

SZÉNHIDRÁT ANYAGCSERE ENZIMHIÁNYOS BETEGSÉGEI

(konzultáció, Buday László)

Irodalmi adatok alapján a szénhidrát anyagcserében szerepet játszó enzimek közül napjainkig már több tucat defektusát leírták, azonban az alábbiakban csak a legfontosabbak kerülnek említésre. Az egyes enzimek hiánya természetesen nemcsak a szénhidrát anyagcserét befolyásolja, hanem pl. a lipid vagy nukleotid anyagcserét is, azonban a konzultáció anyaga kizárólag a szénhidrát anyagcsere rendellenességeit tárgyalja.

I, Monoszacharid anyagcseréhez kapcsolt genetikai betegségek

a, Pentóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

- 1, Essentialis pentosuria

b, Fruktóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

- 1, Essentialis fructosuria
- 2, Fruktóz-intolerancia
- 3, Fruktóz-1,6-biszfoszfátáz-hiány

c, Galaktóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

- 1, Klasszikus galactosemia
- 2, Galaktokináz-hiány
- 3, UDP-4-epimeráz-hiány

d, Glukóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

- 1, Piruvát kináz-hiány
- 2, glukóz-foszfát izomeráz-hiány
- 3, Piruvát dehidrogenáz enzimkomplex-defektus
- 4, Piruvát karboxiláz-hiány
- 5, Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány

II, Diszacharid lebontási zavar

- 1, Congenitális laktóz-intolerancia

III, Glikogéntárolási betegségek (Glycogenosisok)

- I. típus (von Gierke-kór)
- II. típus (Pompe-kór)
- III. típus (Cori- vagy Forbes-kór)
- IV. típus (Andersen-kór)
- V. típus (McArdle-kór)
- VI. típus (Hers-kór)
- VII. típus (Tarui-kór)
- VIII. típus

I, Monoszacharid anyagcseréhez kapcsolt genetikai betegségek

a, Pentóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

1, Essentialis pentosuria

Jóindulatú, klinikai tünetekkel nem járó rendellenesség, melyben 1-4 g L-xilulóz ürül ki minden nap a "beteg" veséjén keresztül. A pentosuriát a NADP-tal működő xilitol dehidrogenáz enzim hiánya okozza, mely a glukuronsav ciklusban az L-xilulóz → xilitol átalakulást katalizálja. Az enzim sérülése miatt felhalmozódik az L-xilulóz, majd a vérbe kerül és a vesén keresztül kiürül.

b, Fruktóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

3, Essentialis fructosuria

Szintén jóindulatú, klinikai tünetekkel nem járó rendellenesség, mely a fruktóz lebontását katalizáló első enzim, a fruktokináz hiányának következménye. Jellemző, hogy a fruktosuriás egyén az elfogyasztott fruktóz 10-20%-át üríti ki a vizelettel.

4, Fruktóz-intolerancia

Oka a máj fruktóz-1-foszfát aldoláz (aldoláz B) működésének defektusa. Az enzimdefektus következtében fruktózfogyasztás után a májsejtekben fruktóz-1-foszfát halmozódik fel. Ezzel párhuzamosan lecsökken az anorganikus foszfát sejten belüli koncentrációja. Foszfát hiányában csökken a terminális oxidációban keletkező ATP mennyisége, ami - többek között - a glukoneogenezis sebességének lassulásához vezet. Foszfát hiányában sérül továbbá a glikogén lebontása glukóz-1-foszfáttá. Ezek eredményeképpen kialakul a betegségre jellemző hipoglikémia. A tünetek a csecsemőben az első fruktózfogyasztás kapcsán jelentkeznek: hányás, remegés, izzadás, s ha idejében nem ismerik fel a hipoglikémiát, tudatzavar és kóma is kialakul. A fruktózbevitel folytatása súlyos májkárosodáshoz vezet hepatomegáliával, ikterusszal, aszciteszképződéssel.

5, Fruktóz-1,6-biszfoszfátáz-hiány

Az enzimzavar következményeként a glukoneogenezis folyamata sérül, nem képződik a fruktóz-1,6-biszfoszfátból glukóz-6-foszfát, s ez éhezési hipoglikémiára vezet. Hányás, alultápláltság ritkább, mint az előző kórképben, de a fertőzések kapcsán gyakran keletkezik laktátacidózis. Szellemi visszamaradás nem alakul ki.

c, Galaktóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

6, Galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz-hiány

A klasszikus galaktoseamia a galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz hiányának következménye. Az autoszomális recesszív módon öröklődő betegségben a testnedvekben galaktóz és galaktóz-1-foszfát szaporodik fel. Az első tünetek a szopáshoz kapcsolódnak. Az anyatej hasmenést, hányást vált ki, erőltetése a csecsemő állapotának romlásához vezet, hepatomegália, sárgaság, súlyos esetben aszcitesz keletkezik. Jellemző elváltozás a katarakta képződés. Ennek oka, hogy a szemlecsébe bejutott galaktóz az aldóz-reduktáz hatására redukálódik és galaktitol képződik. A galaktitol nem tud kijutni a szemlencséből, ami - többek között - ozmotikus hatása miatt a szemlencse duzzadásához, majd katarakta kialakulásához vezet. Időben fel nem ismert esetben szellemi visszamaradottság alakul ki. Laboratóriumi eltérések: galaktoseamia, galaktozuria, proteinuria, aminoaciduria, pozitív májpróbák.

7, Galaktokináz-hiány

Az 1967-ben leírt enzimdefektus a galaktóz-anyagcsere első lépésében okoz zavart. A klinikai tünetek lényegesen enyhébbek, mint az előző kórképben. A legfontosabb elváltozás a katarakta képződés, mely a szemlencsében felhalmozódó és előző betegségnél már említett galaktitolnak a következménye.

8, UDP-4-epimeráz-hiány

Az UDP-4-epimeráz enzim az UDP-galaktóz átalakulást katalizálja UDP-glukózzá. Az enzim hiányával jellemezhető tünetek két formában jelentkezhetnek. Az enyhébb lefolyású esetben az UDP-4-epimeráz kizárólag vörösvértestekben és fehér vérszövetekben hiányzik, ezért generalizált anyagcserezavar nem figyelhető meg. Súlyosabb esetben viszont az enzim más szövetekben is károsodott, így a tünetek a galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz-hiányra hasonlítanak.

d, Glukóz anyagcsere enzimhiányos betegségei

1, Piruvát kináz-hiány

A glikolízis enzimeit közül szinte mindegyiknek leírták már kóros működését, azonban mutációjuk előfordulása meglehetősen ritka. Alábbiakban ezért csak a két leggyakrabban előforduló glikolitikus-enzimhiány kerül tárgyalásra.

A glikolízis leggyakoribb enzimdefektusa a piruvát kináz enzim hiánya, mely elsősorban a vörösvértesteket érinti és élethosszig tartó krónikus hemolitikus anémiát okoz. Megfigyelték, hogy a 2,3-biszfoszfoglicerát koncentrációja megemelkedik, míg az ATP koncentrációja csökken a betegek vörösvértestjeiben.

2, glukóz-foszfát izomeráz-hiány

A második leggyakoribb mutáció a glikolízis enzimeit közül a glukóz-foszfát izomerázt érinti. Bár az enzim hiánya minden sejtben megfigyelhető, enyhébb esetben csak a vörösvértestek érintettek. Itt is krónikus hemolitikus anémia figyelhető meg. Súlyosabb esetben azonban mentális retardáció és izomgyengeség léphet fel.

3, Piruvát dehidrogenáz enzimkomplex-defektus

4, Piruvát karboxiláz-hiány

A piruvát dehidrogenáz enzimkomplex-, illetve a piruvát karboxiláz-hiány súlyos, az étellel gyakorlatilag összeegyeztethetetlen kórképek, melyek egyik legfontosabb klinikai tünete a tejsavas acidózis. A tejsavas acidózis egy későbbi konzultáció anyaga lesz, ezért itt nem kerül részletes tárgyalásra.

2, Glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány

A glukóz-6-foszfát dehidrogenáz egy citoplazmatikus enzim, mely a glukóz direkt oxidációjának első lépését katalizálja. A glukóz direkt oxidációjának egyik fő jelentősége, hogy redukált NADP-t termel, elsősorban bioszintetikus utak számára, ugyanakkor a redukált NADP fontos komponense az oxidatív stressz elleni védekezésnek is. A glukóz-6-foszfát dehidrogenáz-hiány a leggyakoribb ismert enzimdefektus, mely kb. 400 millió embert érint a földön. A betegséget gyógyszer indukálta hemolitikus aneamiának is szokták hívni, ugyanis gyakran pl. maláriával sújtott területeken alakul ki, ahol nagy mennyiségben szedik a betegek a malária elleni gyógyszereket, melyek erősen oxidáló tulajdonságúak (ilyenek még a szulfonamidok és számos lázcsillapító gyógyszer). Vezető tünetei az enzimhiánynak a sárgaság, hemolitikus anémia és a hemoglobinuria. A glukóz-6-foszfát csökkent expressziója elsősorban a vörösvértesteket érinti, ahol a redukált NADP termeléséért - mitokondriumok hiányában - kizárólag a glukóz direkt oxidációja felelős. Vörösvértestekben a NADPH elsősorban az antioxidáns redukált glutation-szint fenntartásához szükséges, mely a glutation reduktáz-peroxidáz rendszer hatékony működéséhez szükséges. Oxidáló sajátosságú gyógyszerek szedése esetén az enzimdefektus miatt nem tud elegendő NADPH keletkezni, így kialakulhat a vörösvértestek károsodása.

II, Diszacharid lebontási zavar

1, Congenitális laktóz-intolerancia

A laktóz-intolerancia tulajdonképpen egy gyűjtőfogalom, melybe számos rendellenesség tartozik. Itt csak az enzimhiánnyal társult un. congenitális laktóz-intolerancia kerül tárgyalásra, mely a laktóz-intolerancia esetek csak kisebb részéért felelős. Ebben az esetben hiányzik a vékonybélből a laktóz enzimatis hidrolízisét végző laktáz. Az enzimdefektus miatt a laktóz a bélben marad és ozmotikus hatása miatt vizet tart vissza, ami miatt hasmenés alakul ki. Az alsóbb bélszakaszokban bakteriális enzimek hatására anaerob metabolizmus történik és gázok keletkeznek, ami kellemetlen tünetek és diszkomfort érzést okoz.

III. Glikogéntárolási betegségek (Glycogenosisok)

1. típus vagy von *Gierke-kór*: a legrégebben ismert glikogénózis, melyről *Cori* 1952-ben állapította meg, hogy a májban végbemenő fokozott glikogénraktározás a glukóz-6-foszfátáz enzim hiányának a következménye. A glukóz-6-foszfátáz enzim hiányában a glikogén nem tud lebomlani és felhalmozódik a májban és a vesében. Klinikailag jellemző a májmegnagyobbodás, mely olyan mértékű, hogy a csecsemő hasát elődomborítja. Étkezések között hipoglikémia alakul ki, emiatt éhségrohamok jellemzik az állapotot. A vérlaktátszint magas, ketózishajlam, hiperlipidémia, hiperurikémia észlelhető. A magas húgysavszint következtében már gyermekkorban köszvény manifesztálódhat.

2. típus vagy *Pompe-betegség*: a lizoszómális 1,4-glukozidáz hiánya miatt alakul ki. Öröklődése, hasonlóan az I. típushoz, autoszómális recesszív. A glikogén valamennyi szervben felhalmozódik, de klinikai tüneteket a szívizom glikogénosisa okoz. Kardiomegália észlelhető, és a kialakuló szívelégtelenség rendszerint kétéves kor előtt halálra vezet. Az enzimhiány izombiopsziával igazolható. Ha az enzim hiánya nem teljes, a betegség enyhébb lefolyású, és a beteg a felnőtt kort is megélheti.

3. típus vagy *Cori- vagy Forbes-kór*: a betegség a glikogén lebontásában résztvevő amilo-1,6-glikozidáz („debranching” enzim) hiányának a következménye. A jelentős májmegnagyobbodással járó állapot tünetei a von *Gierke-kórhoz* hasonlóak. A májban, az izomban és a vörösvértestekben felhalmozódó glikogén szerkezete a normálistól eltérő: a foszforilázzal kezelt glikogénhez hasonló. A későbbi életkorban izomsorvadás alakul ki.

4. típus vagy *Andersen-kór*: az elágazódásokat katalizáló enzim expressziója károsodik a májban. Az így szintetizálódott glikogén kevés elágazást tartalmaz, mennyisége nagy és funkcióját nem képes ellátni. A csecsemőkorban gyorsan progrediáló betegséget májcirrózis jellemzi, korai aszciteszképződéssel.

5. típus vagy *McArdle-kór*: az autoszómális recesszív betegséget az izom glikogénfoszforiláz hiánya okozza. Jellemzi az izomgyengeség, a megerőltető izommunkára való képtelenség. Diagnosztikusan értékelhető tünet, hogy az izommunkát követő normális vérlaktát-emelkedés elmarad. Az izommunka mioglobulinuriát okozhat. Az enzim hiánya izombiopsziával mutatható ki.

6. típus vagy *Hers-féle betegség*: a májban hiányzik a glikogén foszforiláz enzim. A klinikai tünetek enyhék.

7. típus vagy *Tarui-kór*: az izom foszfofruktokináz hiányzik. Tünetei a *McArdle-kórhoz* hasonlóak. Izommunkát követően mioglobulinuria itt is előfordul.

8. típus: a máj foszforiláz-kináz enzimjének defektusa. Mérsékelt hepatomegália, enyhe hipoglikémia jellemzi. X kromoszómához kötötten öröklődő, férfiakon manifesztálódó betegség.

GLIKOGÉN

- poliszacharid - glukóz alegységek
- $\alpha(1-4)$ és $\alpha(1-6)$ kötések
- gyakori elágazódás, 8-12 glukóz molekulánként
- nagy molekulatömeg (kb. 10^4 kDa), ezért oldatának kicsi az ozmotikus nyomása
- májban: 8 - 10 %, izomban: kb. 1 % a mennyisége
- **MÁJBAN:** a glikogén mennyisége a táplálkozástól függő ingadozást mutat
éhezéskor 12-24 óra alatt bomlik le
a máj glikogén a vércukorszint fenntartását szolgálja
- **IZOMBAN:** a glikogén az izomműködéstől függő ingadozást mutat
az izom glikogén lebomlását követően a glikolízisbe lépve energiát szolgáltat

MONOSZACHARID ANYAGCSERÉHEZ KAPCSOLT ENZIMDEFEKTUSOK

