

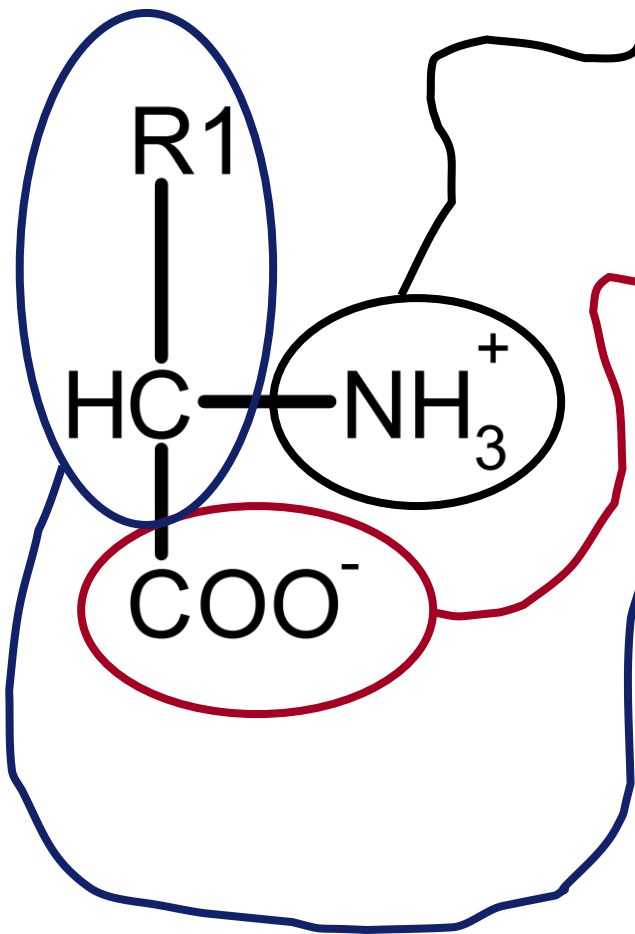


Az aminosav anyagcsere orvosi vonatkozásai

Csősz Éva

E-mail: cseva@med.unideb.hu

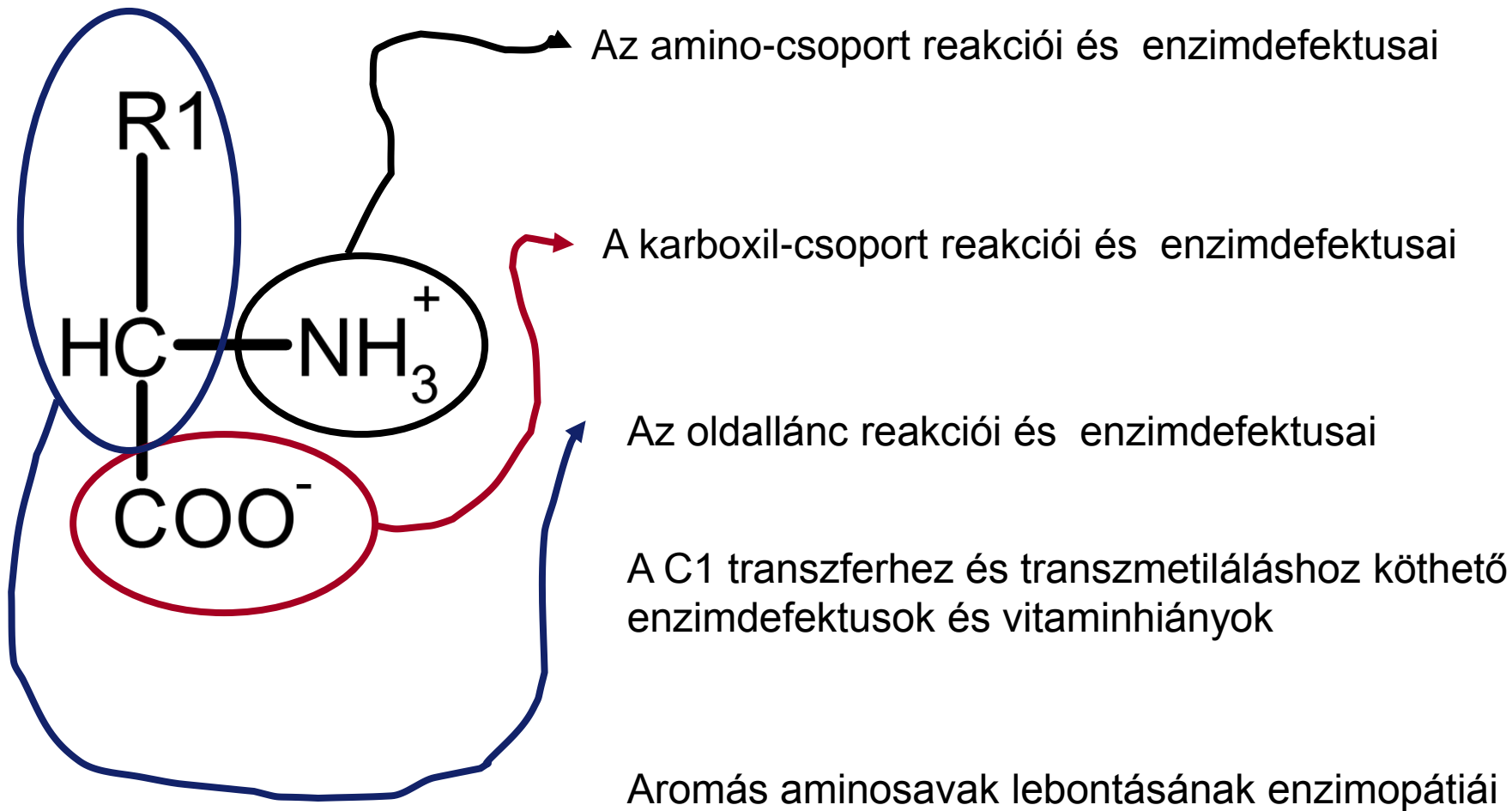
Általános reakciók az aminosav anyagcserében



1. Nitrogén eltávolítás:
 transzaminálás
 dezaminálás: oxidatív
 nem oxidatív
2. Dekarboxilálás: oxidatív
 nem oxidatív
3. Oldallánc (szénlánc) sorsa:
 Karboxilálás
 C_1 transzfer, transzmetilálás
 monooxygenálás
 dioxygenálás
 (β -oxidáció)

Az aminosav anyagcsere orvosi vonatkozásai

Aminosavak transzportjához kapcsolódó betegségek



Aminosavak transzportja

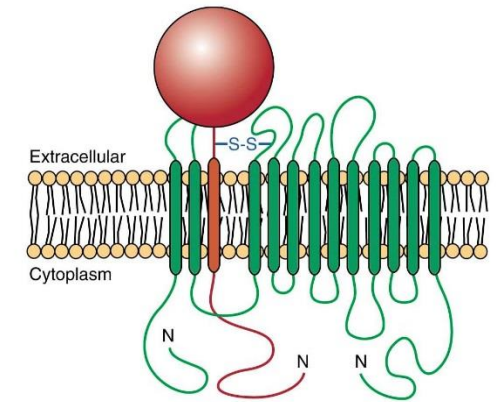
1. Miért van szükség a transzportra?
2. Hol történik a transzport?

1. Transzportfehérjéken keresztül – csoportspecifikus transzport
2. Gamma glutamil ciklus

AMINOSAVAK TRANSZPORTJA.

Az emlős transzporterek „solute carrier” (SLC) családokat alkotnak.

A ~ 50 SLC fehérjecsaládból 11 tartalmaz aminosav transzportereket



Az aminosav transzporterek csoportspecifikusak

Carrier függő, energiaigényes transzport.

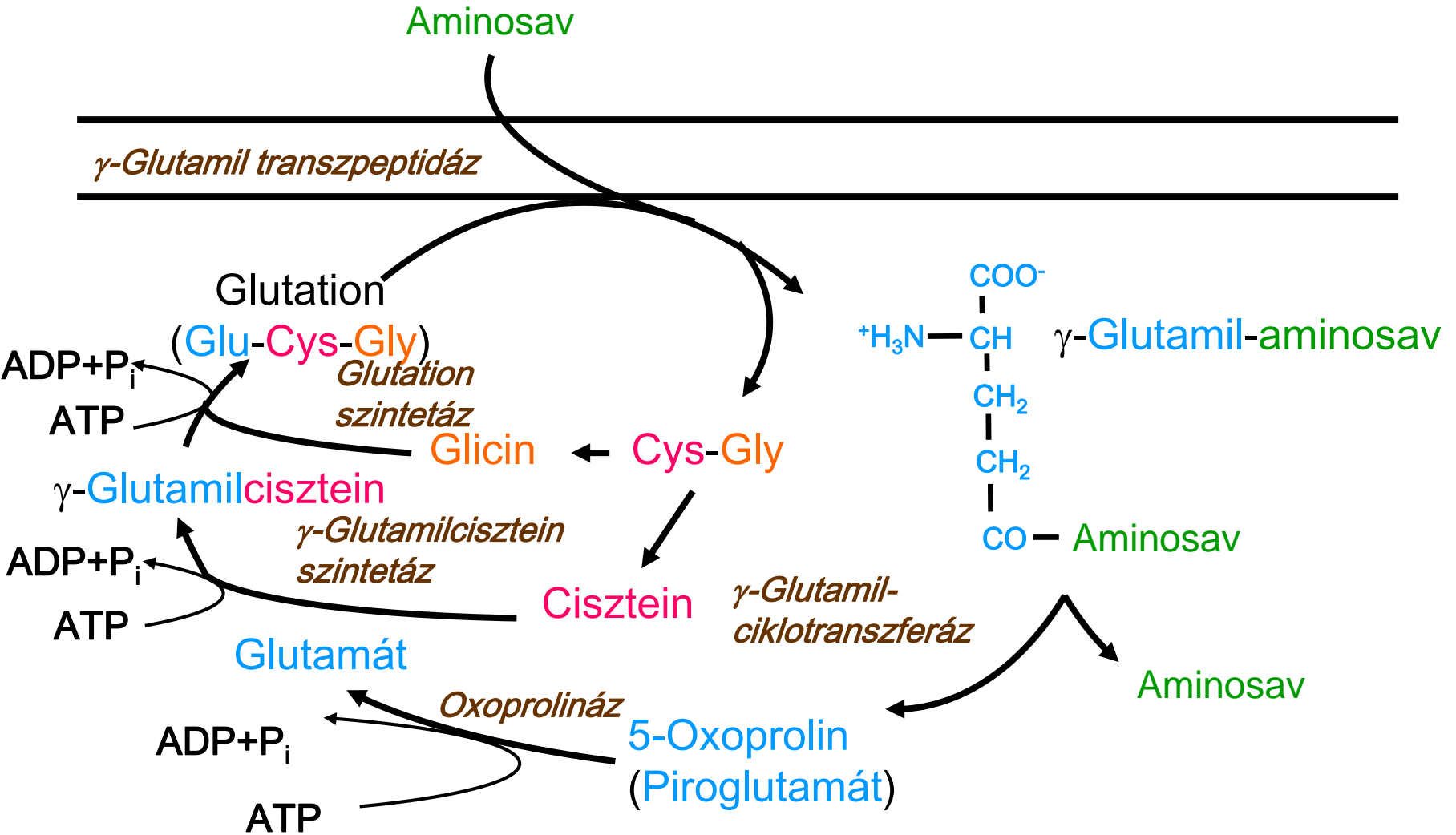
Na⁺-függő és -független transzporterek.

Na⁺-kotranszport: az energia az ion kipumpálásához szükséges.

Transzporter	Specifititás	Betegség
SLC1A5	Ala, Ser, Cys	
SLC6A19	neutrális AA	Hartnup betegség
SLC25A13 (AGC2, citrin)	Asp, Glu	II-es típusú citrullinémia
SLC3A1/SLC7A9	Lys, Arg, Cisztin	Cisztinúria
SLC3A2/SLC7A5 (LAT1)	Phe, Tyr, Met, Val, Leu, Ile, Trp	

2. *γ*-glutamil ciklus: intenzív transzportot igénylő helyeken található, pl. vesében ill. vékonybélben. Elsősorban Cys és Gln transzport.

Példa a *de novo* peptidszintézisre.



Aminosavak transzportjához kapcsolódó betegségek

AMINOSAVAK TRANSZPORTJA.

*

Az emlős transzporterek „solute carrier” (SLC) családokat alkotnak.
A ~ 50 SLC fehérjecsaládból 11 tartalmaz aminosav transzportereket

Az aminosav transzporterek csoportspecifikusak

Carrier függő, energiaigényes transzport.

Na⁺-függő és -független transzporterek.

Na⁺-kotranszport: az energia az ion kipumpálásához szükséges.

Példák (monomer és dimer) aminosav transzporterekre:

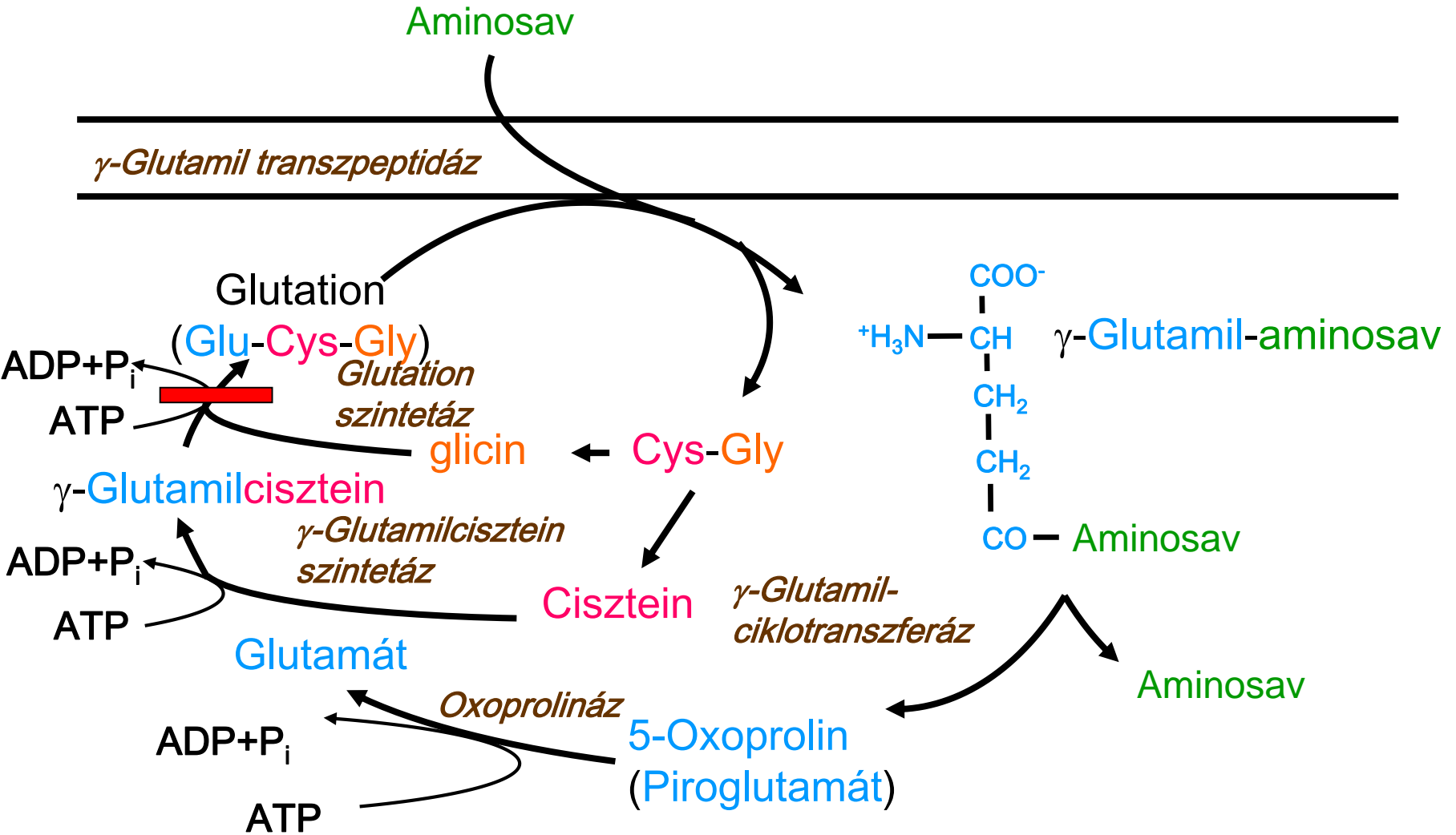
Transzporter	Specifititás	Betegség
SLC1A5	Ala, Ser, Cys	
SLC6A19	neutrális AA	Hartnup betegség
SLC25A13 (AGC2, citrin)	Asp, Glu	II-es típusú citrullinémia
SLC3A1/SLC7A9	Lys, Arg, Cisztin	Cisztinúria
SLC3A2/SLC7A5 (LAT1)	Phe, Tyr, Met, Val, Leu, Ile, Trp	

Hartnup betegség: neutrális aminosavúria. Felszívódás hiánya vékonybélben, vese reszorpció hiánya. Tünetei az esszenciális aminosav hiányhoz hasonlóak.

A LAT1 számos esszenciális aminosavat transzportál a sejtekbe. Ha a [Phe] megnő, blokkolja a többi aminosav transzportját a sejtbe.

2. *γ*-glutamil ciklus: intenzív transzportot igénylő helyeken található, pl. vesében ill. vékonybélben. Elsősorban Cys és Gln transzport.

Példa a *de novo* peptidszintézisre.

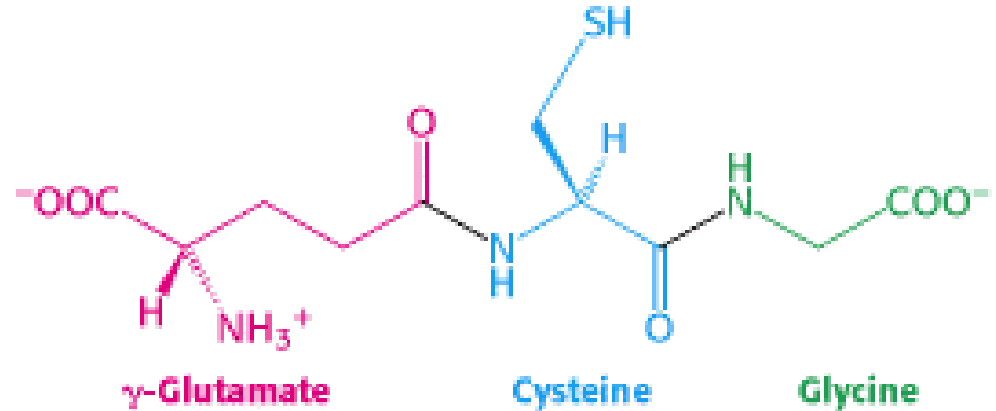


Glutation (GSH) szerkezete és szerepe.

A sejtekben mM-os koncentrációban található.

Stabil, ellenáll a peptidázoknak

γ -Glutamil-Ciszteinil-Glicin



Intracelluláris redukálószer. $[GSH]/[GSSG] \gg 1$

Glutation peroxidáz/reduktáz rendszer: számos sejtípusban megtalálható.

H_2O_2 metabolizmus fő útvonala többféle sejtben.

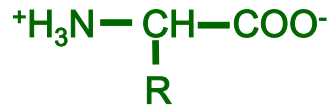


Membránlipidek védelme oxidációval szemben.

Glutation transzhydrogenázok: Tiol-diszulfid csere katalízise GSH felhasználásával, protein szintézisben, lebontásban, enzim aktiválásban és inaktiválásban.

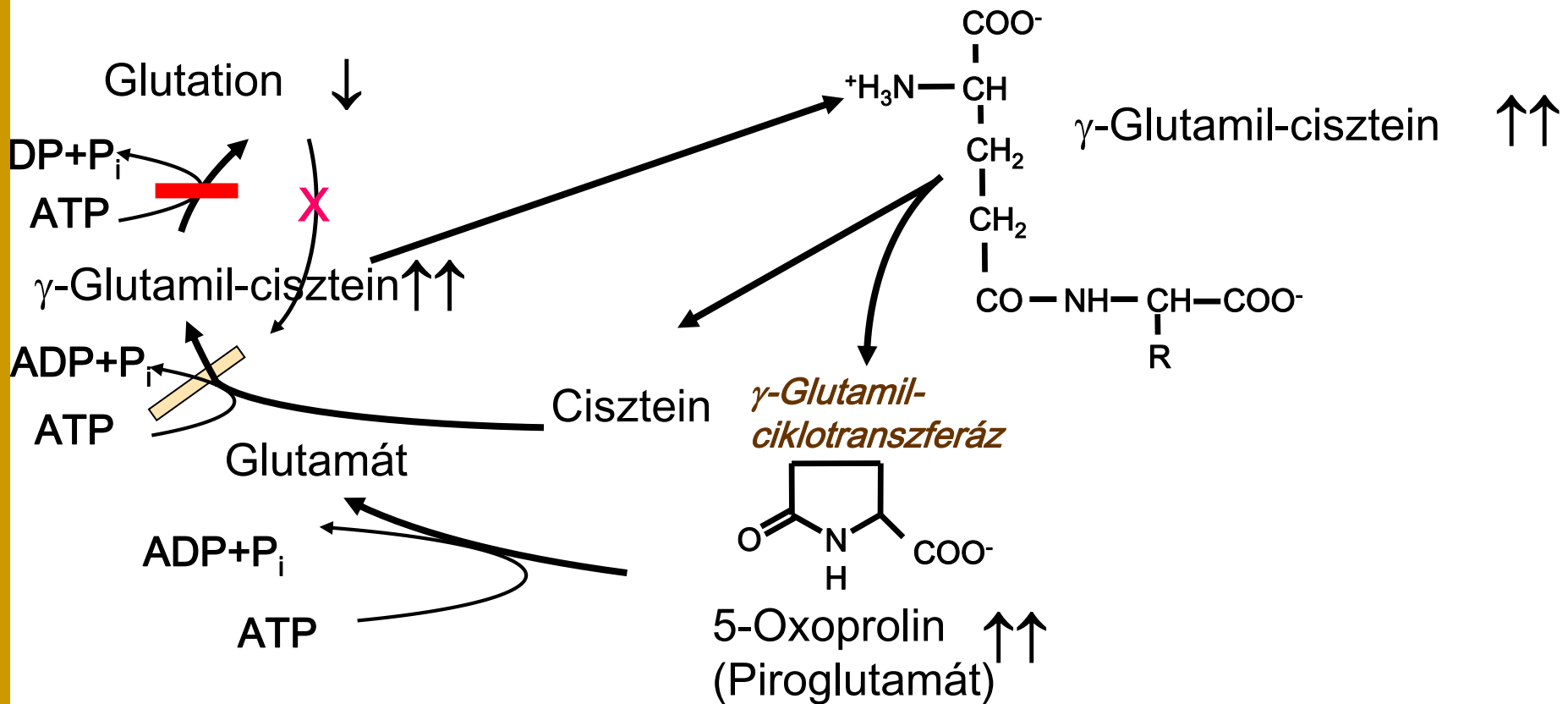
A γ -glutamil ciklus enzimopátiái:

1. Glutation szintetáz hiány: oxoprolinúria, aminosavúria, hemolitikus anémia, szellemi visszamaradottság. Acidózis (az oxoprolinúria következtében)



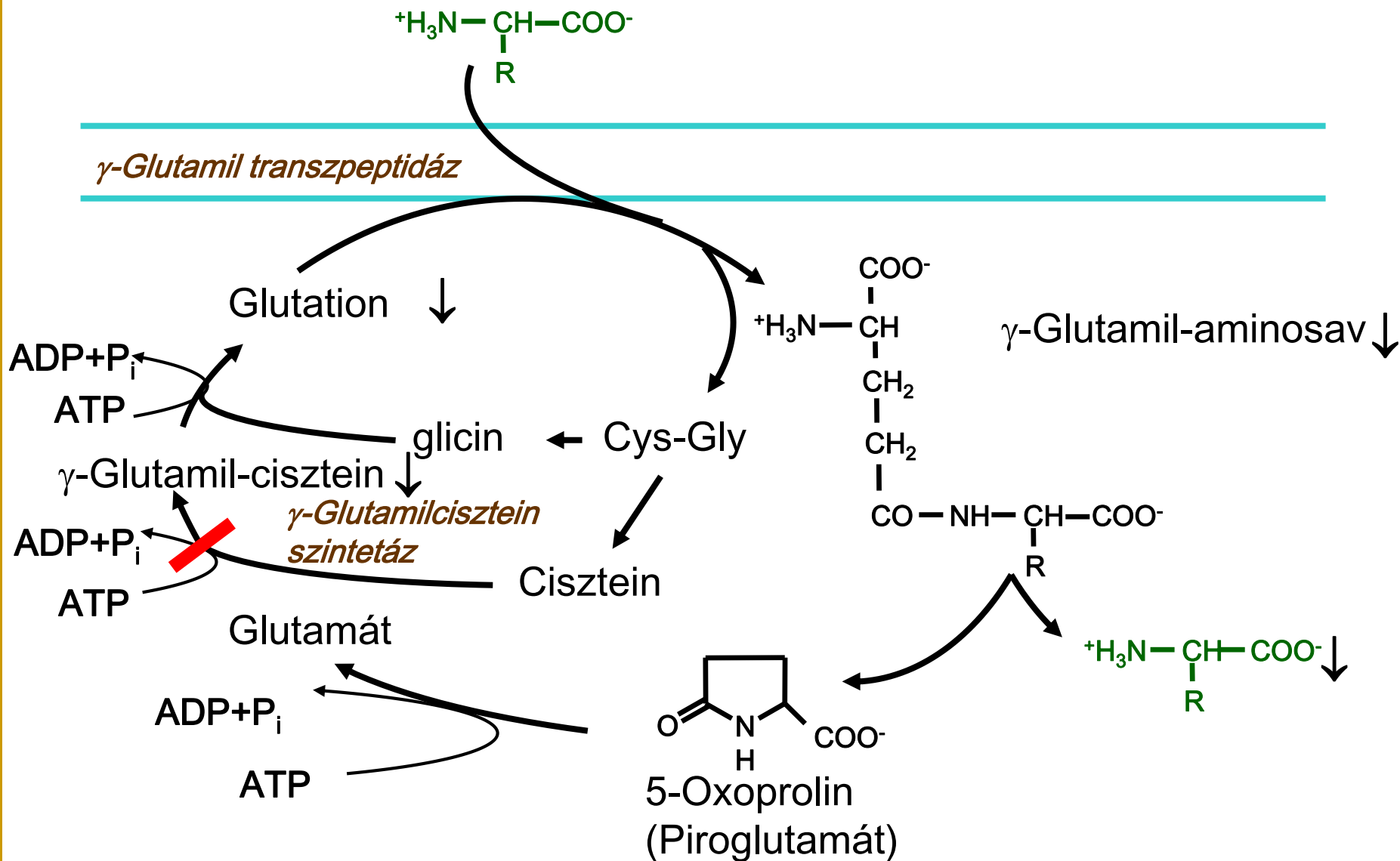
Alternatív γ -glutamil ciklus

γ -Glutamil transzpeptidáz



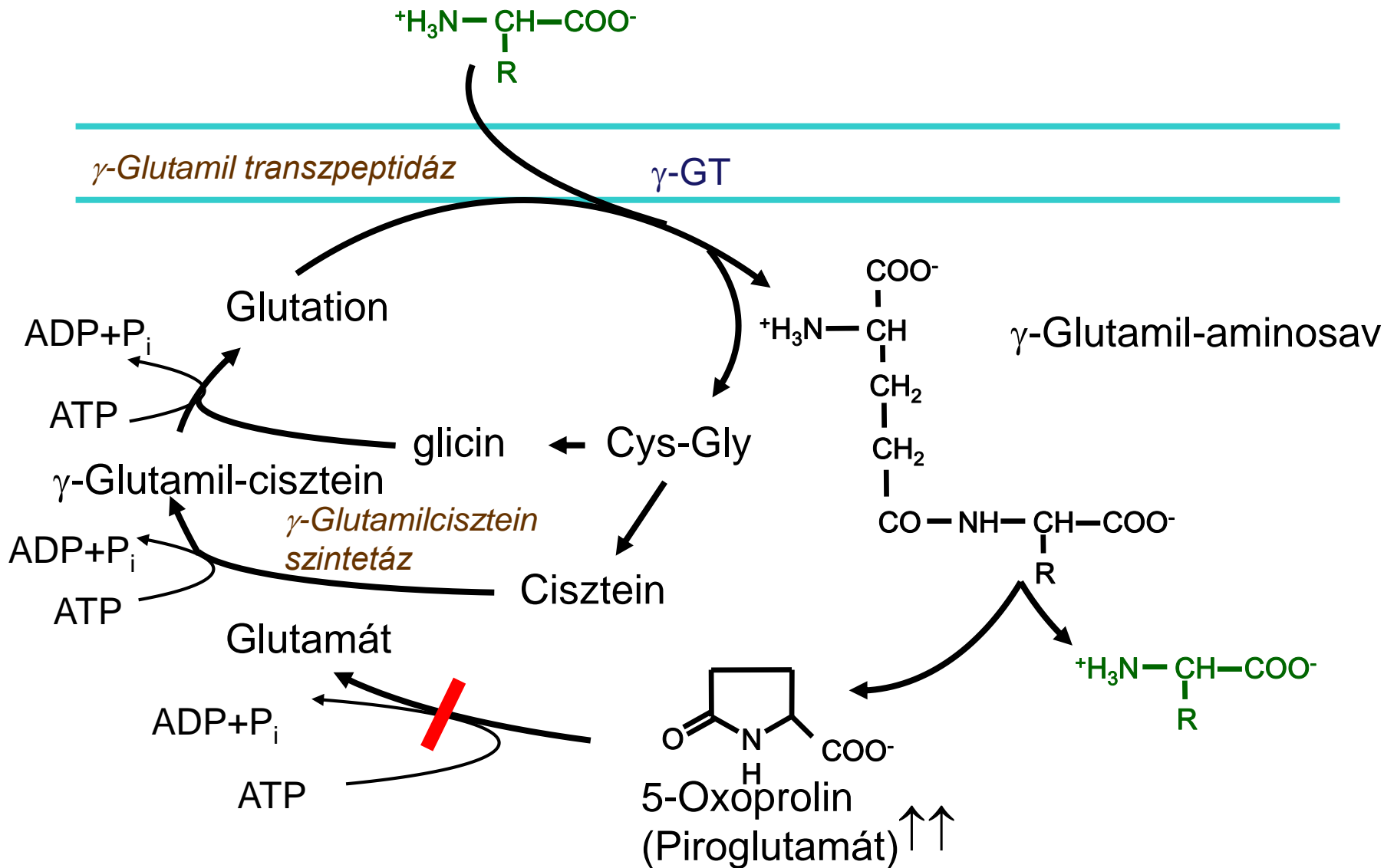
A γ -glutamil ciklus enzimopátiái:

2. γ -glutamil cisztein szintetáz hiány: aminosavúria, hemolitikus anémia, **acidózis (oxoprolinúria) és szellemi visszamaradottság nélkül.**



A γ -glutamil ciklus enzimopátiái:

3. Oxoprolináz hiány (ritka): szellemi visszamaradottság, anémia, oxoprolinúria, oxoprolinémia, metabolikus acidózis



OXOPROLINEMIA-OXOPROLINURIA:

Genetikus:

Glutation szintetáz deficiencia

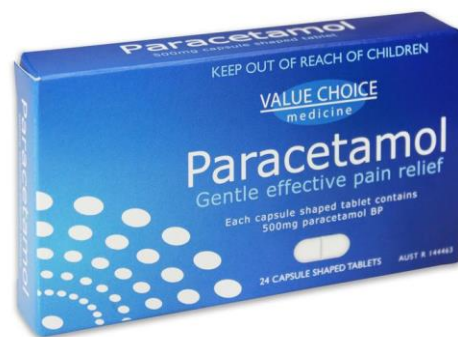
Oxoprolináz deficiencia

Szerzett:

Krónikus acetaminofen szedés mellékhatása. Metabolitja konjugálódik glutationnal és depletálja azt.

15 g acetaminofen 70 %-al csökkenti a máj glutation szintjét egy 70 kg-os felnőttben.

Alkoholistáknál sokkal kisebb dózis is káros lehet!

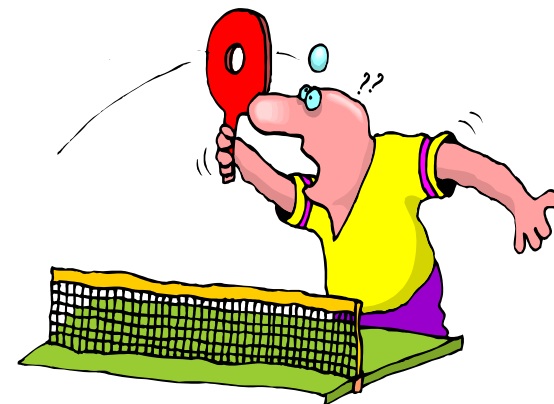


Az amino-csoport reakciói és enzimdefektusai

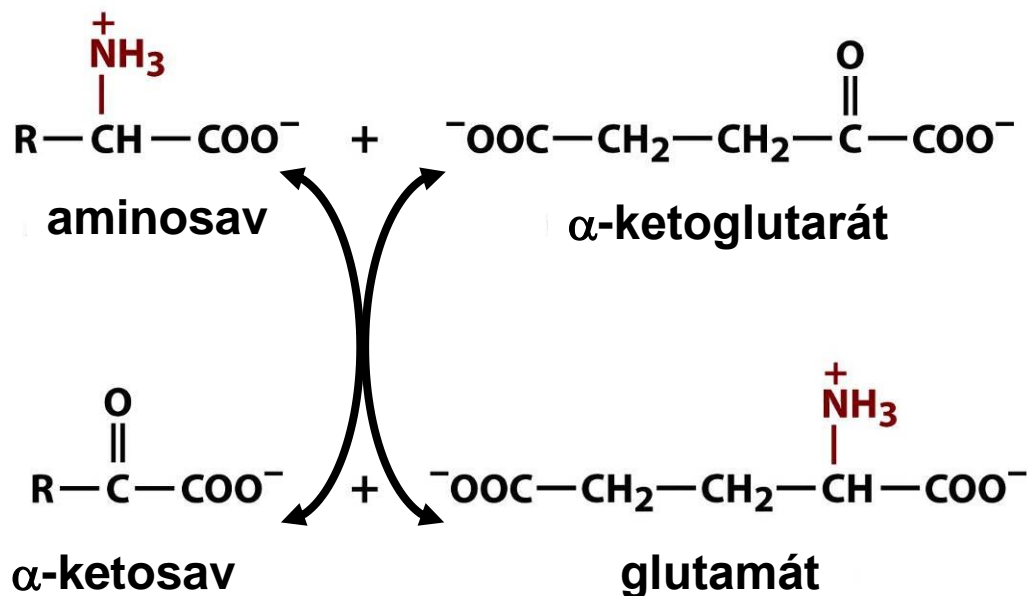
A nitrogén sorsa

Aminosavak nitrogénjének eltávolítása:

1. Transzaminálás: Transzaminázok a Lys és Thr kivételével minden aminosavra vannak. Piridoxál foszfátot (PLP) használnak kofaktorként.



Leggyakoribb aminosav-ketosav párok: Glu/ α -KG (80%), Ala/piruvát; Asp/oxálacetát



Transzamináz enzimdeficienciák

Kevés anyagcserezavar ismert.

Teljes hiányuk nem összeegyeztethető az étellel.

Diagnosztikai jelentőség: szérum GOT, GPT emelkedett szintje szövetkárosodásra utal (GOT főleg szívizominfarktus, GPT főleg májkárosodás)

Terápiás felhasználás: főleg vese- és májbetegségekben esszenciális aminosavakból képzett ketosavak adása (esszenciális aminosav pótlás és a felesleges ammónia eltávolítása), fehérjeszegény diéta mellett

2. a) Oxidatív dezaminálás

*

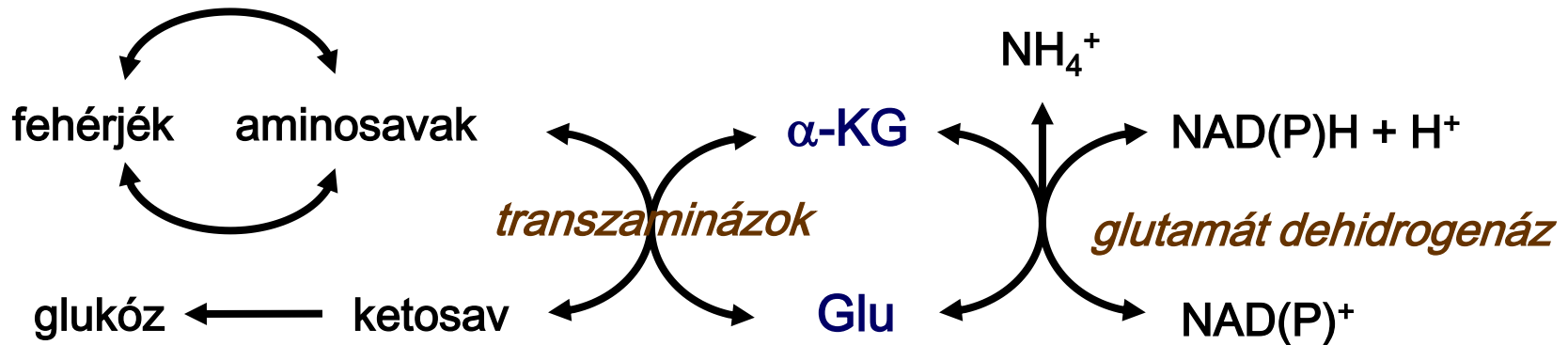
Glutamát dehidrogenáz (GDH)

Két izoforma:

Háztartási géntermék: **GLUD1 a máj mitokondriumban**

Idegközvet-specifikus: GLUD2

Szerepe az aminosav anyagcserében: transzdezaminálás



fehérje nitrogén → glutamát nitrogén → ammónia

Szabályozás:

GTP

ADP

Leucin

GLUD1

allosztérikus inhibitor

allosztérikus aktivátor

allosztérikus aktivátor

GLUD2

-

allosztérikus aktivátor

allosztérikus aktivátor

GDH1 MUTÁCIÓK:

Funkcióvesztéses mutációk: változatos neurodegeneratív tünetek

Funkciónyeréses mutációk: HIPERINZULINIZMUS/HIPERAMMONÉMIA (HI/HA) SZINDRÓMA:

A mutáns enzimek csökkent mértékben érzékenyek a GTP gátlásra, de ADP aktiváló hatására érzékenyek maradnak: fokozott α -KG és NH_3 termelés.

A fokozott mennyiségű α -KG stimulálja a citrátkört és az oxidatív foszforilációt, ami fokozott inzulin szekrécióhoz és hipoglikémiához vezet.

A Fokozott GDH1 aktivitás Glu deplécióhoz vezethet, mely csökkentheti az N-Ac-Glu képződését és így az urea ciklus iniciációját (CPS-I aktivitást)

2. b) Nem-oxidatív dezaminálás

Hisztidinémia: hisztidáz (hisztidin ammónia liáz) hiány.

Fenilketonúria szűrésben fals pozitívként fedezték fel.

Viszonylag gyakori (1:15 000). Számos (de nem minden) esetben beszédzavarral, szellemi visszamaradottsággal jár együtt.

Bőrbíopsziából kimutatható

Az ammónia belépése az urea ciklusba

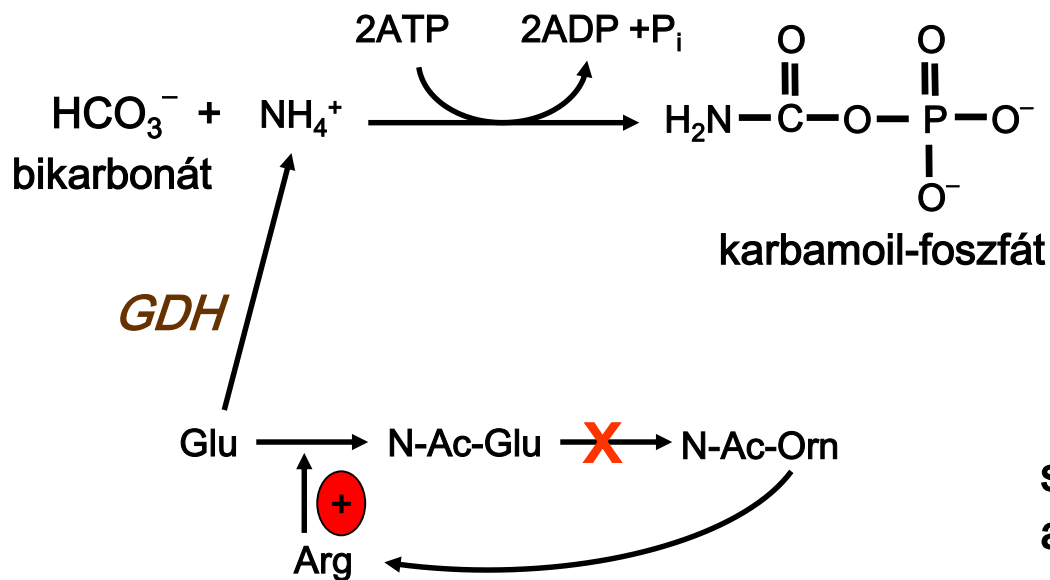
Az I. típusú karbamoil foszfát szintetáz (CPS I.)

szerepe: az urea ciklus előkészítő lépését katalizálja.

A HCO_3^- és NH_4^+ kondenzációját és aktiválását katalizálja.

lokalizáció: mitokondrium

katalizált reakciók:

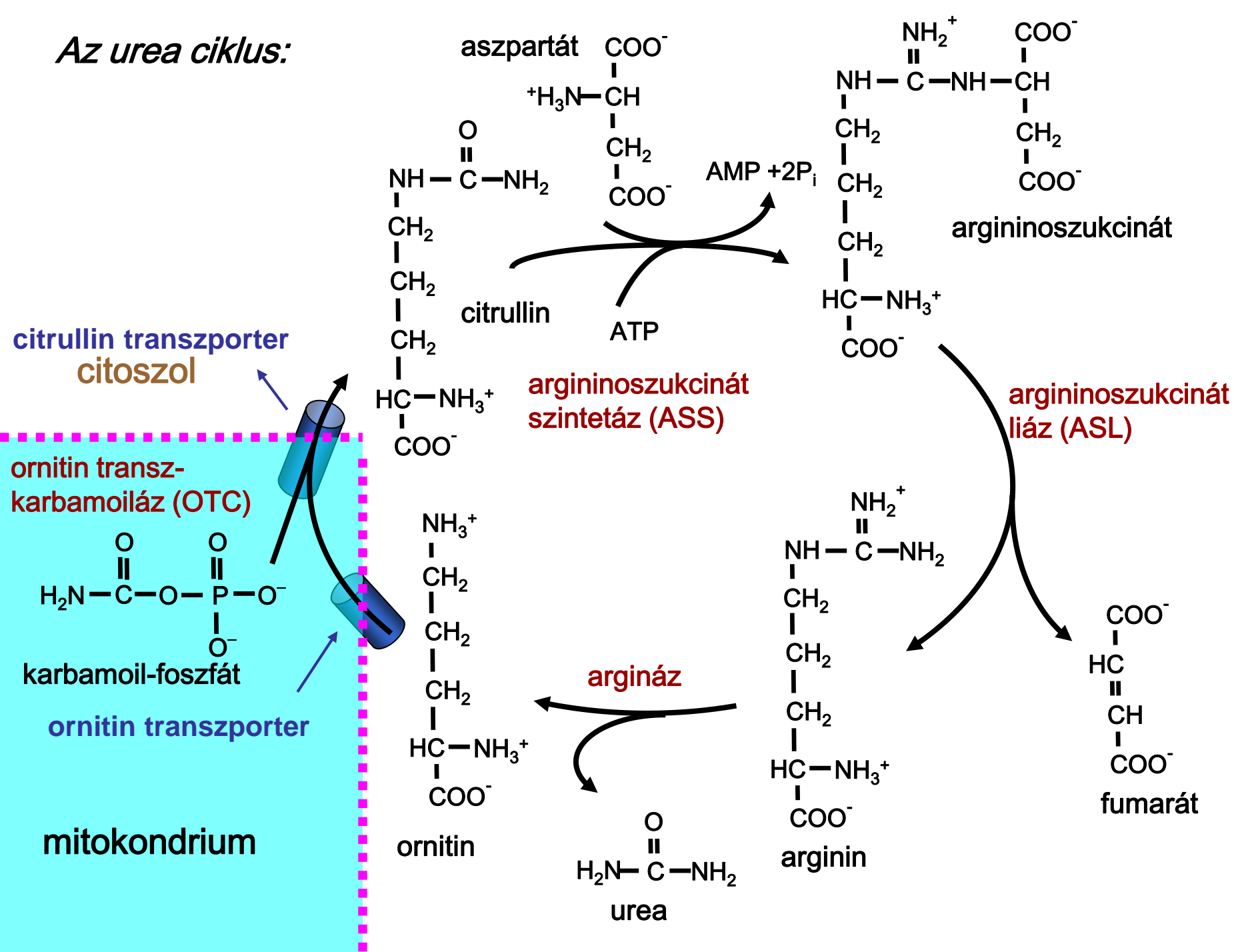


szabályozás: N-acetil glutamát
alloszterikus aktivátor

génszintű szabályozás: 10x, 20x

A ciklus soha nem áll le!

Az urea ciklus:



A karbamoil-foszfát szintézis és urea ciklus enzimopátiái:

Mindegyik lépés érintettségére ismert példa.

Teljes enzimhiány nem összeegyeztethető az élettel.

Részleges enzimhiányok: hiperammonémia

a defektív enzim szubsztrátjának felszaporodása

N-acetil-Glu szintetáz hiány: hiperammonémia, hiperaminoacidémia, szellemi visszamaradottság. **Terápia:** fehérjeszegény táplálék, karbamoil-glutamát, α -ketosavak, benzoát, fenilacetát adása.

CPS I. hiány: hiperammonémia, szellemi visszamaradottság.

Terápia: fehérjeszegény táplálék, benzoát, fenilacetát, α -ketosavak, Arg adása.

OTC hiány: X kromoszóma kötött betegség. Orotsavas acidúria. Az urea ciklus leggyakrabban előforduló enzimhiánya.

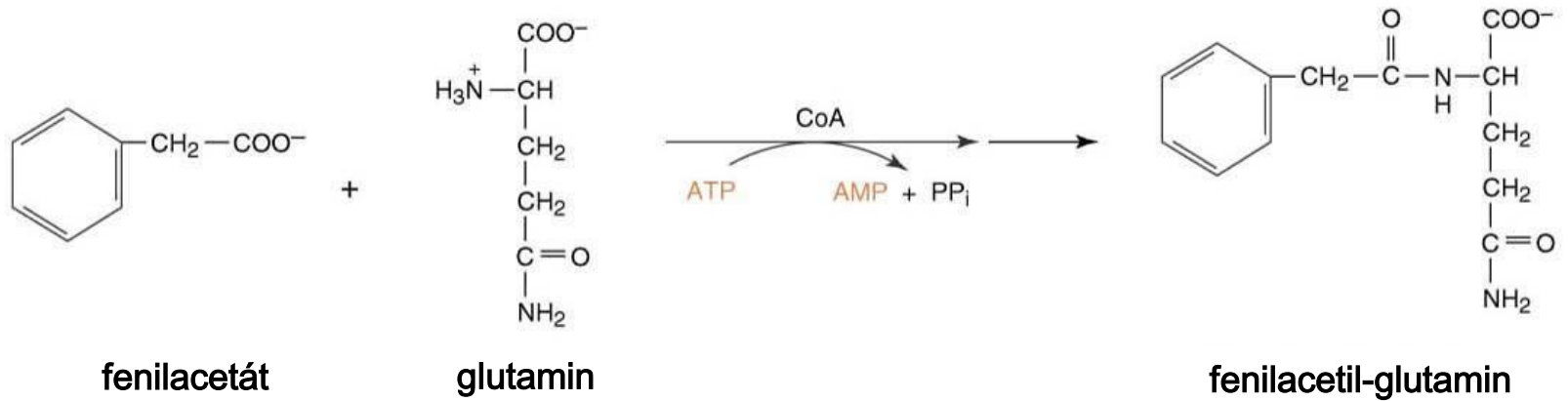
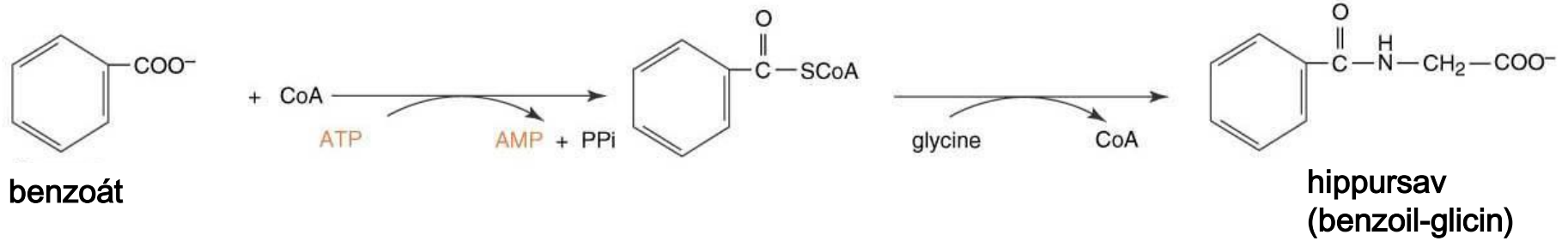
Argininoszukcinát szintetáz hiány: citrullinémia, cirtullinúria.

Argininoszukcinát liáz hiány: argininoszukcinát felszaporodás.

Argináz hiány: igen ritka, szellemi visszamaradottság (nem ismert okból).

Nem genetikus enzimhiányok: cirrózis, szerzett hepatikus kóma

Detoxifikációs reakciók mint az urea ciklus alternatívái



A karboxil-csoport reakciói és enzimdefektusai

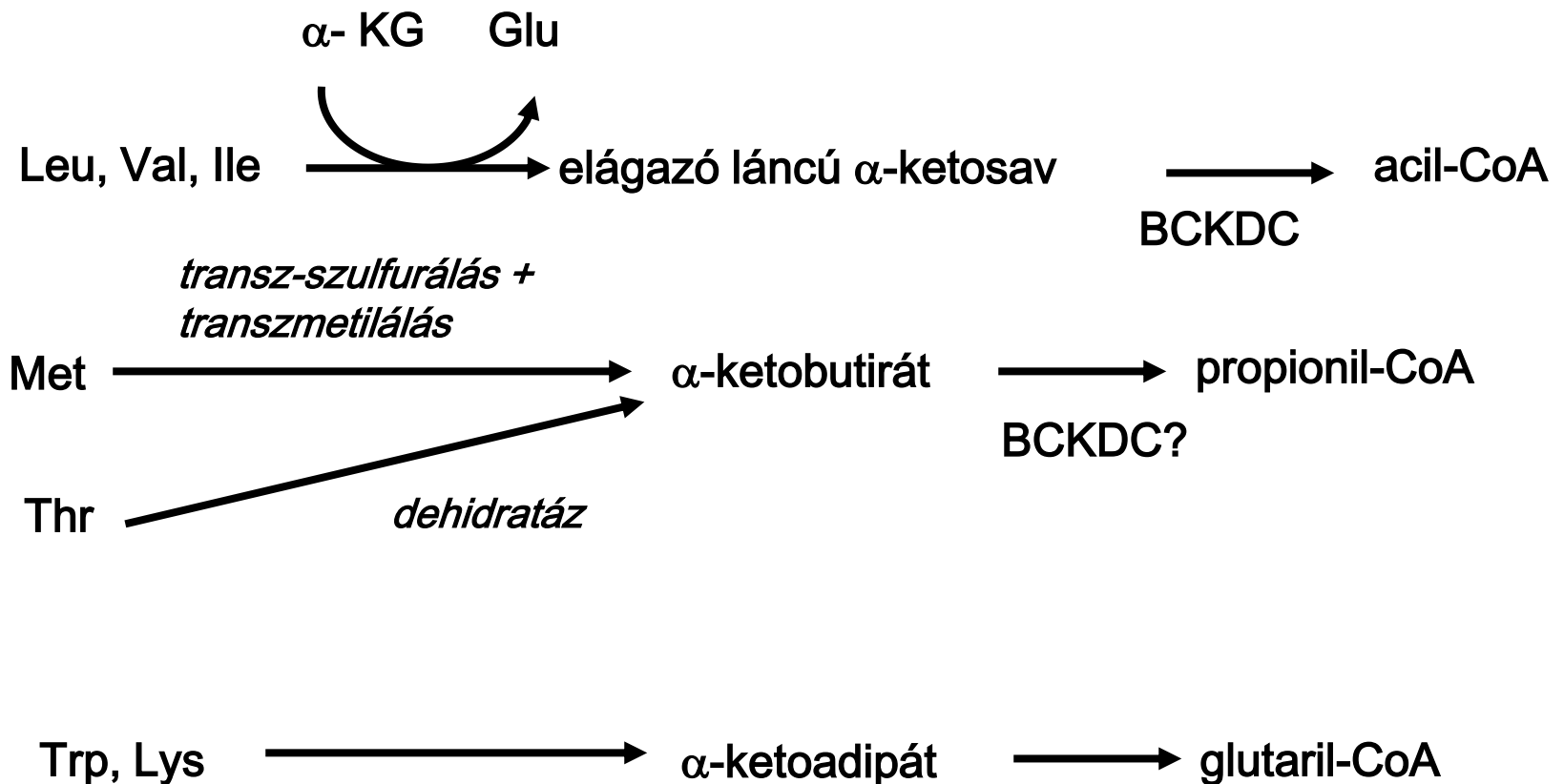
Oxidatív dekarboxilálás szerepe az aminosav anyagcserében

Oxidatív dekarboxilálás:

α -ketosav dehidrogenáz enzim komplexek:

enzimcsalád, mitokondriális enzimek

piruvát dehidrogenáz, α -KG dehidrogenáz, BCKDC



Elágazó láncú α -ketosav dehidrogenáz enzimkomplex (BCKDC) deficiencia:

Jávorszirup vizelet betegség (Maple Syrup Urine Disease, MSUD).

Autoszómális, recesszív.

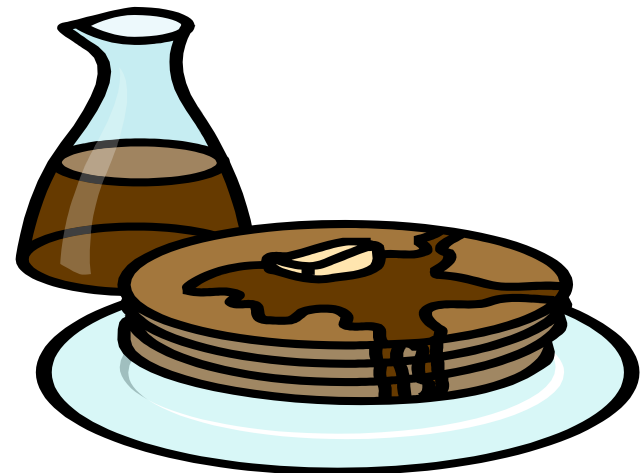
Súlyos acidózis, szellemi visszamaradottság.

Mindegyik alegység érintettségére van példa.

Gyakoriság: 1: 185 000, de 1:176 egyes Mennonita („Old Order”) közösségekben

Egyes mutánsok molekuláris fenotípusa ismert.

Tiamin adása egyes esetekben kedvező lehet.



RITKA, ÖRÖKLÖTT AUTIZMUS

Egyes örökletesen autista gyermekek vérében alacsonynak találták az elágazó láncú aminosavak szintjét

Hat ilyen gyermek genom szekvenálásával BCKDC kináz mutációkat azonosítottak, mely következtében megnőtt ezen aminosavak depléciója.

Ezen génben mutáns (knockout) egerek neurológiai tüneteket mutattak, melyek a táplálék megváltoztatásával megszüntethetőeknek bizonyultak



Alacsony vér Val, Leu, Ile koncentráció



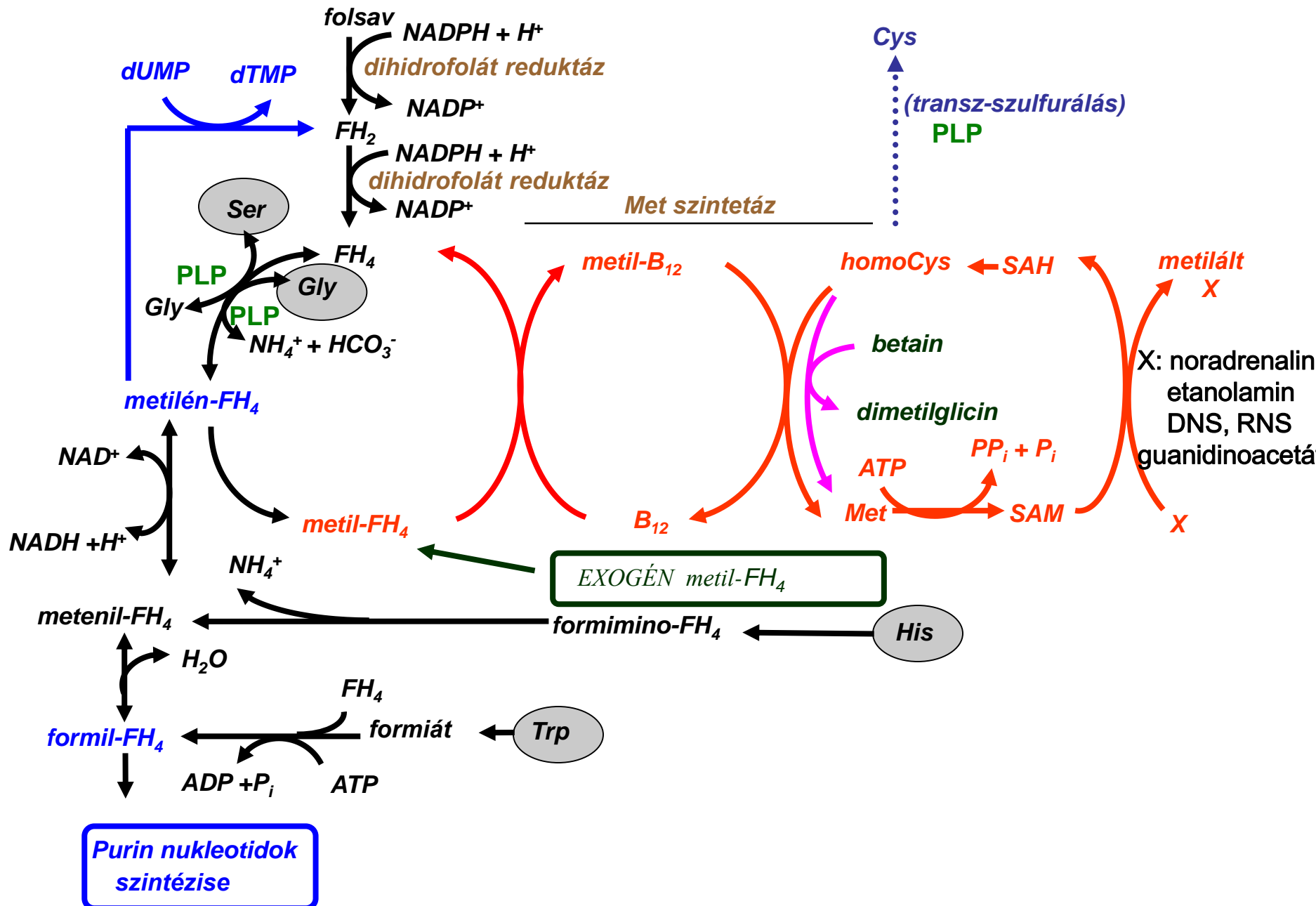
Növekedett Phe, Tyr, Trp transzport az agyba (LAT1!)

Az oldallánc reakciói és enzimdefektusai

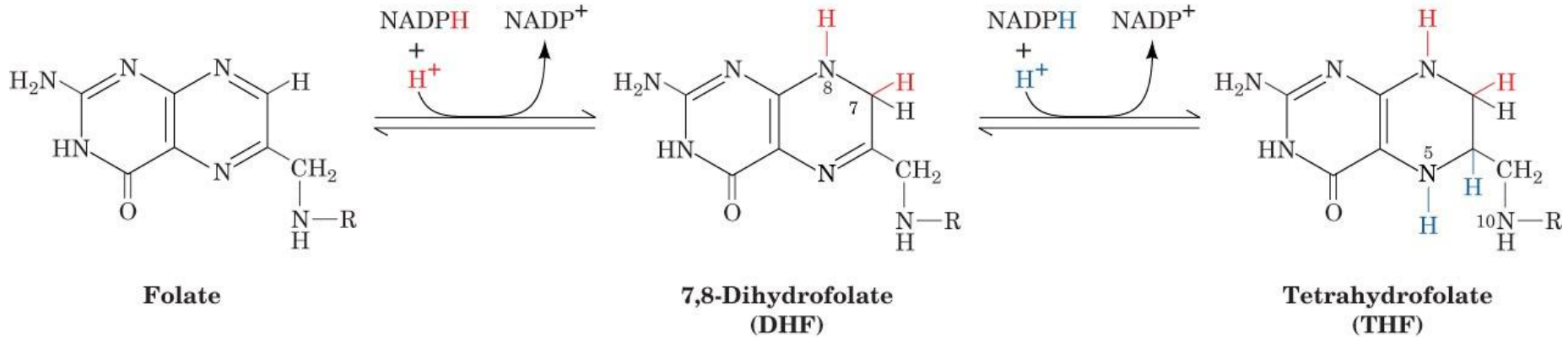
**A C1 transzferhez és transzmetiláláshoz köthető
enzimdefektusok és vitaminhiányok**

Aromás aminosavak lebontásának enzimopátiái

C₁ egységek keletkezése és felhasználása, **transzmetilálás**



A dihidrofolát reduktáz (DHFR) által katalizált reakciók:

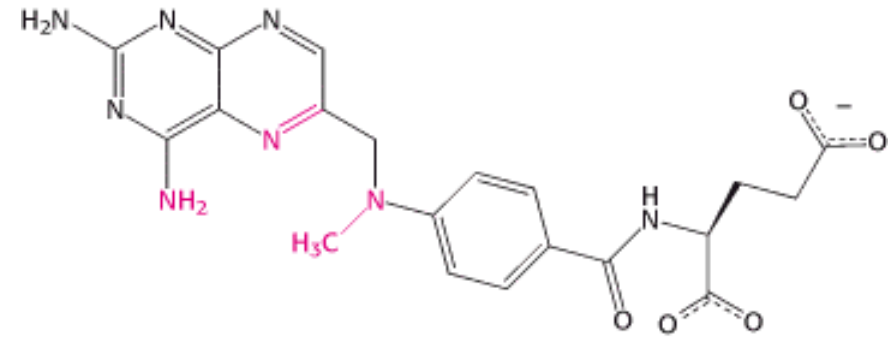
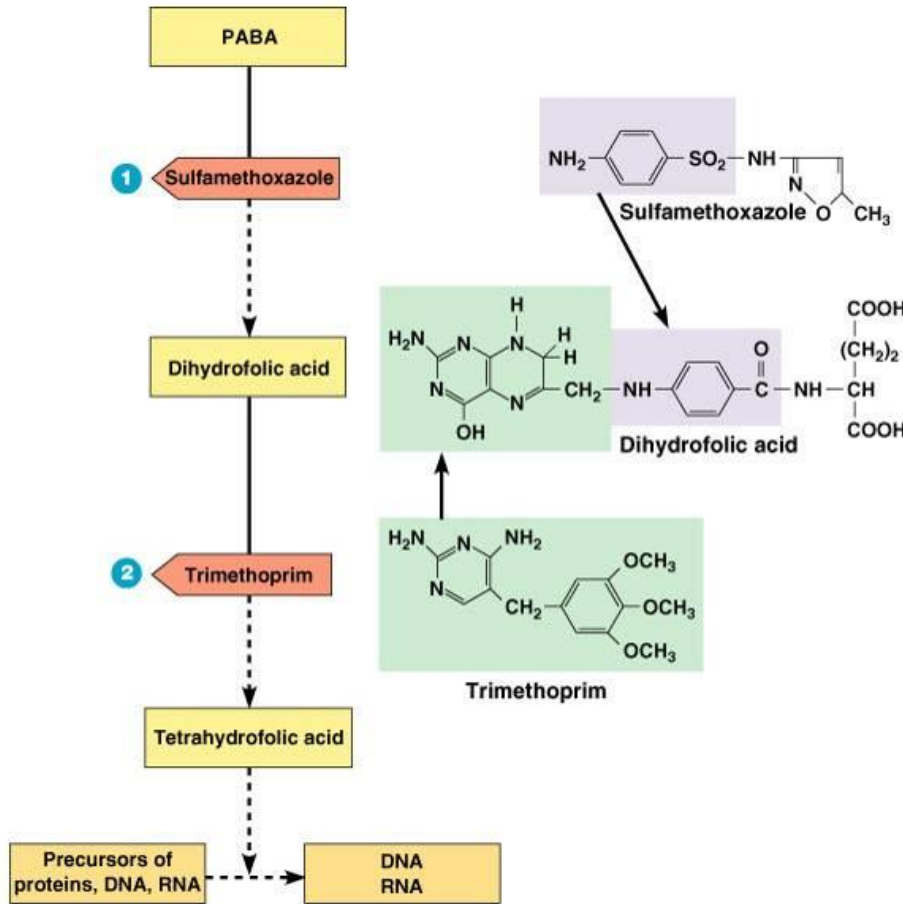


fólsav: vitamin!

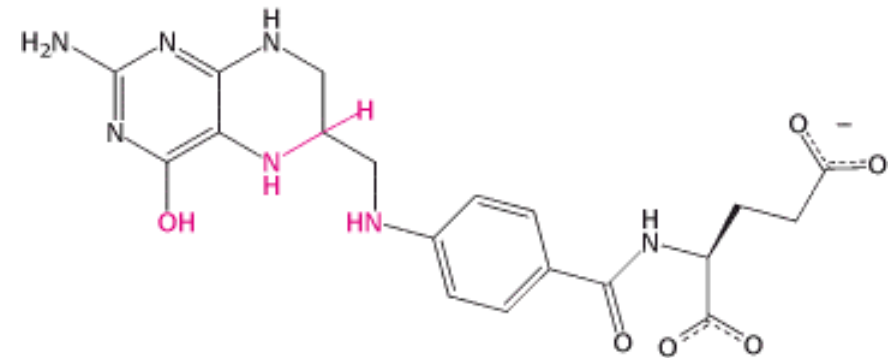
Zöld levelű zöldségek („foliage”) gazdag forrásai a fólsvnak.



Szulfonamidok és folát analógok hatásmechanizmusa



Methotrexate



Tetrahydrofolate

A metotrexát (DHFR gátlószer) és az FH₄ szerkezeti hasonlósága

Bakteriális FH₄ szintézis gátlása szulfonamidokkal illetve specifikus DHFR inhibitorral (trimethoprim)

A folsav anyagcsere és a transzmetilálás enzimopátiái:

Dihidrofolát reduktáz hiány: ritka, megaloblasztos anémiát okoz.

Terápia: formil-FH₄ adása

Metilén-FH₄ reduktáz hiány: homociszteinémia/homociszteinúria. Fejlődési visszamaradottság, központi idegrendszeri problémák

Formiminotranszferáz hiány: formiminoglutamát ürítés.

Kapcsolódó vitaminhiányok:

B₁₂ vitaminhiány: általában felszívódási problémák következtében.

Metil FH₄ csapda: a tetrahydrofolát kerül csapdába. Vészes vérszegénység. Az alacsony THF koncentráció miatt csökkent mértékű nukleotid szintézis.

A Metilmalonil-CoA mutáz reakció is érintett: elágazó láncú zsírsavak szintetizálódnak: idegrendszeri problémák.

Folsav hiány: általában felszívódási problémák következtében. Megaloblasztos anémia. Alkoholistákra általában jellemző

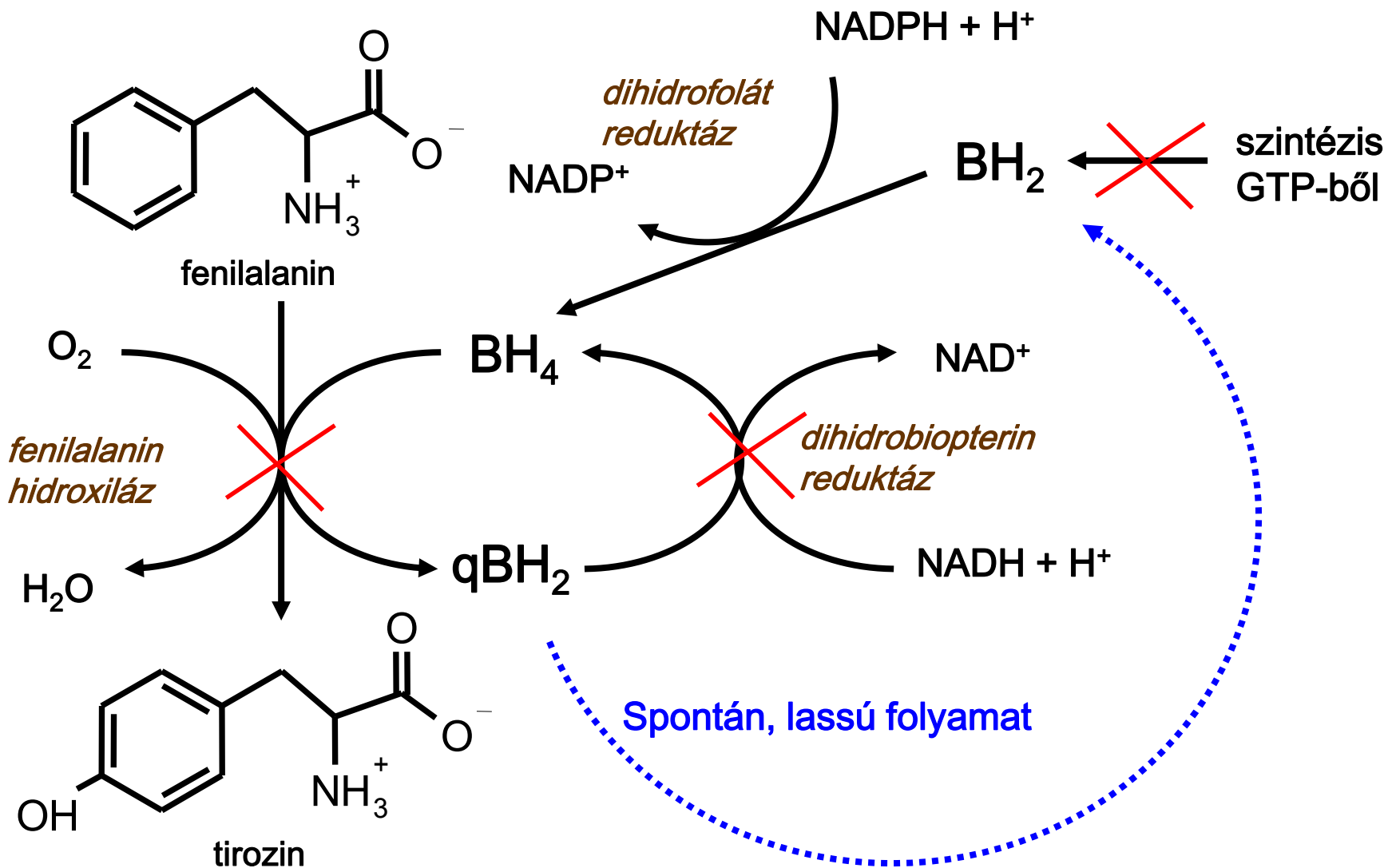
Miért mérgező az emelkedett homoCys szint?

A homocisztein károsíthatja a kollagént (lizil-aldehidekhez kötődve). Szemrendellenességek, szellemi visszamaradottság.

Érrendszeri károsodások: a homocisztein feltehetően az LDL amino-terminális részeihez kötődik, az így aggregálódó LDL-t makrofágok veszik fel, következményként lipid lerakódások keletkeznek az erekben.

Terápia: csökkentett Met felvétel. Egyes esetekben piridoxin (B₆ vitamin) adása terápiásan jelentős javulást eredményez, mivel a homoCys továbbalakulása ciszteinné több enzimatis lépésben is PLP kofaktort igényel.

Aromás aminosavak lebontásának enzimopátiái



A Phe → Tyr átalakulás enzimopátiái:

Fenilalanin hidroxiláz hiány: klasszikus fenilketonúria (PKU). Az aminosav anyagcsere leggyakoribb betegsége. Autoszómális recesszív. Szellemi visszamaradottsággal, világos bőrszínnel jár.

Terápia: szintetikus, alacsony fenilalanin tartalmú táplálék.

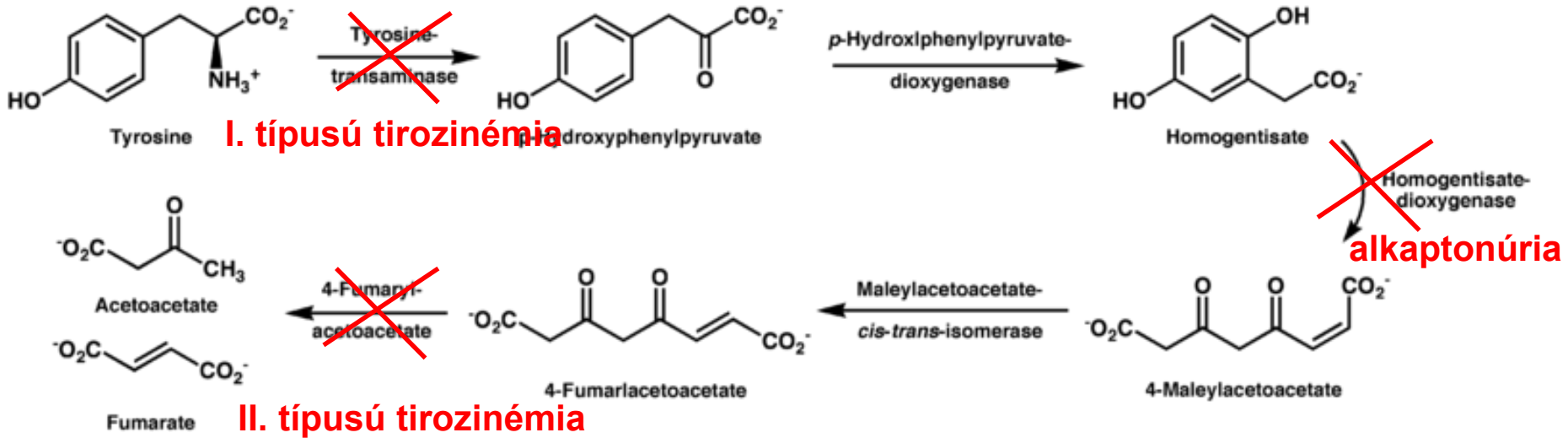
Dihidrobiopterin reduktáz hiány: a PKU esetek kb. 3 %-a. Tyr és Trp hidroxilálás is érintett ami további központi idegrendszeri problémákat okoz.

Terápia során 5-hidroxitriptofánt és dopát is adnak.

Anyai PKU: Abban az esetben is, ha a magzat heterozigóta, az anya vérének magas fenilalanin koncentrációja súlyosan károsítja a magzatot, agykárosodást és a szív fejlődési rendellenességét okozva.

A BH₄ szintézis útvonal enzimjeinek érintettsége: Ritka esetekben a GTP-ből történő kofaktor szintézis is érintett lehet a lépéseket katalizáló enzimek valamelyikének defektusa miatt.

Tirozin lebontásának enzimopátiái



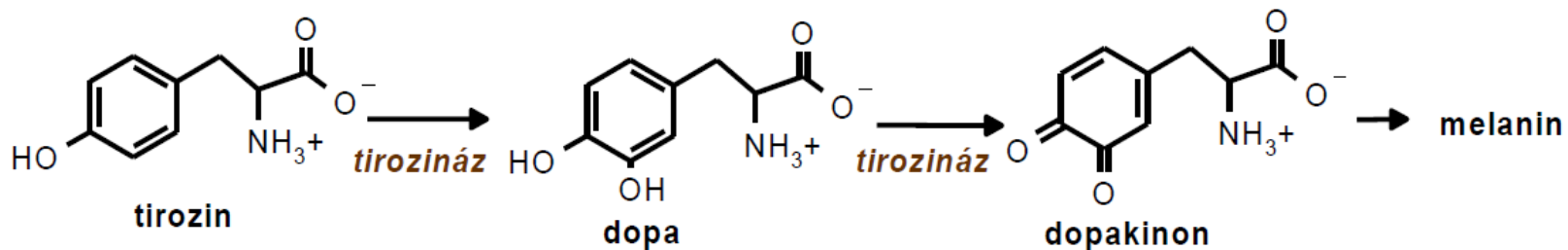
A tirozin lebontási útvonalának enzimhiányai:

Tirozin aminoszferáz hiány: tirozinémia (2-es típus). Szem, bőr érintettség, általában szellemi visszamaradottság is.

Fumariloacetoacetáz hiány: tirozinémia (1-es típus), súlyosabb formája a tirozinémiának, májkárosodás, vesekárosodás, szellemi visszamaradottság, megsárguló bőr és szem, káposztaszagú vizelet, fokozott vérzési hajlam,

Homogentizinsav dioxigenáz hiány: alkaptonúria. Elsőként felismert veleszületett anyagcserebetegség. Autoszómális recesszív. Tünetei: okronózis, arthritisz. Viszonylag enyhébb lefolyású betegség.

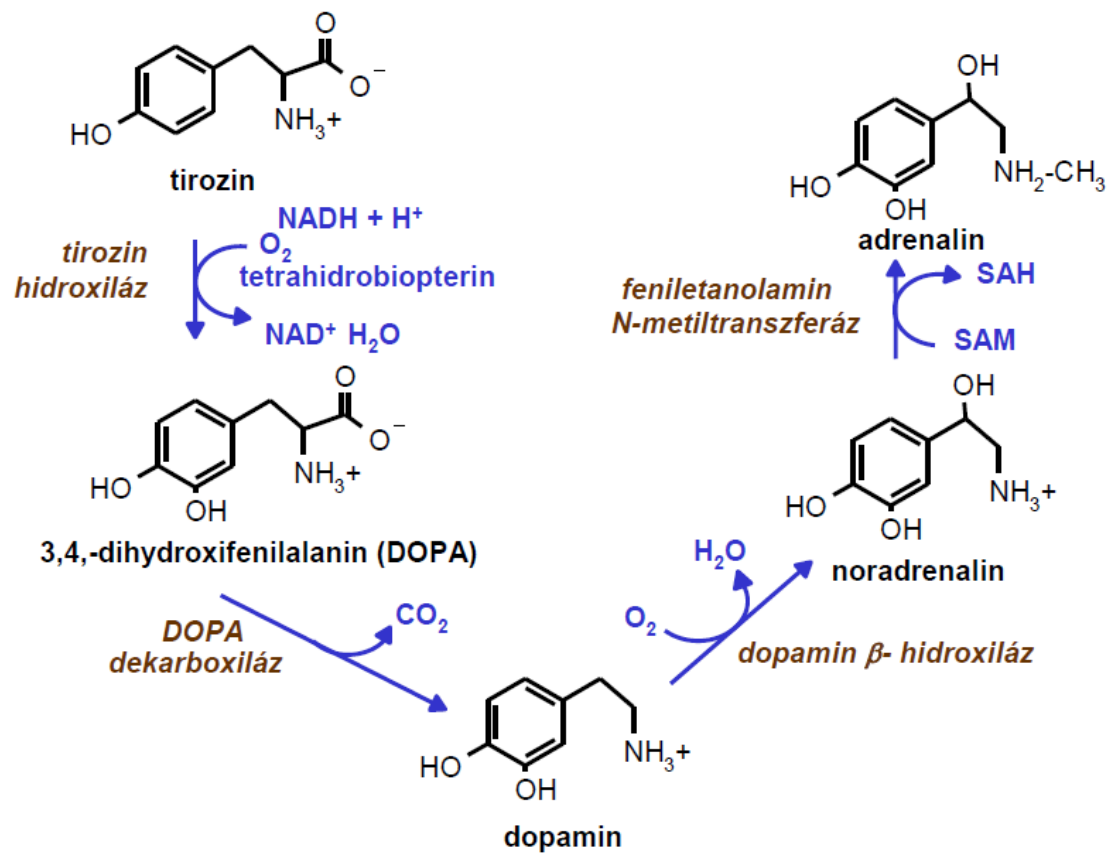
A melanin szintézis enzimopátiái



Tirozináz hiány: klasszikus albinizmus. Csökkent melanin képződés, fényérzékenység.



Neurotranszmitterek szintézise: katekolaminok (feniletilamin 3-4-dihidroxi származékainak) szintézise



Parkinson kór: A *substantia nigra* és *locus coeruleus* sejteinek degenerációja és elhalása miatt a termelt dopamin szint a túlelő sejtek számának függvényében csökken. Kezelés: DOPA adása olyan analógokkal, melyek gátolják a dopa dekarboxilázt, de nem képesek a vér-agy gáton átjutni.

Szagok mint diagnosztikai markerek

Betegség

Fenilketonúria (PKU)

Cisztinúria

Izovaleriánsavas acidémia

Metionin felszívódási zavar

Tirozinémia

Metilmalonsavas acidémia

MSUD

Vizelet szaga

dohos szag, egérszag

kénes szag

lábszag

káposztaszag

káposztaszag, avas vajszag

savas illat

**curry, jávorszirup, égetett cukor,
görögszéna illat**