

Rola tiaminy w metabolizmie aminokwasów rozgałęzionych.

mgr Joanna Wasiluk

Zakład Badań Przesiewowych i Diagnostyki Metabolicznej

Instytut Matki i Dziecka

Witaminy z grupy B:

B1 - tiamina

B2 - ryboflawina

B3 - niacyna

B6- pirydoksyna

B9 – kwas foliowy

B12 - kobalamina

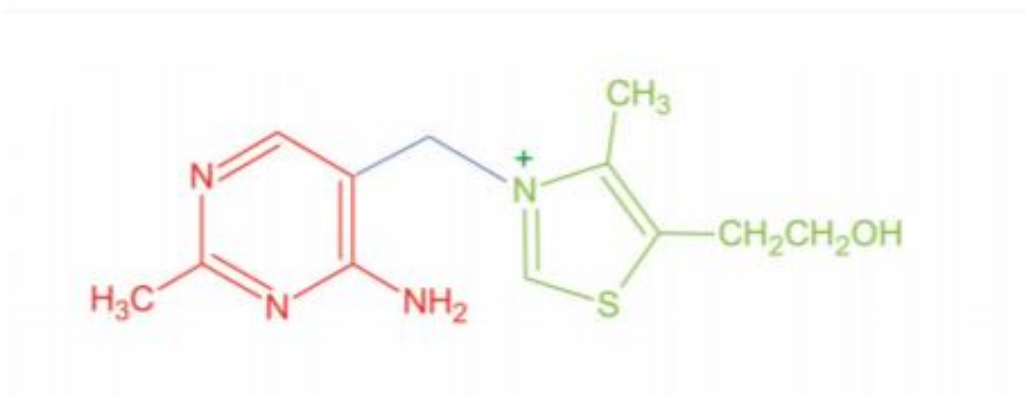
B7 - biotyna (witamina H, B7)

Kwas pantotenowy

Tiamina – witamina B1

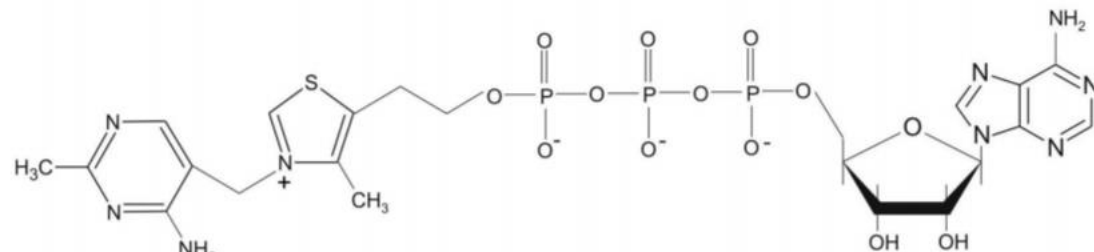
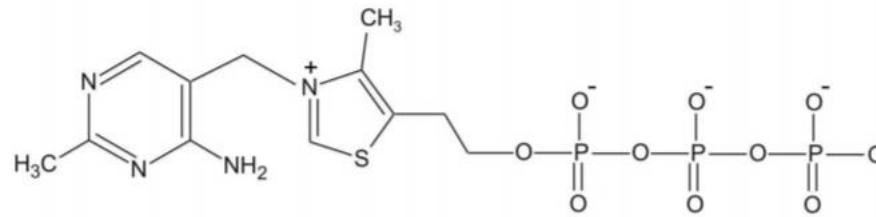
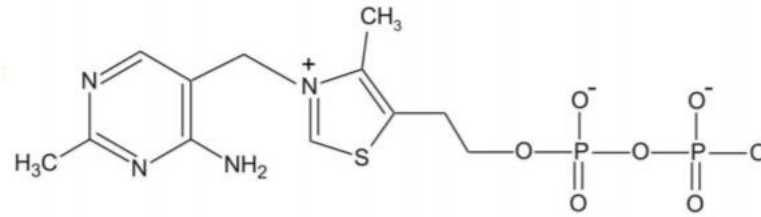
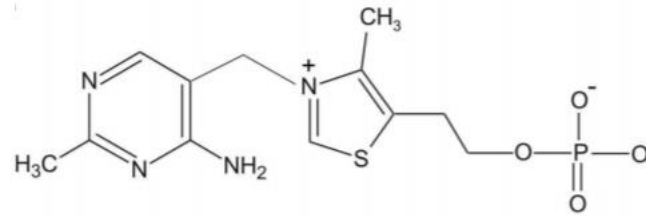
Cząsteczka tiaminy składa się z dwóch pierścieni połączonych mostkiem metylenowym

- pierścienia pirymidynowego
- pierścienia tiazolowego



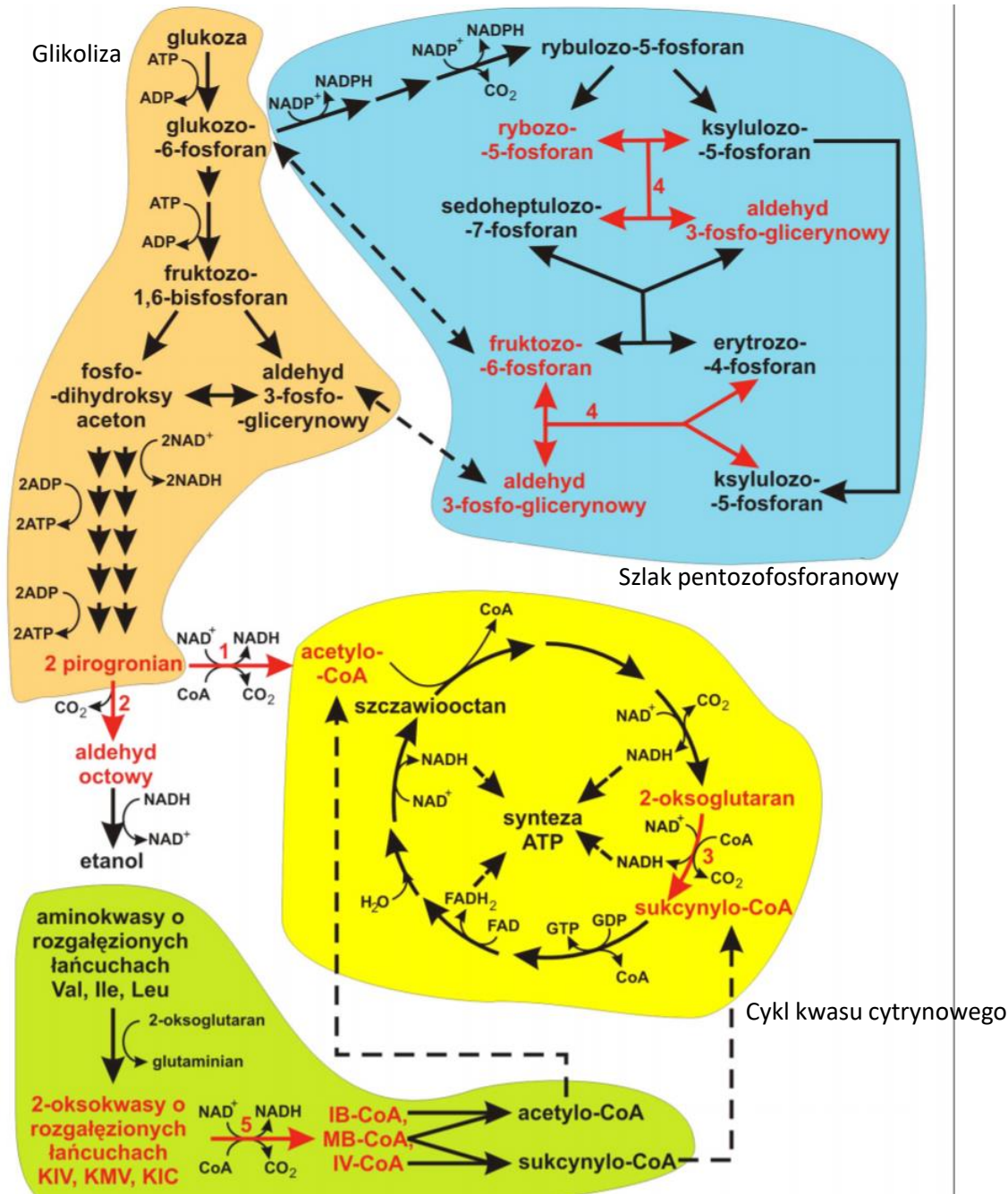
Tiamina występuje w postaci estrów fosforanowych:

- Monofosforanu tiaminy,
- Difosforanu tiaminy,
- Trifosforanu tiaminy,
- Adenozynotrifosforanu tiaminy



Powstający z tiaminy **difosforan tiaminy** jest koenzymem:

- **Dehydrogenazy pirogronianowej** uczestniczącej w przemianach węglowodanów.
- **Dehydrogenazy α -ketoglutarowej** uczestniczącej w cyklu kwasu cytrynowego.
- **Dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów** uczestniczącej w metabolizmie leucyny, izoleucyny i waliny.
- **Transketolazy** w szlaku pentozofosforanowym.



- 1 – kompleks dehydrogenazy pirogronianowej
- 2 – dekarboksylaza pirogronianowa (uczestniczącej w przemianach węglowodanów).
- 3 – kompleks dehydrogenazy 2-ketoglutaranowej (uczestniczącej w cyklu kwasu cytrynowego).
- 4 – transketolaza (uczestniczy w szlaku pentozofosforanowym).
- 5 – kompleks dehydrogenazy α-ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (uczestniczącej w metabolizmie leucyny, izoleucyny i waliny).

Postępy Hig Med Dosw (online), 2011; 65: 447-469



Fundusze Europejskie
Wiedza Edukacja Rozwój



Rzeczpospolita
Polska



Instytut
Matki i Dziecka

Unia Europejska
Europejski Fundusz Społeczny



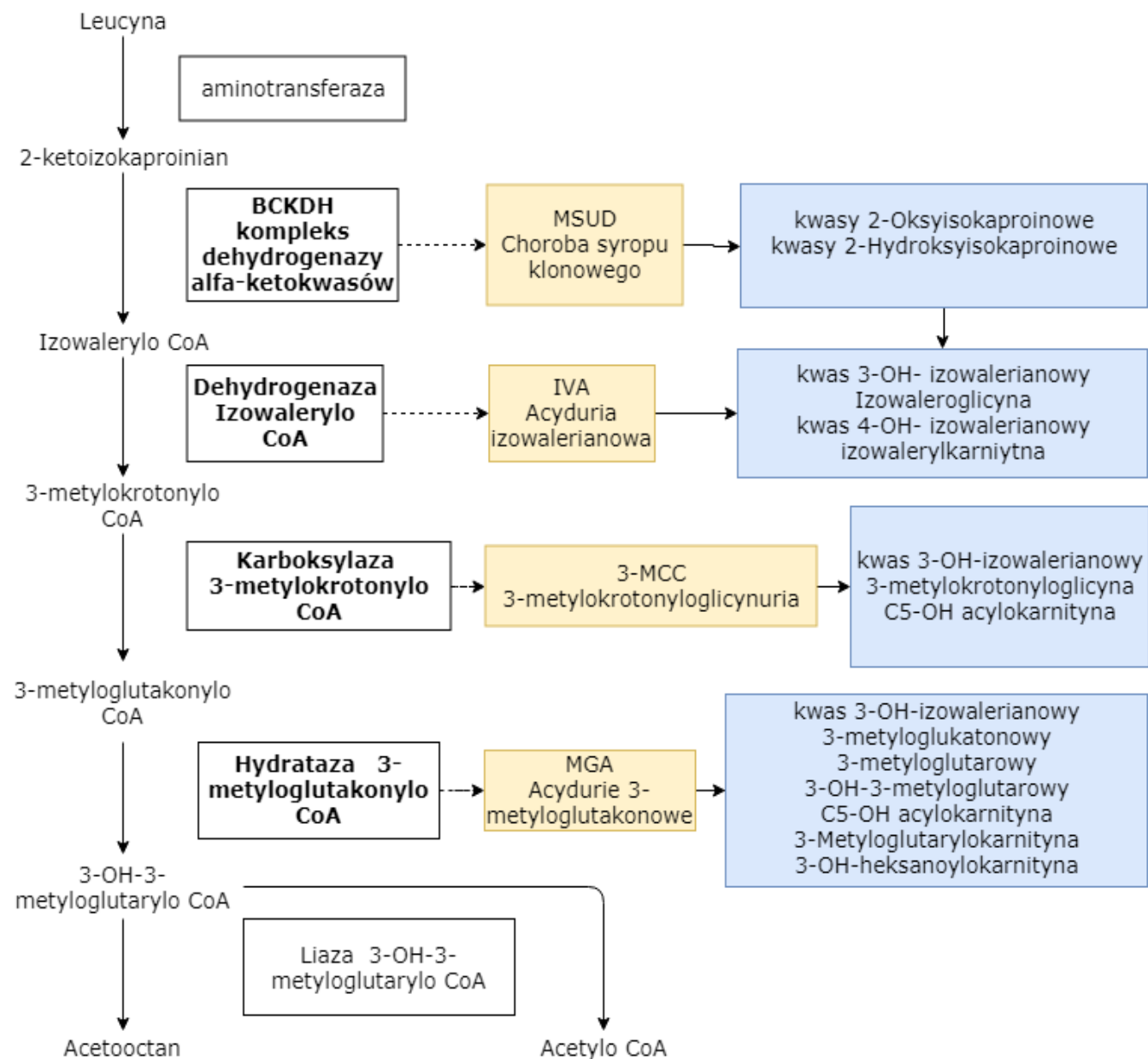
- Leucyna, izoleucyna i walina należą do **aminokwasów egzogennych** (Muszą być dostarczane do organizmu z pożywieniem).
- **Leucyna** – aminokwas **ściśle ketogenny** – metabolizowany do acetooctanu i Acetylo-CoA
- **Walina** - aminokwas **glukogenny** – metabolizowany do Bursztynylo-CoA
- **Izoleucyna** – aminokwas **glukogenny i ketogenny** – metabolizowany do Acetylo-CoA i Bursztynylo-CoA

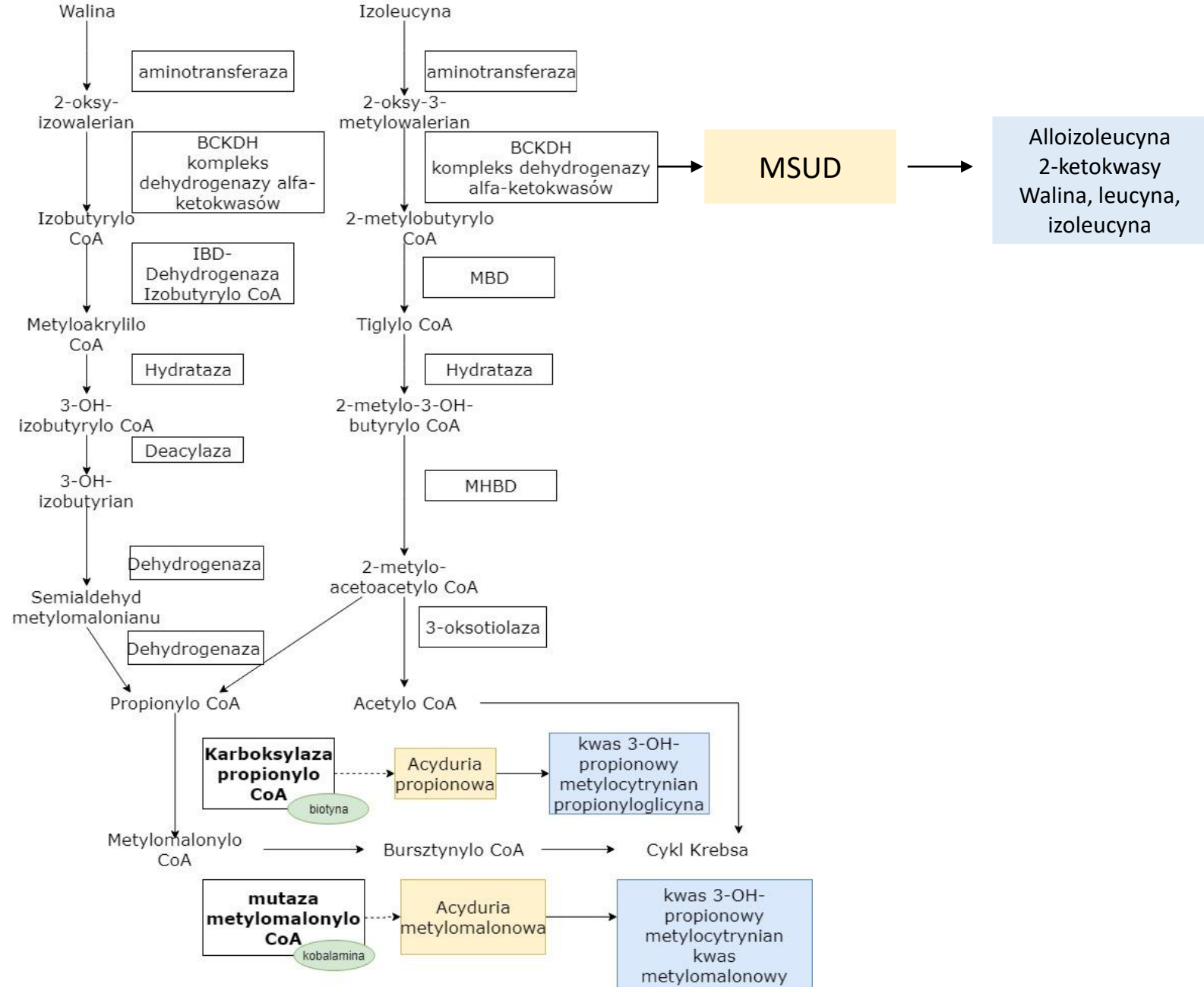
Zaburzenie szlaku przemian metabolicznych wywołane brakiem lub niedoborem określonego enzymu prowadzi do tzw. **Bloku metabolicznego**.

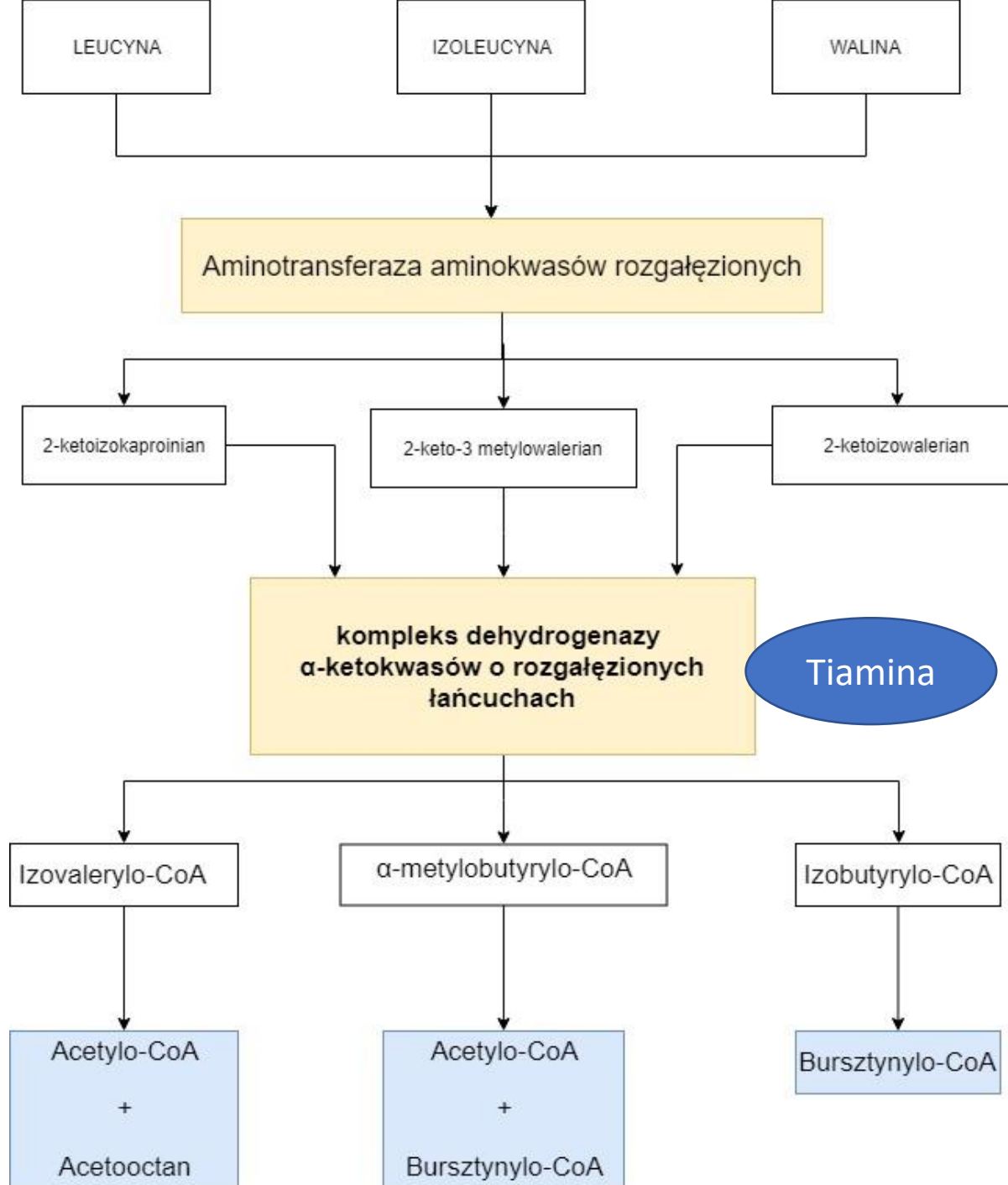
Niedobór enzymu lub jego zmniejszona aktywność powoduje zatrzymanie ciągu reakcji metabolicznych na poziomie katalizowanym przez dany enzym. Prowadzi to do nagromadzenia się w nadmiarze zablokowanego metabolitu bądź uruchomienia jego alternatywnego szlaku metabolicznego.

Blok metaboliczny może on być spowodowany:

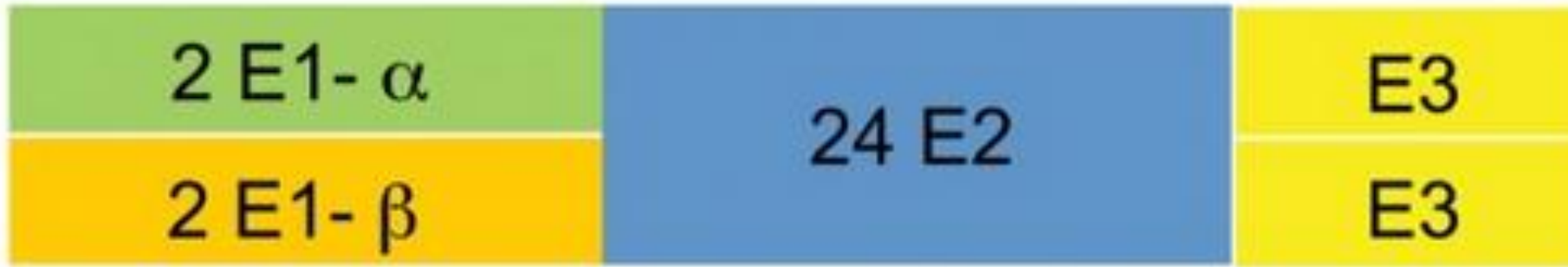
- Wytwarzaniem enzymów o nieprawidłowej strukturze cząsteczkowej. Takie enzymy mają wybitnie zmniejszoną zdolność katalityczną lub cząsteczki ich są na tyle nietrwałe, że ulegają degradacji zanim spełnia swoje funkcje biokatalizatorów.
- Całkowitym bądź częściowym brakiem produkcji określonego enzymu.
- Niedoborem kofaktorów – witamin i jonów metali







Kompleks dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCKD) to duży kompleks wieloenzymowy zlokalizowany w błonie mitochondrialnej. Składa się z czterech składników:

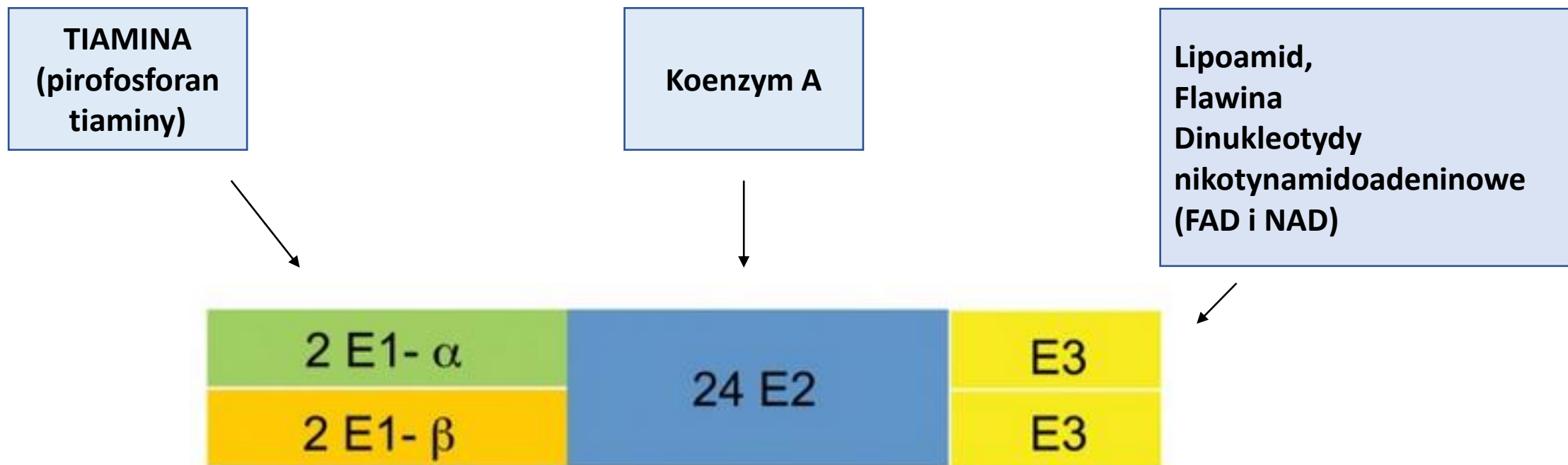


Kompleksu dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCKD)

Składnik kompleksu dehydrogenazy α -ketokwasów (BCKD)	Nazwa enzymu	Gen kodujący enzym
E1 α	Dekarboksylaza α -ketokwasów	BCKDHA; 19q13
E1 β	Dekarboksylaza α -ketokwasów	BCKDHB; 6q14
E2	Transacylaza dihydrolipoilowa	DBT; 1p21.
E3	Dehydrogenaza dihydrolipoamidowa	DLD; 7q31

[Hum Mol Genet.](#) 2014 Sep 15; 23(R1): R1–R8.

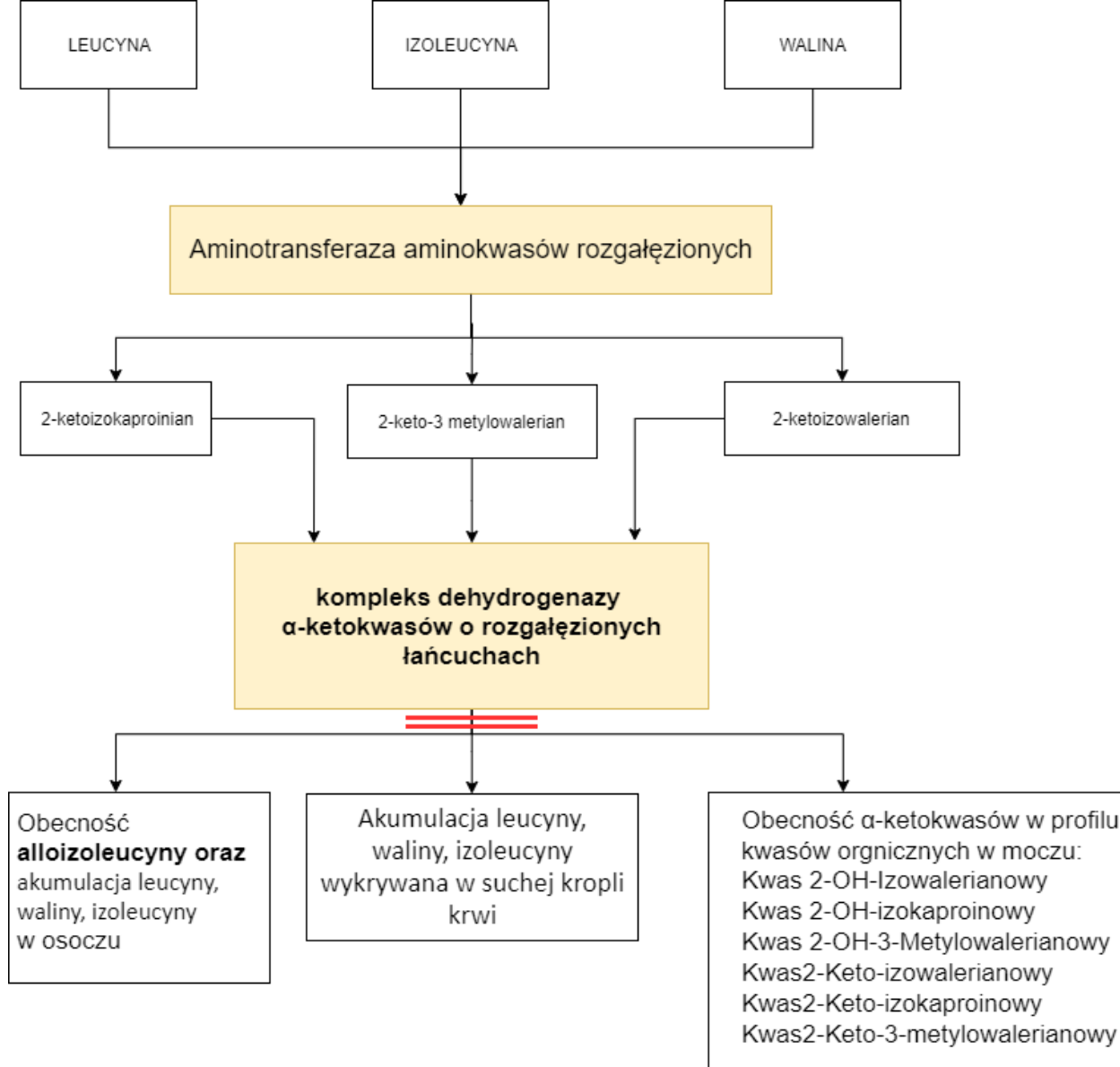
Kofaktory kompleksu dehydrogenazy α -ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (BCKD)



[Hum Mol Genet](#). 2014 Sep 15; 23(R1): R1–R8.

Choroba syropu klonowego (MSUD)

- Choroba syropu klonowego jest zaburzeniem metabolizmu aminokwasów rozgałęzionych (BCAA).
- Upośledzeniu ulega działanie kompleksu BCKD - głównego enzymu na szlaku katabolizmu BCAA, który dekarboksyluje leucynę, izoleucynę i walinę do alfa-ketokwasów.
- W wyniku mutacji genetycznych w tych podjednostkach dochodzi do nagromadzenia aminokwasów rozgałęzionych w płyn ustrojowy oraz do aktywowania alternatywnych szlaków metabolicznych.
- Reszkowa aktywność enzymatyczna dehydrogenazy wywiera złożony wpływ na nasilenie choroby



Choroba syropu klonowego może być wynikiem upośledzenia różnych składników kompleksu dekarboksylazy α -ketokwasów

Składnik kompleksu dekarboksylazy α -ketokwasów (BCKD)	Nazwa enzymu	Gen kodujący enzym	MSUD
E1 α	Dekarboksylaza α -ketokwasów	BCKDHA; 19q13	Typ 1A
E1 β	Dekarboksylaza α -ketokwasów	BCKDHB; 6q14	Typ 1B
E2	Transacylaza dihydrolipoilowa	DBT; 1p21.	Typ II
E3	Dehydrogenaza dihydrolipoamidowa	DLD; 7q31	Typ III

Niedobór witaminy B1 - tiaminy

- Kwasica mleczanowa

W niedoborach dochodzi do zahamowania przemiany pirogronianu w acetylo CoA wywołany brakiem difosforanu tiaminy w dehydrogenazie pirogronowej. Wzrasta poziom pirogronianu i mleczanu co skutkuje powstaniem kwasicy mleczanowej.

- Tiaminozależna postać choroby MSUD

Deficyt kompleksu dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów prowadzi do rozwoju choroby syropu klonowego (MSUD). Niedobór witaminy B1 (kofaktora enzymu BCKDH) może również prowadzić do tiaminozależnej postaci choroby MSUD.

Podstawowym defektem u pacjenta z MSUD reagującego na tiaminę jest zmniejszone powinowactwo zmutowanej dehydrogenazy BCKA do TPP, co skutkuje upośledzoną oksydacyjną dekarboksylacją BCKA.