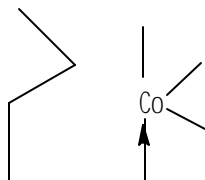


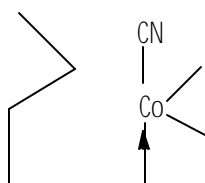
## Háttérinformációk

A modern irodalom többsége azt a kobalt tartalmú vegyületcsoportot, amelyhez a B<sub>12</sub> is tartozik, kobalaminnak nevezi. A kobalamin szerkezete a tankönyvekben megtalálható, számunkra elegendő most az alábbi rövidítés:



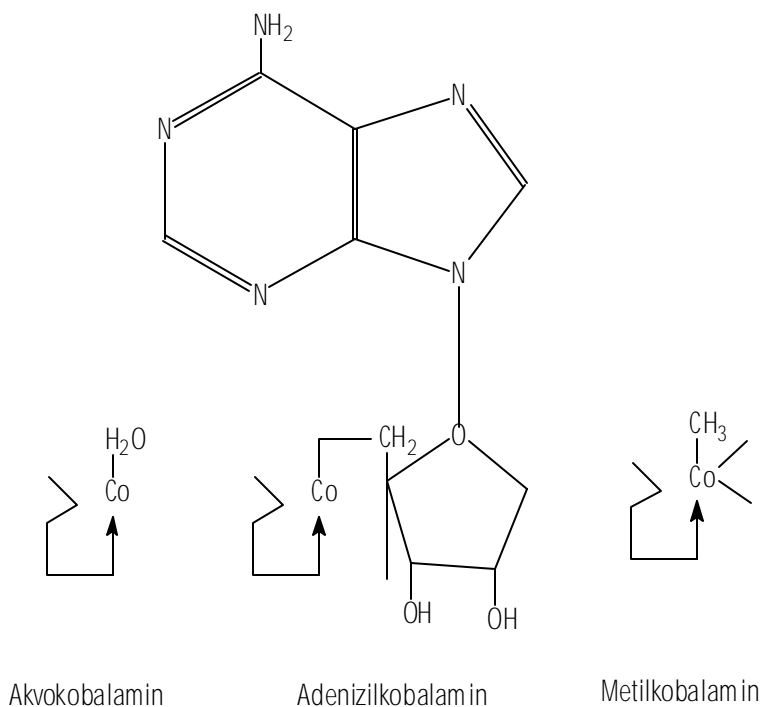
A kobalt atom felé irányuló négy egyenes vonal a jobb és bal oldalon négy, a korin gyűrűben lévő N-nel alkotott kötést jelöl. A korin gyűrű sok tekintetben hasonlít a porfirin gyűrűre, de sok tekintetben el is tér attól. A kobalt atom alján lévő nyíl egy koordinatív kötést jelöl, melyet a dimetilbenzimidazol rész N atomjával hoz létre.

A dimetilbenzimidazol tartalmú korin vázas vegyületet kobalaminnak hívják. A B<sub>12</sub>-vitamin a kapszulákban cianokobalamin formában fordul elő:



A cianid szubsztituens a vitamin izolálása során keletkezik, az izoláláshoz természetes forrásként rendszerint baktériumokat használnak. A szerkezetben található kobalaminon nincsen és a kapszulában lévő mennyisége a szokásos adagolás mellett nem toxikus.

A szerkezetben az alábbi három kobalamin található:



## **Esetismertetés: Metilmalonát acidémia**

Egy nőbetegnek korábban volt már egy gyereke, aki 3 hónapos korában súlyos acidózisban és dehidrációban meghalt. A postmortem diagnózis metilmalonsavas acidémia volt. A nőbeteg most újra terhes lett, és amiatt aggódott, hogy gyermeke ugyanebben a betegségben fog szenvedni. Ezért a terhesség 19. hetében az amnion folyadék sejtjeinek következő funkcióit vizsgálták: propionát és szukcinát oxidáció, B<sub>12</sub>-vitamin (kobalamin) koenzim bioszintézis és metilmalonil-KoA mutáz aktivitás. A propionát oxidáció a kontrollnál sokkal alacsonyabb volt, míg a szukcinát oxidációt normálisnak találták. <sup>57</sup>Co-jelzett kobalamin adása után radioaktív metilkobalamint találtak, deoxiadenozilkobalamint viszont nem. A metilmalonil-KoA mutáz aktivitása hozzáadott szubsztrát és kofaktor jelenlétében in vitro normális volt. Ennek az enzimnek az adenzilkobalamin a koenzime. A beteg vizeletében nagy mennyiségű metilmalonátot találtak, ami terhessége előtt még nem volt kimutatható.

### **Biokémiai kérdések**

1. Mely aminosavakból keletkezhet propionil CoA? Mi történik, ha egy ember étrendjéből ezek az aminosavak hiányoznak?
2. Mivel magyarázható a vizelet magas metilmalonát tartalma, ha az amnion sejtek metilmalonil CoA mutáz aktivitása normális volt? Feltételezzük, hogy metabolikus zavara csak a magzatnak van.
3. Miért csak egy kobalamin koenzim volt radioaktív? (lásd. a metilkobalamin reakcióit)
4. A terhesség 32. hetében az anya vizeletének metilmalonát tartalma a normálisnak hatszorosa volt, ezért napi 10 mg cianokobalamint kapott per os. A metilmalonát tartalom egy hét múlva a normálisnak már csak háromszorosa a 41. héten bekövetkezett szüléskor pedig gyakorlatilag normális volt. Az újszülött állapota kitűnő volt, jóllehet a bőrből tenyésztett fibroblaszt sejtek ugyanazt a rendellenességet mutatták mint korábban az amnion sejtek. Az újszülöttet alacsony fehérjetartalmú (1.5 g/kg/nap) diétán tartották, kobalamint nem kapott. Az újszülött fehérjeigénye igen nagy, miért alkalmaztak mégis fehérje-megszorítást?
5. A következő 6 hét alatt a csecsemő kiürítette az anyai eredetű B<sub>12</sub>-vitamint. Ugyanebben az időben a diéta fehérjetartalmát 2.5 g/kg/nap értékre növelték és intramuszkulárisan kobalamint adtak 11 napig. Figyelembe véve az érintett enzimeket mivel magyarázható hogy a B<sub>12</sub>-vitamin szint emelkedése csökkent metilmalonát kiválasztáshoz vezet?
6. 19 hónapos korában a gyermek fejlődése normális, súlya, hossza és fejkörfogata 75 percentil volt. Továbbra is alacsony fehérjetartalmú diétán tartották, folyamatos kobalamin terápiára nem volt szükség. Vajon homozigóta vagy heterozigóta volt a gyermek a metilmalonát acidémiára nézve?
7. Ha felnőtt korában ez a lány esetleg elhízik és fogyókúrát szeretne tartani hogyan és miért kell másképp kezelni, mint a többi kövér beteget?

### **Esetismertetés: B<sub>12</sub>-vitamin koenzim bioszintézis zavara**

Egy fiú csecsemő 4 hetes korától kezdve 7 és fél hetes korában bekövetkezett haláláig kórházban volt; szérum agy és máj metionin koncentrációja nagyon alacsony volt, vizeletében a metilmalonát erősen felszaporodott. A szérum aminosav koncentrációk közül csak a homocisztin és a cisztiion volt emelkedett. A máj és a vesék össz B<sub>12</sub>-vitamin tartalma normális volt, de az 5-deoxiadenozil-kobalamin koncentráció a kontrollnak csak 10% -a volt. A kórházban töltött 15. naptól kezdve folsavat kapott, 5 nappal később a szérum

5-metil tetrahidrofolsav (THF) jóval a normális felett volt. Halála után a májából és veséiből nyert kivonatok 5-metil THF metiltranszferáz aktivitását igen alacsonynak találták.

Csak a metilkobalamin és az adenoilcobalamin koenzimek. Normális esetben a táplálékkal felvett akvo- ill. cianokobalaminból szintetizálódnak.

A B<sub>12</sub> jól felszívódik akár szubkután, akár intramuszkulárisan juttatjuk a szervezetbe. A gasztrointesztinális traktusból való felszívódás bonyolultabb. A gyomor mucosa által szekretált glikoprotein, az intrinsic factor megköti a B<sub>12</sub>-t, és elősegíti felszívódását az ileumban. Egyéb mechanizmusokkal csak jóval kevesebb vitamin tud a szervezetbe jutni. Intrinsic factor hiányában a szervezet vitaminellátását csak a normál diétás bevitt jót meghaladó B<sub>12</sub> tartalmú táplálékkal, vagy parenterális úton lehet biztosítani.

## Biokémiai kérdések

1. Milyen metabolikus zavarra utal az alacsony metionin és a magas homocisztein szint?  
Mi a koenzim?
2. Melyik két ismert enzimreakcióhoz van szükség B<sub>12</sub>-tartalmú koenzimre?
3. Figyelembe véve a fenti labor eredményeket, vajon melyik reakcióút blokkolt a mi esetünkben?
4. A kapott leletek összhangban vannak-e a metil-csapda hipotézissel?
5. Mit gondol, lehetett volna-e javítani a csecsemő állapotán karnitin adásával? Miért lehet a karnitin hasznos terápiás eszköz?

## Irodalom

**Rosenberg L.**, Disorders of propionate and methylmalonate metabolism in *Stanbury et al. Metabolic basis of inherited diseases 1983, 474-497.*

**Roe C.R. et al.** Metabolic response to carnitine in methylmalonic aciduria. *Arch. Dis. Child. 1983, 58, 916-920.*

## Esetmegbeszélés

### 1. Alacsony metionin és magas homocisztein szint

Ezek az értékek a metionin homociszteiből történő szintézisének zavarára utalnak. Ha a homocisztein akkumulálódik, gyakran keletkezik belőle homocisztein mert a szulfhidril-csoport könnyen oxidálódik. Mivel a B<sub>12</sub> értékek szintén abnormálisak, lehetséges, hogy a metionin B<sub>12</sub> koenzim függő szintézise zavart. Ezt megerősíti az 5-metil THF metiltranszferáz csökkent aktivitása is.

A genetikai defektus lehet magában az enzimben ill. a reakcióhoz szükséges koenzim elérhetőségében.

Ezért, hogy esetünk biokémiai jellemzőit megértsük, szükségünk van a B<sub>12</sub> vitamin koenzim szintézisének és funkciójának pontos ismeretére.

### 2. Koenzim reakciók

Csak a metilkobalamin és az adenoilcobalamin koenzimek. Normális esetben a táplálékkal felvett akva- ill. cianokobalaminból szintetizálódnak. Emberben két reakcióhoz szükséges kobalamin koenzim, az egyikhez metilkobalamin, a másikhoz adenoilcobalamin.

Adenoilcobalamin szükséges a metilmalonil CoA izomerizációjához szukcinil-CoA-vá. Ez a reakció fontos a propionil CoA karboxilációjával keletkező metilmalonil CoA

felhasználásában, s így a páratlan C atomszámú zsírsavak és egyes aminosavak, melyeknek lebomlása propionát keletkezéséhez vezet, metabolizmusában. Az esetünkben megfigyelt metilmalonát aciduria az 5-deoxiadenozilkobalamin dependens reakció zavarára utal.

Az 5-metil THF-homocisztein metiltranszferáz által katalizált reakcióban a metilkobalamin proszтетikus csoportként vesz részt. Izolált formában a holoenzim akvokobalamin tartalmaz. Hogy a proszтетikus csoport aktiválódjon, redukálnia kell redukált flavinnal és metilálnia S-adenozilmetioninnal (S-AdoMet).



Ezután a metilkobalamin proszтетikus csoport átadja metil csoportját a homociszteinnek, majd az 5-metil THF-től visszakapja azt:

1. Metilkobalamin+homocisztein->metionin+cobalamin (red)
2. Cobalamin + 5-metil THF -> Metilkobalamin + THF

Bár a transzferáz ily módon sok cikluson keresztül is működhet, a proszтетikus csoport néha visszakérül az inaktív formába, és ilyenkor újbóli aktiválás szükséges FADH<sub>2</sub>-vel és S-adenozilmetioninnal. Az inaktív reaktiváció pontos részletei nem ismertek de valószínűleg a redukált kobalamin igen jelentős nukleofil tulajdonsága a felelős az alkalmanként bekövetkező mellékreakcióért.

### 3. A blokkolt reakciót

Esetünk adatai alapján a kobalamin mindkét koenzim formájának kialakulása zavart. A máj és a vesék össz kobalamin tartalma normális volt, de az 5-deoxiadenozilkobalamin alacsony volt, mely metilmalonát uriához vezetett. Jóllehet, a mi esetünkben nem határozták meg a metilkobalamin szintet, egy későbbi hasonló esetben ez is igen alacsony volt. Tehát az 5-metil THF metiltranszferáz alacsony aktivitását valószínűleg a metilkobalamin hiánya okozta. A kobalamin koenzimek akvokobalaminból történő keletkezésének részletei emberben nem ismertek. Ebben az esetben feltehetően egy olyan reakció károsodásáról van szó, mely közös intermediert eredményezne mindkét koenzim szintéziséhez. Ez az intermedier valószínűleg egy redukált kobalamin, és a redukálószer valószínűleg a FADH<sub>2</sub>.

### 4. Metil-csapda hipotézis

Bár a primer defektus a metilkobalamin szintézisében van, és az 5-metil THF-homocisztein metiltranszferáz aktivitásának hiánya ennek csak következménye, az eredmények összhangban vannak a metil-csapda hipotézissel. A máj metionin alacsony volt, a homocisztein és 5-metil THF pedig magas, mert a metilkobalamin-dependens transzferáz reakció blokkolt volt. Feltehetően az 5-metil THF akkumulálódott és az egyéb folát származékok csökkentek, mert a folát metil THF formában csapdába esett. Ha a beteg tovább élt volna, az egyéb folát származékok hiánya megaloblasztos anémiához vezetett volna.