

Jedno-węglowy metabolizm i jego wpływ na procesy metaboliczne aminokwasów

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

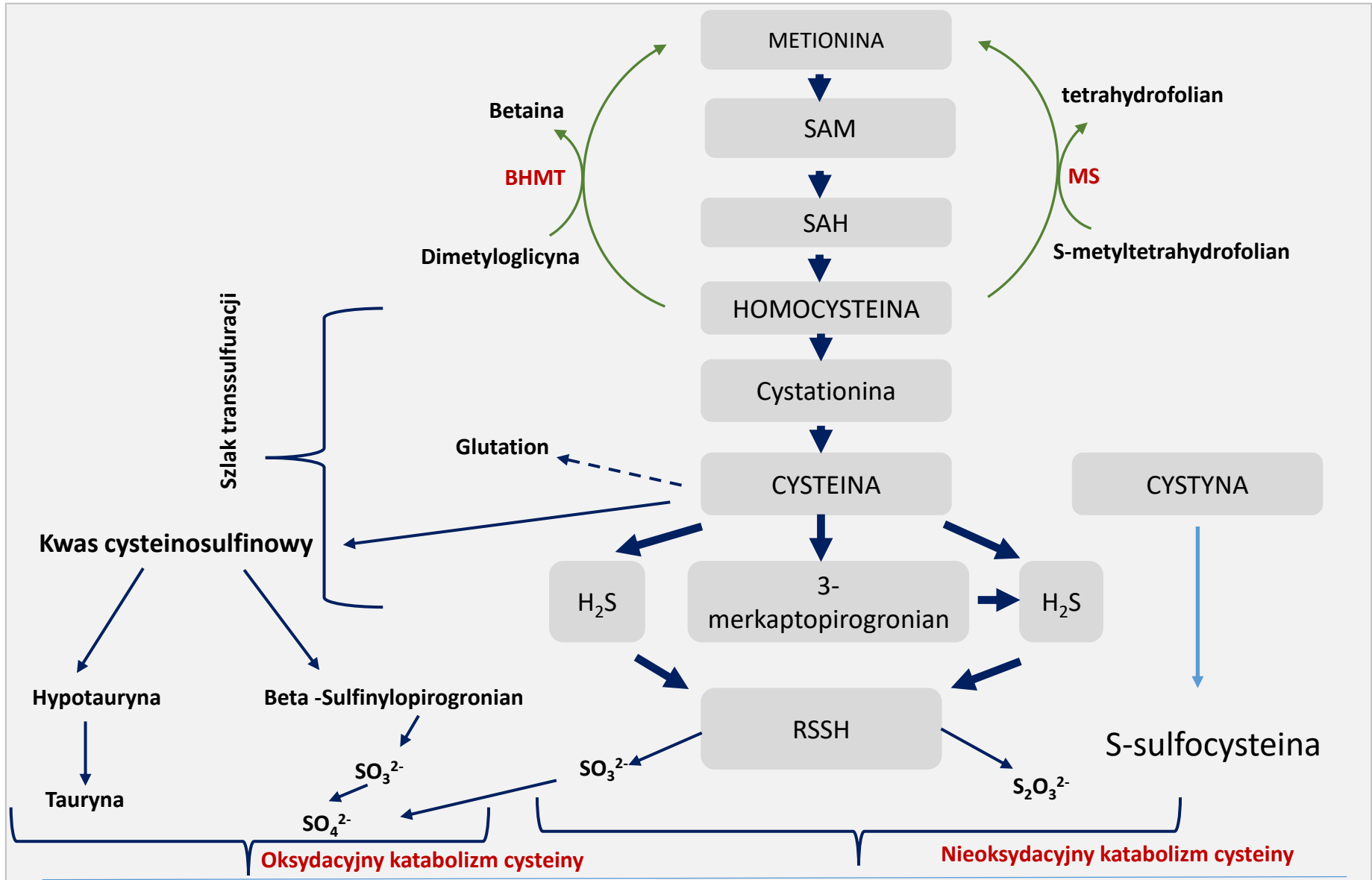
Zaburzenia metabolizmu aminokwasów siarkowych obejmują niedobór enzymów:

- 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.

Metabolizm aminokwasów siarkowych



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



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

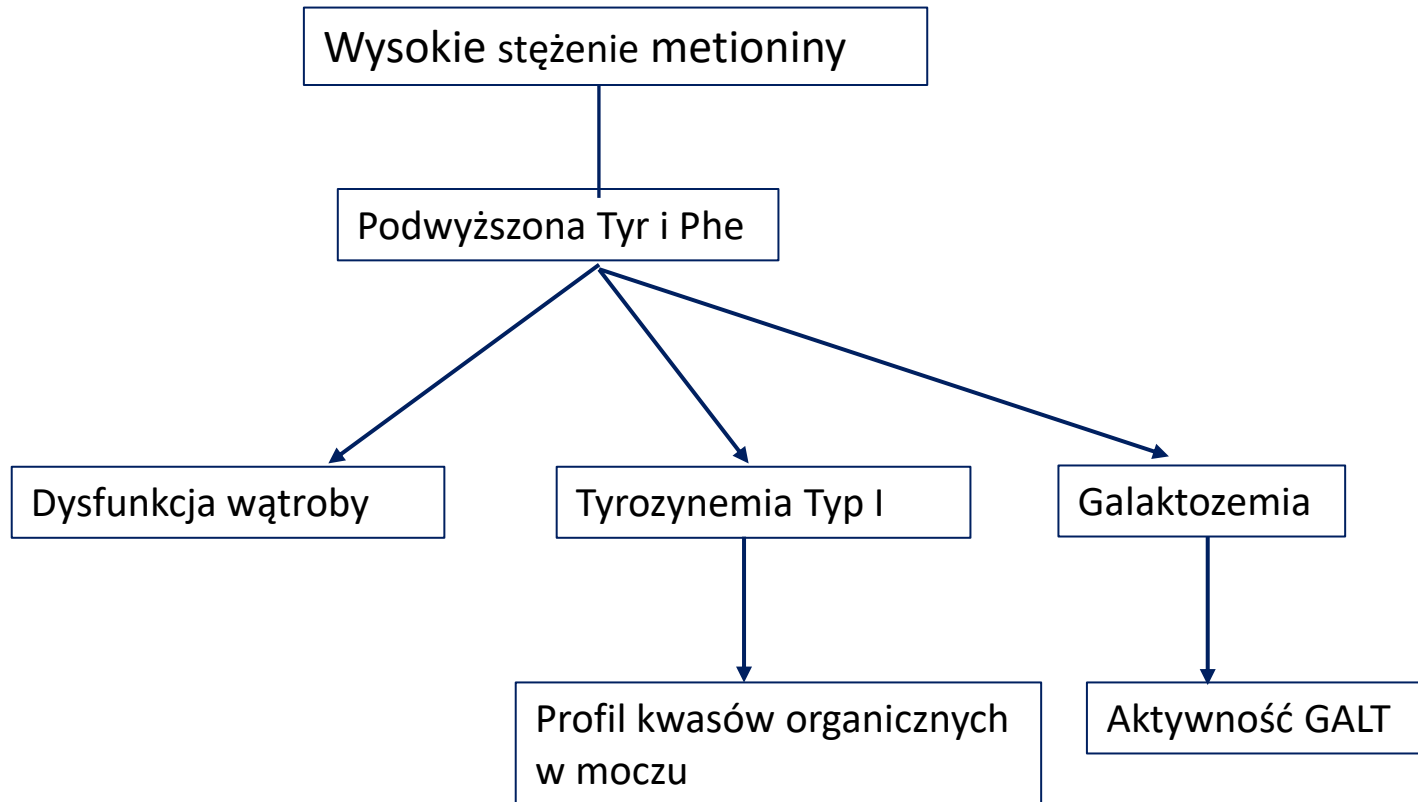
- przekształca się w S-adenozylometioninę (SAM), główne źródło grup metylowych uczestniczących w transmetylacji, reakcji potrzebnej do syntezy:
 - fosfatydylocholiny,
 - kreatyny,
 - sarkozyny
 - metyloargininy.
- SAM jest donorem grup metylowych w procesach metylacji DNA,
- SAM w procesie demetylacji 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.



Hipermetioninemia

- Odkryta 1970 r, głównie powiązana z deficytem CBS
- W 1977 r. zbadano aktywność MAT w biopsji wątroby
- Odkryto 3 formy enzymu MAT: MAT I i MATIII kodowane przez ten sam gen MAT 1A i MAT II kodowany przez gen MAT 2A.
- Z tych trzech izoenzymów MATIII wykazuje największe powinowactwo do metioniny i jest silnie stymulowane przez dimetylosulfotlenek.
- MAT I i MAT III są dominującą formą enzymu MAT w hepatocytach
- Nie znaleziono jednoznacznego różnicowania w mutacji deficytu MAT I i MAT III, dlatego przyjęta została nazwa wątrobowego MAT, jako MAT I/III.

Wtórna hipermetioninemia



Homocysteina jako prekursor:

- Cystationiny – bezpośredni produkt kondensacji homocysteiny z seryną w reakcji pirydoksyno-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.

Zaburzenia przemiany siarkowodoru i syntezy siarczanów

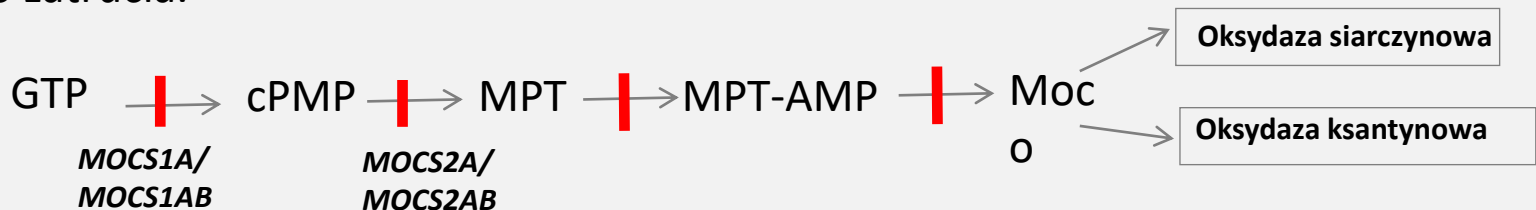
- Główny enzym odpowiedzialny za syntezę siarczanów jest oksydazy siarczynowa (SO).
- Deficyt SO podobnie jak zaburzona synteza kofaktora molibdenowego odpowiedzialny jest za wzrost stężenia siarczynów, których właściwości neurotoksyczne są główną przyczyną ciężkich objawów neurologicznych.
- Siarczyn 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.

Kofaktor molibdenowy (MoCD)

Rzadkie zaburzenie dające o sobie znać już w pierwszych godzinach życia

Mutacje genetyczne (*MOCS1*, *MOCS2*, *MOCS3*) sprawiają, że organizm chorego dziecka nie jest w stanie wytworzyć kofaktora molibdenowego, czyli katalizatora aktywującego enzymy do rozkładu i dalszego podziału białek. Jego brak lub choćby częściowy niedobór odbija się przede wszystkim na układzie nerwowym.

Zaburzenie procesów metabolicznych sprawia, że w ciele dziecka gromadzi się siarczyn. Ten wyjątkowo toksyczny związek uszkadza mózg, wywołuje drgawki oraz prowadzi do ciężkiego zatrucia.



Patofizjologia AAS

- hipometylacja wpływa na zaburzenie metabolizmu lipidów,
- zaburzenia syntezy H_2S z cysteiny sprzyja rozwojowi miażdżycy,
- spadek stężenia wewnątrzkomórkowego glutationu, tripeptydu zaangażowanego w homeostazę układu oksydo-redukcyjnego ma wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych,
- suplementacja betainą, związkiem umożliwiającym remetylację homocysteiny do metioniny, zmniejsza homocysteinemię, ale jednocześnie niekorzystnie zwiększa poziom cholesterolu całkowitego i LDL w osoczu.

Badanie tych metabolitów może pomóc określić zakres optymalnego i bezpiecznego spożycia metioniny i cysteiny w białkach i suplementach diety.

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.