,
 - niepostępująca ataksja o różnym nasileniu,
 - zespół pozapiramidowy,
 - zaburzenia świadomości
 - drgawki oporne na leczenie, mioklonie
- wzrost stężenia GABA i β -alaniny, dipeptydu GABA-L-histydyny, homokarnozyny, w PMR

Zaburzenie metabolizmu GABA

SSADH i GABA-T wspólnie odpowiadają za przekształcenie GABA w bursztynian semialdehydu (SSA).

➤ Charakterystyka kliniczna i biochemiczna deficytu SSADH:

- postępująca encefalopatia pojawiająca się w późnoniemowlęcym lub wczesnodziecięcym okresie; opóźnienie mowy, hipotonia, padaczka i ataksja;
- wzrost stężenia kwasu 4-OH-masłowego (GHB) w profilu kwasów organicznych w moczu

Deficyt SSADH powoduje wzrost stężenia SSA, który następnie jest przekształcany w GHB, neuromodulator, który ma silny wpływ na OUN

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.

Metabolizm seryny i glicyny – ściśle powiązany z PLP i kwasem foliowym

- Seryna dostarcza jeden atom węgla w postaci grupy formylowej do syntezy puryn i grupy metylowej do syntezy pirymidyn,
- Uczestniczy w reakcjach metylacji poprzez hydroksymetylotransferazę serynową katalizującą reakcje syntezy glicyny z seryny w obecności kwasu foliowego, który ulega redukcji do 5,10-MTHF wykorzystywanego w syntezie metioniny z homocysteiny,
- Podobnie jak glicyna, D- seryna jest ligandem dla receptorów NMDA, które są kluczowymi receptorami neurotransmiterowymi w mózgu,
- Receptory NMDA wymagają do swojej aktywacji dwóch agonistów: glutaminianu i glicyny,
- Stężenie seryny w PMR w pierwszych miesiącach życia jest największe, nawet do 65 $\mu\text{mol/l}$.

Glicyna jako neuroprzekaźnik

Glicyna jest małym aminokwasem, który odgrywa istotną rolę w:

- metabolizmie komórki jako podstawowy związek wykorzystywany w wielu procesach biochemicznych zachodzących w komórce
- ośrodkowym układzie nerwowym jako neurotransmitter hamujący i aktywujący.

Glicyna działa jako neuroprzekaźnik hamujący dla receptorów glicynowych lub jako koagonista potrzebny do aktywacji receptorów NR1-NR3 NMDA, których rola i funkcja pozostają nadal niejasne; do pobudzenia przez receptor NMDA potrzebny jest glutaminian i glicyna

Receptor NMDA – receptor N-metylo-asparaginowy – receptor jonotropowy, który przewodzi kationy Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , bierze udział w procesach neurotransmisji i rozwoju synaps

Glicyna ulega procesom: przekształcaniu, degradacji i utlenianiu

- Glicyna ulega przekształceniu w serynę w reakcji z hydroksymetylotransferazą serynową w obecności THF i PLP;
- Degradacja glicyny ma miejsce w wątrobie za pomocą mitochondrialnego kompleksu syntezy glicynowej, który rozkłada glicynę do CO_2 i NH_4^+ tworząc 5,10-metyleno-THF w obecności PLP jako kofaktora;
- Glicyna jest utleniana przez oksydazę D-aminokwasów do glioksalanu, który następnie ulega utlenieniu w obecności NAD^+ do szczawianu.

Nieketotyczna hiperglicynemia (NKH)

W 2016 r, Alfadhel opublikował pierwszy przypadek pacjenta z hiperglicynemią nieketotyczną spowodowaną mutacją w genie SLC6A9, który koduje transporter glicyny I (OMIM 617301)

W tym samym roku Kurolap opisał kolejnych 5 pacjentów z tą samą mutacją w genie SLC6A9.

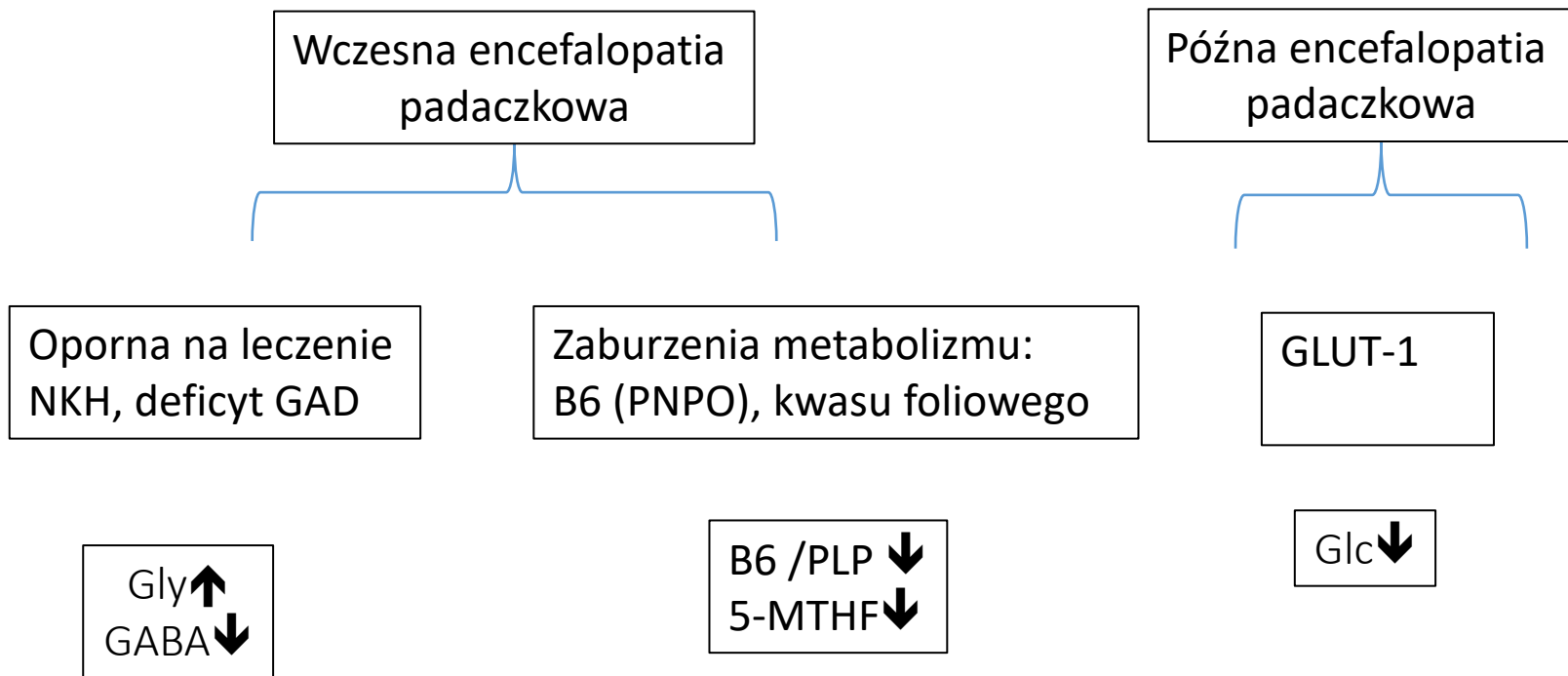
Te zaburzenie występuje pod kilkoma nazwami:

- encefalopatia glicynowa z prawidłowym stężeniem glicyny w surowicy/osoczu
- encefalopatia transportera glicyny I
- klasyczna hiperglicynemia nieketotyczna

Nieketotyczna hiperglicynemia (NKH)

- GCS (Glycine cleavage enzyme) – wieloenzymowy kompleks, który odpowiada za rozpad glicyny w mitochondrium;
- GLDC – dekarboksylaza glicyny katalizujący pierwszy etap rozpadu glicyny, w którym jeden atom węgla uwalniany jest w postaci CO_2 w obecności białka GCS-H-protein (GCSH);
- W kolejnym etapie aminometylotransferaza (AMT) przenosi kolejny jeden atom węgla na THF tworząc 5,10-metyleno-THF;
- Ostatnim etapem mitochondrialnego metabolizmu kwasu foliowego jest transport atomu węgla w postaci mrówczanu z mitochondrium do cytoplazmy, gdzie wykorzystywany jest do syntezy nukleotydów i reakcji metylacji;
- Klasyczna NKH jest spowodowana mutacją w genie GCS, *GLTC* lub *AMT*;
- Wzrost stężenie glicyny w osoczu i płynie m-rdzeniowym;
- Wzrost stosunku glicyny w płynie m-rdzeniowym do glicyny w osoczu $> 0,08$;

Zaburzenia metabolizmu neurotransmitterów



- *Dziękuję za uwagę*