

Pirydoksyna w metabolizmie aminokwasów

dr n. med. Katarzyna Kuśmierska
Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej
Instytut Matki i Dziecka

Aminokwasy

- Najważniejsze związki małowcząsteczkowe uczestniczące w metabolizmie komórki
- Grupa α -aminowa aminokwasu jest odłączana, a pozostały szkielet węglowy jest przekształcany do głównego intermediatu metabolicznego.

- Liczne koenzymy odgrywają kluczową rolę w rozkładzie aminokwasów:
- .Fosforan pirydoksalu (PLP)
- Kobalamina (B12)
- Tiamina (B1)
- Kwas foliowy (B9)

Fosforan pirydoksalu tworzy intermediaty o charakterze zasady Schiffa, pozwalające na wymianę grupy α -aminowej na ketonową – reakcja odwracalna przemiany aminokwasu w ketokwas i ketokwas w aminokwas.

Pirydoksyna

Rozpuszczalna w wodzie

Aktywna jej forma, fosforan pirydoksalu (PLP) katalizuje przemiany zarówno ważnych aminokwasów jak i neurotransmiterów

Uczestniczy w syntezie neurotransmiterów: amin biogennych, GABA, kwas glutaminowy, glicyna

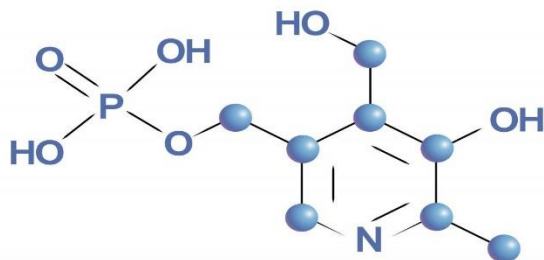
Jest odpowiedzialna za występowanie drgawek i padaczki lekoopornej

B6 - zależne drgawki należą do grupy wrodzonych wad metabolizmu spowodowane:

inaktywacją PLP w pirydoksyno-zależnej padaczce (PDE)

- **hiperprolinemią typu II**
- **zmniejszoną syntezą lub dostępność PLP**
- **wrodzoną hipofosfatazją**

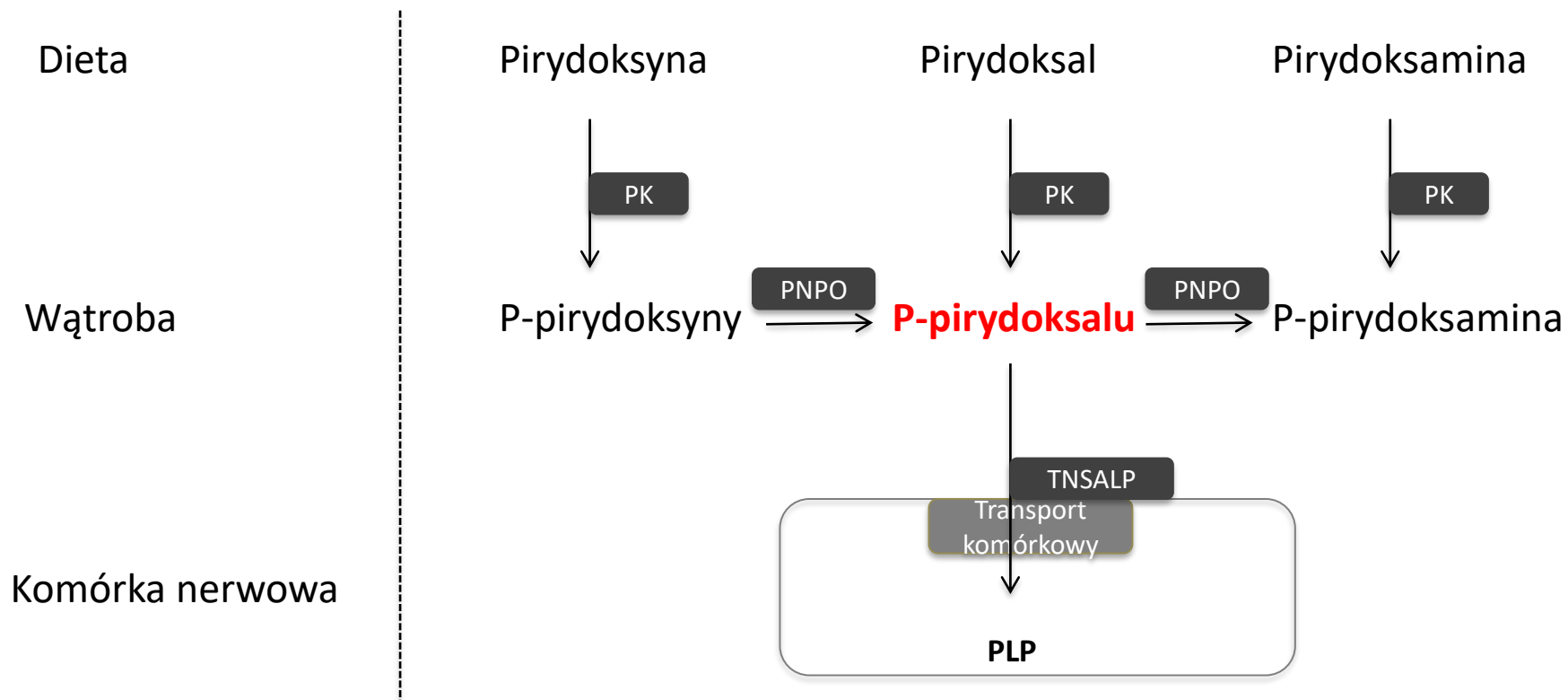
Fosforan pirydoksalu



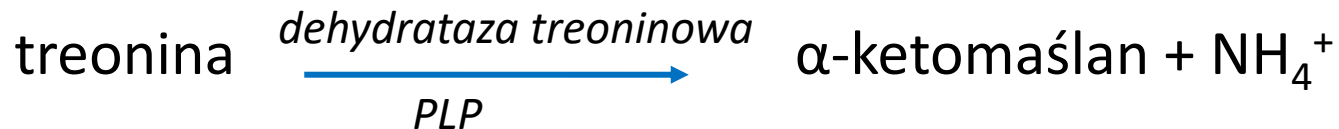
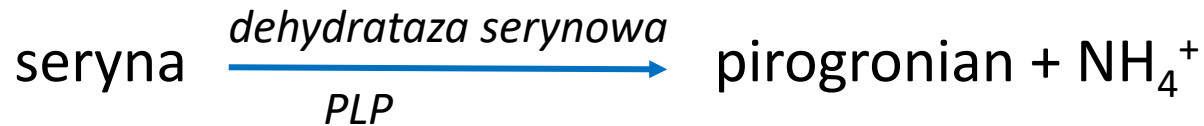
Pyridoxal phosphate

- aktywna forma pirydoksyny
- oprócz transaminacji PLP uczestniczy w wielu innych reakcjach, min dekarboksylacji, deaminacji
- Enzymy zawierające PLP jako grupę prostetyczną biorą udział w reakcjach związanych z usunięciem i zmianą położenia podstawnika przy atomie węgla β - syntaza tryptofanowa, liaza cystationinowa.

Metabolizm pirydoksyny i jej witaminerów



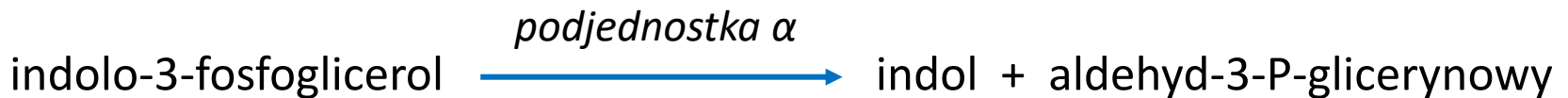
Seryna i treonina ulegają deaminacji w reakcjach:



Dehydratacja poprzedza deaminację:
produkt pośredni – aminoakrylan jest niestabilny i reaguje z H₂O uwalniając grupy aminowe.

Synteza tryptofanu

Enzym – syntaza tryptofanowa może dysocjować na dwie podjednostki α i β_2
Podjednostki katalizują częściowe reakcje, które prowadzą do syntezy tryptofanu:



Każde miejsce aktywne na podjednostce β_2 zawiera PLP

PLP

Synteza cysteiny

Enzym: 1/ syntaza cystationinowa, PLP zależny, katalizuje reakcję kondensacji seryny z homocysteiną dając cystationinę;

2/ cystationaza, PLP zależny enzym, katalizuje reakcje deaminacji – rozpad cystationiny na cysteinę i α -ketomaślan.

Homocysteina + seryna  cysteina + α -ketomaślan

Każde miejsce aktywne na podjednostce β_2 zawiera PLP

PLP

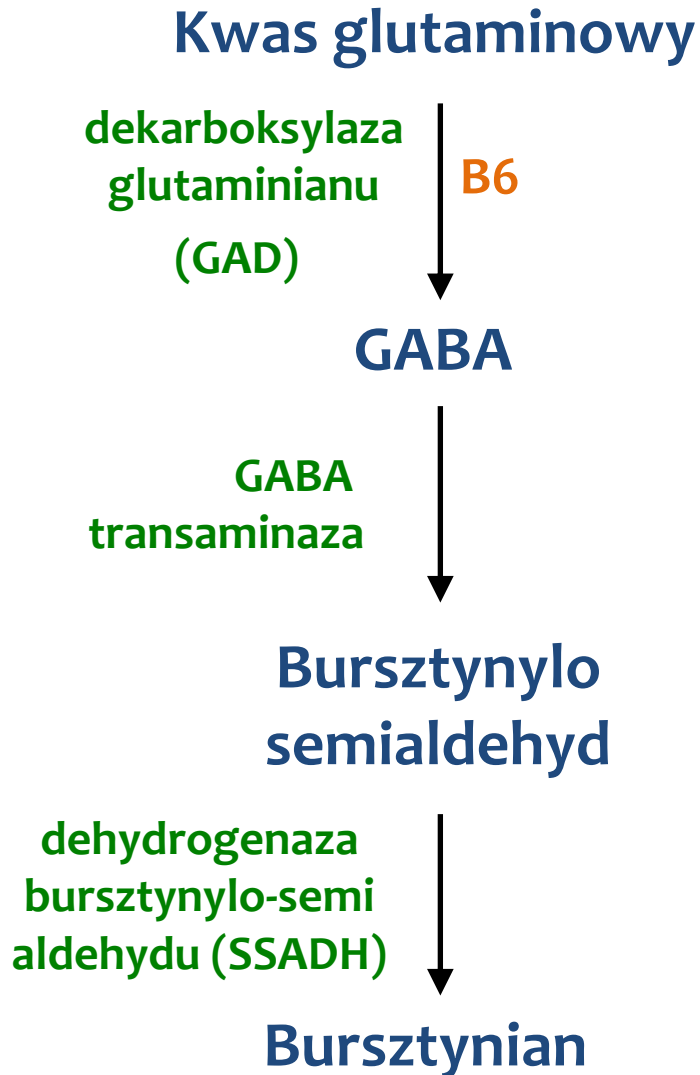
Aminokwasy PLP-zależne



Glutaminian

- Jest wzbudzającym neurotransmiterem w ośrodkowym układzie nerwowym i odpowiada za uczenie, pamięć oraz wyższe funkcje poznawcze
- Jest potrzebny do syntezy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i glutationu
- Jest prekursorem N-acetyloglutaminianu, który jest wykorzystywany do detoksykacji amoniaku w cyklu moczniowym
- Stężenie glutaminianu rośnie w erytrocytach w zaburzeniach cyklu moczniowego

Metabolizm GABA



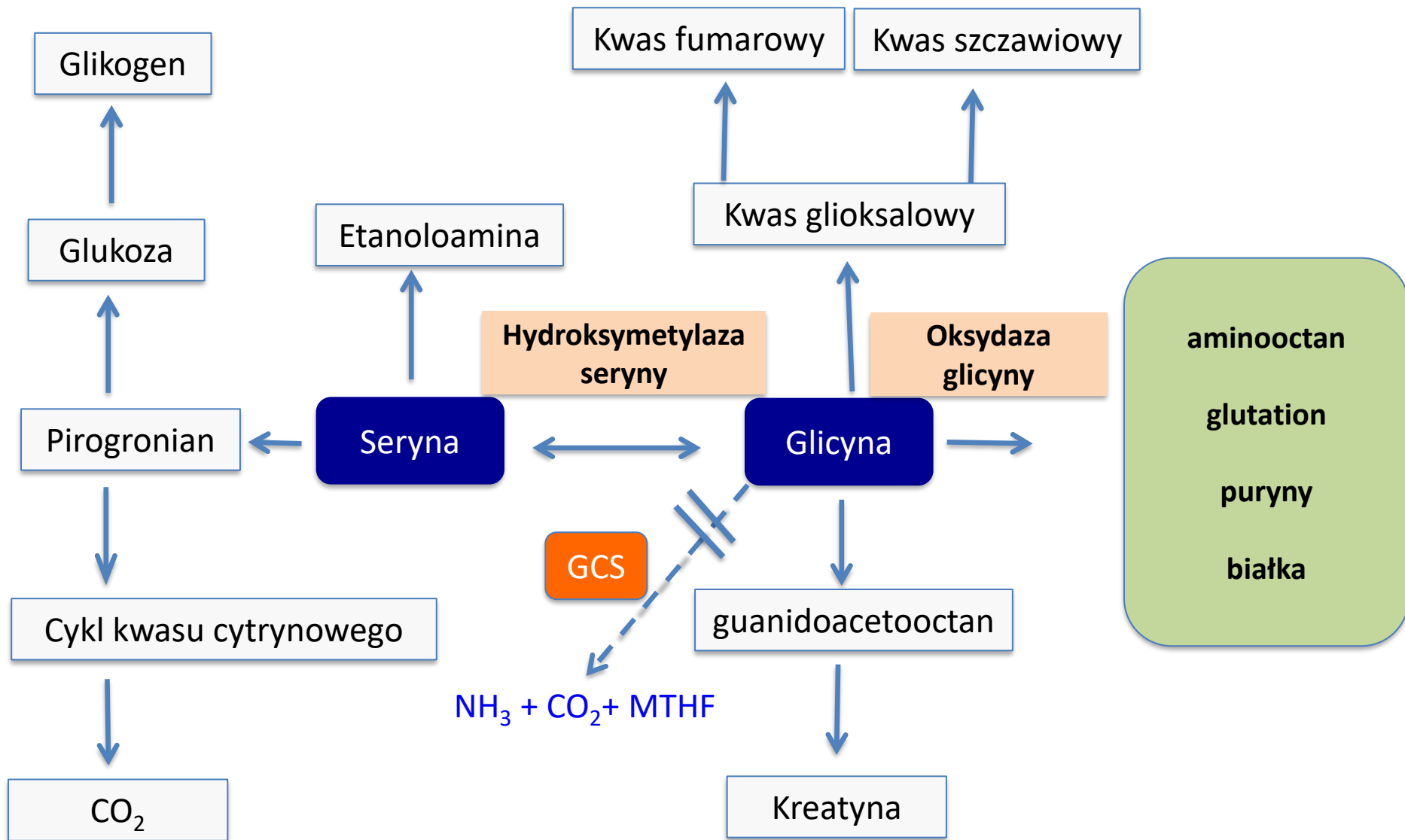
Główne markery biochemiczne:

GABA i β -Alaniny w płynie m-rdzeniowym

Metabolizm seryny

- 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 $\mu\text{mol/l}$.

Metabolizm glicyny i kwasu MTHF



Seryna

- Seryna w mózgu pochodzi z dwóch źródeł: wchłaniania i biosyntezy.
- Biosynteza seryny jest ubocznym szlakiem glikolizy.
- Pierwszym etapem jest utlenianie 3-fosfoglicerynianu (3-PG) do 3-fosfohydroksypirogronianu przez dehydrogenazę 3-fosfoglicerynianową (PHGDH)
- Konwersja 3-fosfohydroksypirogronianu do 3-fosfoseryny jest katalizowana przez aminotransferazę fosfoseryny, enzym zależny od PLP.
- Zaburzenia na szlaku biosyntezy seryny są przyczyną ciężkich objawów klinicznych związanych z zaburzeniami neurologicznymi:
 - wrodzoną mikrocefalią,
 - ciężką epilepsją i nieprawidłowy rozwój
- W CSF obserwuje się bardzo niskie stężenie seryny i glicyny.

PHGDH deficyt

Badania biochemiczne	Wyniki badań
Aminokwasy w osoczu	Obniżone stężenie seryny, obniżone lub graniczne stężenie glicyny
Aminokwasy w PMR	Obniżone stężenie seryny i glicyny
Kwas foliowy w PMR	Obniżone stężenie kwasu foliowego
Analiza enzymatyczna w fibroblastach	Obniżona aktywność dehydrogenazy 3-fosfoglicerynowej

PSAT1 deficyt

Aminokwasy w osoczu	Obniżone stężenie seryny i glicyny
Aminokwasy w PMR	Obniżone stężenie seryny i glicyny
Analiza enzymatyczna w fibroblastach	Wynik niediagnostyczny

PSPH deficyt

Aminokwasy w osoczu	Obniżone stężenie seryny
Aminokwasy w PMR	Obniżone stężenie seryny
Analiza enzymatyczna w fibroblastach/limfocytach	Obniżona aktywność fosfatazy 3-fosfoserynowej

Glicyna

- Produkcja glicyny zależy od dostępności seryny i enzymu SHMT (hydroksymetylotransferaza seryny) zależnego od PLP.
- SHMT katalizuje przeniesienie grupy metylowej seryny do tetrahydrofolianu (THF), umożliwiając powstanie 5,10-metylenotetrahydrofolianu (5,10-metyloenetTHF) i glicyny.
- 5,10-metyleno-THF jest przekształcany przez enzym reduktazę metylenotetrahydrofolianową (MTHFR) do 5-MTHF, głównej krążącej formy folianu, która może służyć jako donor grup metylowych w tworzeniu S-adenozylometioniny (SAM).
- połączenie mniejszej ilości seryny z PLP może prowadzić do niższej aktywności SHMT, wyjaśniając spadek wewnątrzkomórkowego stężenia 5-MTHF w komórkach z niedoborem witaminy B6.

Wrodzone zaburzenia wpływające na metabolizm B6

1. Hipofosfatazja – niedobór fosfatazy alkalicznej (TNSALP)
2. Hiperfosfatazja – niedobór fosfatydyloinozytolu glikanu (PIGV)
3. Hiperprolinemia typu II – deficyt dehydrogenazy 5-karboksyланu piroliny (P5C)

Fenotyp kliniczny:

- drgawki i padaczka lekooporna
- hiperkalcemia (TNSALP – def.)
- niepełnosprawność intelektualna (P5C)
- dysmorfia (PIGV)

Hiperprolinemia II

W hiperprolinemii typu II mutacje w genie ALDH4A1 prowadzą do niedobór dehydrogenazy 5-karboksylanu piroliny (P5C), która katalizuje drugi etap katabolizmu proliny.

- P5C może reagować z PLP i go dezaktywować,
- prolina jest znacznie podwyższona w osoczu (często > 1000 μM),
- P5C można wykryć w moczu na podstawie reakcji barwnej z orto-aminobenzaldehydem.
- Analiza profilu kwasów organicznych w moczu może wykazać obecność pirolo-2-karboksyglicyny,

Hiperprolinemia II

Objawy kliniczne:

- Tylko około 50% osób z HP2 rozwija napady, których początek następuje zwykle w okresie niemowlęcym lub wczesnodziecięcym, a nie w pierwszych dniach życia.
- Napady często mogą być wywoływane przez gorączkę i kontrolowane lekami przeciwpadaczkowymi.
- B6-zależność nie jest tak ewidentna jak w przypadku niedoborów ALDH7A1, PNPO i PLPBP.
- mocz uzyskany podczas przyjęcia z przedłużonymi napadami zawierał nadmiar kwasu ksanturenowego wskazujący na niedobór PLP. (wchodzący w metabolizm tryptofanu na szlaku kynureniny).

Podsumowanie

- Biosynteza witaminy B6 i jej funkcja jako kofaktor zostały dobrze poznane,
- Witamina B6 może być wykorzystywana jako suplement diety, ale może być również stosowana jako środek farmakologiczny do leczenia.
- Podobnie, PLP może być stosowany jako środek leczniczy.
- Jednak dokładne mechanizmy tego, w jaki sposób witB6 jest korzystna, są często wciąż nieuchwytne i solidne zdefiniowanie ich jest prawdopodobnie jednym z trudniejszych zadań w najbliższej przyszłości.