

TYROZYNA – AMINOKWAS WZGLĘDNIE ENDOGENNY – CZY PEŁNI ROLĘ W SCHORZENIACH PSYCHICZNYCH?

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Tyrozyna należy do grupy aminokwasów względnie endogennych, czyli takich, które nasz organizm jest w stanie syntetyzować samodzielnie, pod warunkiem, iż dostarczymy wraz z dietą fenyloalaninę, aminokwas egzogeny, z którego powstaje tyrozyna. Okazuje się, że tyrozyna jest ważnym elementem budulcowym hormonów oraz związków biologicznie czynnych, takich jak tyroksyna, trójiodotyronina, dopamina, noradrenalina oraz adrenalina. Autorka artykułu stara się przedstawić, jak ważny jest ten endogeny aminokwas. Co dzieje się z naszym organizmem w niedoborach tyrozyny lub w zaburzeniach jej metabolizmu oraz czy tyrozyna pełni jakąś rolę w zaburzeniach psychicznych?

Abstract

Tyrosine belongs to a group of relatively endogenous amino acids, those that our body can synthesize on its own. Phenylalanine is necessary for the synthesis of tyrosine. It turns out that tyrosine is an important structural component of hormones and biologically active compounds, such as thyroxine, triiodothyronine, dopamine, noradrenaline and adrenaline. The author of the article tries to show how important this endogenous amino acid is. What happens to our body in tyrosine deficiencies or in disorders associated with tyrosine metabolism and what is the role of tyrosine in mental disorders?

Aminokwasy są to związki chemiczne posiadające w swoim składzie dwie bardzo ważne dla organizmów żywych grupy funkcyjne: grupę aminową (-NH₂) oraz grupę karboksylową (-COOH) [7; 14]. Grupa aminowa posiada charakter zasadowy, ponieważ przy atomie azotu znajdują się dwa wolne elektrony, co zgodnie z zasadą Lewisa (patrz Tabela 1) pozwala jej być donorem elektronów, zaś grupa karboksylowa ma charakter kwasowy, ponieważ jest akceptorem elektronów. Dzięki swojej budowie grupy te mogą uczestniczyć w takich reakcjach jak estryfikacja, acetylacja czy tworzenie soli. Jednak ich najważniejszą cechą jest zdolność do tworzenia wiązania peptydowego, dzięki czemu powstają białka naszego organizmu. Wiązanie peptydowe powstaje na skutek połączenia grupy aminowej (-NH₂) jednego aminokwasu z grupą karboksylową (-COOH) drugiego aminokwasu (Tabela 1) [7; 14]. W przyrodzie istnieje około 300 aminokwasów, jednak tych najważniejszych, ze względu na fakt, iż budują białka naszego organizmu jest jedynie dwadzieścia [7; 14]. Aminokwasy podzielono na *egzogenne* – czyli takie, których nasz organizm nie jest w stanie samodzielnie wyprodukować, musimy więc dostarczać je z dietą;

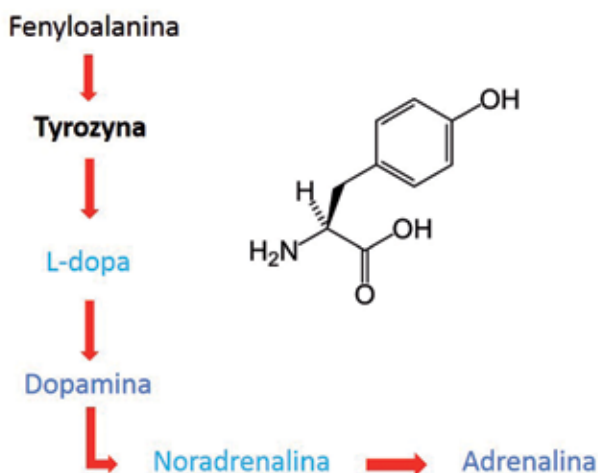
endogenne [7; 12; 14]. Aminokwasem względnie endogennym jest omawiana w artykule Tyrozyna.

Tyrozyna (*gr. Tyrós – ser*) – została odkryta przez niemieckiego chemika Justusa von Liebiga w 1846 roku, który wyizolował ją z kazeiny pochodzącej z sera (stąd nazwa aminokwasu). Tyrozyna jest aminokwasem względnie endogennym, co oznacza, że organizm może ją sam wyprodukować, jednak pod warunkiem, iż dostarczymy mu wraz z pożywieniem fenyloalaninę – aminokwas egzogeny. Tyrozynę od fenyloalaniny odróżnia obecność jednej grupy hydroksylowej (-OH). Tyrozyna pełni bardzo ważną rolę w organizmie, jest prekursorem neurotransmiterów i hormonów (Ryc. 1) [7; 14]. W neuronach dopaminowych mózgu tyrozyna jest przekształcana pod wpływem hydroksylazy tyrozynowej do L-DOPA, z której następnie syntetyzowana jest dopamina. Dopamina kolejno może ulegać przemianom do noradrenaliny i adrenaliny (Ryc. 1). Dopamina, noradrenalina oraz adrenalina (należące do tzw. katecholamin) potrzebne są do prawidłowego funkcjonowania organizmu w celu zachowania homeostazy. Niezwykle potrzebne są w momentach stresogennych oraz w sytuacjach narażenia na niebezpieczeństwo. Jak wiadomo długo-

trwały silny stres może doprowadzić do depresji oraz wycieńczenia organizmu. Zmęczenie jest jednym z objawów zaburzeń pracy tarczycy, której metabolizm jest również zależny od tyrozyny, gdyż jest ona prekursorem hormonów tarczycowych [7; 14]. Tyrozyna jako aminokwas endogenny posiada szeroki wachlarz wpływów, między innymi jest również prekursorem melaniny [9], ważnego pigmentu; jak również jest bardzo ważnym elementem budulcowym służącym do produkcji koenzymu Q10 (ubichinonu), przenoszącego elektrony w łańcuchu oddechowym. Ze względu na właściwości koenzymu Q10 stosowany

jest on jako suplement diety [7; 14].

Co prawda tyrozyna, jako aminokwas względnie endogenny, produkowana jest przez nasz organizm; jednak w momentach wzmożonego zapotrzebowania na tyrozinę, takich jak okresy intensywnej nauki lub w czasie wzmożonego wysiłku fizycznego, można ją dodatkowo dostarczać z pożywieniem odpowiednio komponując dietę. Bogatym źródłem tyrozyny są jaja, mleko, sery, mięso wieprzowe, kurczak, pestki z dyni, rośliny strączkowe, sezam oraz kakao [15]. Ponadto, ponieważ tyrozyna produkowana jest przez nasz organizm z fenyloalaniny, można ją dostarczyć jako substrat do produkcji tyrozyny. Oszacowano, iż ponad 70% fenyloalaniny jest przekształcane w procesie hydroksylacji w komórkach wątrobowych (hepatocytach) w tyrozinę [16]. Źródłami pokarmowymi bogatymi w fenyloalaninę są jaja, mięso, mleko, słonecznik, soczewica, kabanosy, sery, orzechy arachidowe, len oraz migdały [17]. Dorosły człowiek powinien dostarczać wraz z dietą około 33 mg tyrozyny oraz fenyloalaniny na każdy kilogram masy ciała [18], co oznacza, że wystarczy zjeść pierś z kurczaka lub jogurt naturalny i dwa jaja, aby dostarczyć wystarczające ilości tyrozyny [19]. Zwiększając odpowiednio powyższe porcje, zwiększamy ilość dostarczanej tyrozyny w okresach wzmożonego zapotrzebowania. Znajomość produktów bogatych w tyrozinę i fenyloalaninę jest szczególnie istotna dla osób z zaburzeniem metabolizmu fenyloalaniny (tzw. fenyloketonurią). Osoby z zaburzeniem przemian fe-



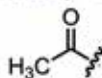
Ryc. 1. Tyrozyna - schemat budowy aminokwasu oraz syntezy katecholamin. Opracowanie własne na podstawie [7; 14]. Schemat budowy tyrozyny – darmowa grafika: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L-tyrosine-skeletal.png>

Tabela 1. Zasada Lewisa oraz wybrane reakcje chemiczne, w których uczestniczą aminokwasy. Opracowanie własne na podstawie [7; 14]. Grupa acetylowa – darmowa grafika: https://pl.wikipedia.org/wiki/Grupa_acetylowa#/media/Plik:Acetyl_group.svg

Zasada Lewisa – określa własności kwasowo-zasadowe związków chemicznych na podstawie ich zdolności oddawania elektronów (donor), oraz przyjmowania elektronów (akceptor). Zgodnie z tą zasadą donor jest zasada, zaś akceptor kwasem.

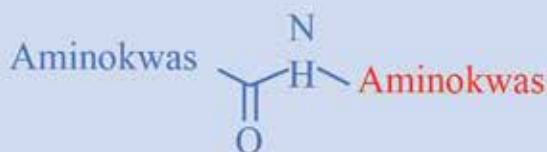
Reakcja estryfikacji – reakcja chemiczna zachodząca pomiędzy kwasami i związkami posiadającymi grupę hydroksylową ($-OH$) do których zalicza się alkohole. W wyniku tej reakcji powstają estry.

Reakcja acetylacji (acetylowanie) – reakcja chemiczna polegająca na podstawieniu atomu wodoru $-H$ w cząsteczce związku grupą acetylową:



Tworzenie soli – sole są to związki chemiczne powstające na skutek reakcji kwasu z zasadą, w trakcie której labilne atomy wodoru zostają zastąpione innymi atomami lub grupami funkcyjnymi, posiadającymi ładunek dodatni.

Wiązanie peptydowe – powstaje pomiędzy grupą $-NH_2$ jednego aminokwasu, oraz grupą $-COOH$ drugiego aminokwasu:



nyloalaniny muszą unikać produktów bogatych w ten aminokwas. Fenylketonuria zostanie przedstawiona szerzej w kolejnym rozdziale, omawiającym zaburzenia metaboliczne tyrozyny.

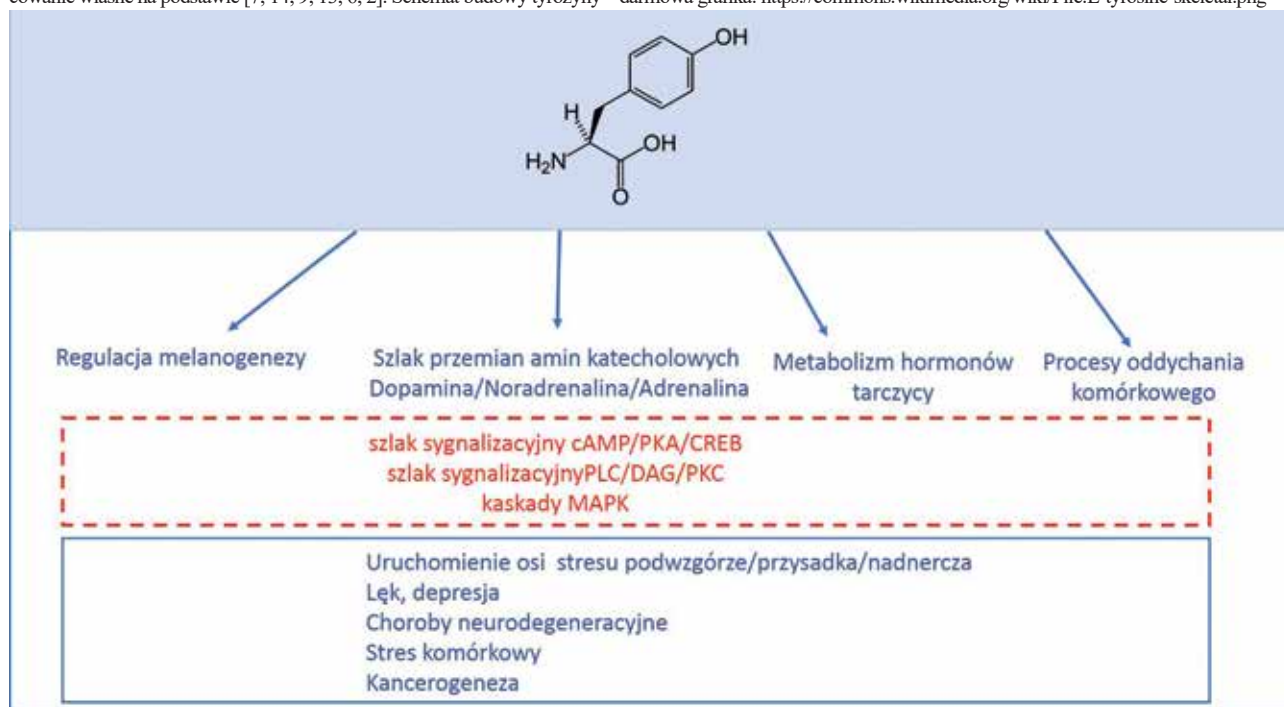
Zaburzenia metabolizmu tyrozyny oraz schorzenia powiązane

Jednym z podstawowych zaburzeń metabolizmu tyrozyny jest tyrozinemia. Tyrozinemia jest schorzeniem, w którym występuje nadmiar tyrozyny i jej metabolitów pośrednich we krwi chorego. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest choroba genetyczna spowodowana mutacją recesywną autosomalną. Oznacza to, iż choroba ta ujawnia się w układzie homozygotycznym, gdy spotkają się dwa nieprawidłowe geny, z których jeden pochodzi od ojca, zaś drugi od matki – autosomalne, czyli nie związane z płcią. Do zaburzeń powodujących gromadzenie nadmiaru tyrozyny

Tyrozinemia typu I, zwana wątrobowo-nerkową [20], wywołana jest przez niedobór hydroksylazy fumaryloacetoctanowej (FAH), do którego dochodzi na skutek mutacji genu FAH, zlokalizowanego na chromosomie 15. Niedobór tego enzymu powoduje gromadzenie się związków toksycznych dla wątroby i nerek, a więc fumarylo- i maleilo-acetoctanu [21]. Zaburzenie to prowadzi do lawinowego zaburzenia kolejnych przemian na szlaku FAH i powstawania kolejnych toksycznych metabolitów [21]. Tyrozinemia typu I manifestuje bardzo poważne objawy chorobowe, poczynając od uszkodzenia wątroby i nerek, a kończąc na zaburzeniach neurologicznych [13]. Leczenie tyrozinemii typu I polega na podawaniu nityzynomu, inhibitora dioksygenazy 4-hydroksyfenylopirogonianu [21; 14].

Tyrozinemia typu II, zwana oczno-skórną [20] lub zespołem Richnera-Hanharta [14], wywołana jest niedoborem aminotransferazy tyrozyno-

Tabela 2. Wybrane ścieżki sygnałowe i szlaki przemian, w których uczestniczy tyrozyna. Tyrozyna jako składnik budulcowy białek uczestniczy w procesie regulacji melanogenezy na obszarze skóry, w szlaku przemian amin katecholowych układu nerwowego, jak również w metabolizmie hormonów tarczycy czy procesach oddychania komórkowego. W czerwonej ramce: receptory stymulowane aminami katecholowymi aktywują ścieżki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej (CREB- jeden z czynników transkrypcyjnych aktywowanych na drodze fosforylacji przez kinazy białkowe PKA; PKC – kinaza białkowa C wpływająca na aktywność białek, aktywowana np. w wyniku zwiększenia stężenia diacylglicerolu (DAG); MAPK – kinazy aktywowane mitogenami, wpływają na ekspresję genów, podziały komórkowe, apoptozę). W zależności od lokalizacji tkankowej upośledzenie wymienionych szlaków może prowadzić do schorzeń przedstawionych na dole ryciny (niebieska ramka). Opracowanie własne na podstawie [7; 14; 9; 13; 6; 2]. Schemat budowy tyrozyny – darmowa grafika: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:L-tyrosine-skeletal.png>



może dochodzić na dwa sposoby, stąd wyróżniono tyrozinemii typu I oraz tyrozinemii typu II. Te dwa schorzenia odróżnia od siebie brak dwóch różnych enzymów na szlaku metabolizmu tyrozyny: hydroksylazy fumaryloacetoctanowej oraz aminotransferazy tyrozynowej, w obu przypadkach prowadzący do takich samych skutków, czyli nadmiaru tyrozyny we krwi chorego.

wej, powstałym na skutek mutacji genu TAT zlokalizowanego na chromosomie 16 [22; 23; 3]. W tyrozinemii typu II dochodzi do gromadzenia się w organizmie nadmiaru tyrozyny (tzw. „kryształów tyrozyny”), co skutkuje powstaniem odpowiedzi zapalnej i zmian „oczno-skórnych”, a kolejno do zaburzeń w obrębie układu nerwowego [23]. Do typowych objawów tyrozinemii typu II należą: ból i zaczerwienienie

oczu, wrażliwość na światło, owrzodzenia rogówki, bolesne zmiany skórne na dłoniach oraz stopach, zaburzenia koordynacji ruchowej oraz w 50% przypadków upośledzenie umysłowe [24]. Obserwowane zaburzenia umysłowe są konsekwencją upośledzonego metabolizmu tyrozyny jako prekursora na szlaku syntezy katecholamin (patrz Ryc. 1).

Podobnie jak nadmiar samej tyrozyny, tak samo nadmiar jej prekursora, fenyloalaniny jest dewastujący dla organizmu, a brak podjętego leczenia prowadzi do gromadzenia się jej w komórkach, a w konsekwencji do uszkodzeń mózgu. Chorobę wynikającą z nadmiaru fenyloalaniny nazwano fenyloketonurią. Podobnie jak tyrozyneemia, fenyloketonuria jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, dziedziczną w sposób recesywnie autosomalny. Fenyloketonuria rozwija się na skutek mutacji genu kodującego enzym hydroksylazę fenyloalaninową (PAH), aktywującą przemianę fenyloalaniny w tyrozynę, zlokalizowanego na chromosomie 12 [14]. We krwi chorego znajdują się zwiększone ilości fenyloalaniny oraz jej metabolitów, przy równoczesnym niedoborze tyrozyny - okazuje się to być szkodliwe dla komórek. Wśród typowych objawów fenyloketonurii należy wymienić zaburzenia neurologiczne z napadami padaczkowymi, zaburzenia motoryki, hipotonię mięśniową [14]. Głównymi objawami klinicznymi u osób nieleczonych jest nadaktywność ruchowa, zaburzony zapis EEG, drgawki oraz zaburzenia procesu uczenia [14]. W skrajnych przypadkach, gdy matka nie jest tylko nosicielem uszkodzonego genu, ale posiada rozwiniętą chorobę, dochodzi do zaburzeń rozwoju dziecka już w okresie płodowym, czego konsekwencją jest mikrocefalia (małogłowie) oraz niska waga urodzeniowa [14]. Ponieważ fenyloalanina uczestniczy w regulacji uwalniania glutaminianu w komórkach przez mechanizm NMDA-zależny [5], zaburzenia jej metabolizmu prowadzą do zmian toksycznych z udziałem glutaminianu [5; 14]. Przytoczono tutaj tylko jeden z mechanizmów uszkodzenia anatomicznego i funkcjonalnego mózgu, jaki może się pojawić z powodu zaburzenia metabolizmu fenyloalaniny.

Pytanie brzmi, czy oprócz chorób powstałych na skutek defektów genetycznych, prowadzących do zaburzeń metabolizmu tyrozyny, zaburzenia na szlaku przemian tego aminokwasu mogą być obecne w innych schorzeniach, takich jak lęk czy depresja, czyli w schorzeniach psychicznych. Wyniki badań są kontrowersyjne. Istnieją dane istotnie wskazujące na zaangażowanie szlaku przemian tyrozyny w depresji, jednak uzyskano także wyniki przeciwstawne. Na przykład są wyniki kanadyjskich naukowców, wskazujące na fakt, iż suplementacja tyroziną pomaga

zwalczać depresję poporodową. Poród jest szokiem dla organizmu, wymagającym zużycia wszystkich rezerw organizmu, a jak już wiemy na podstawie niniejszego artykułu, tyrozyna uczestniczy w procesach metabolicznych związanych ze zmęczeniem organizmu oraz stresem. Kanadyjscy naukowcy zaobserwowali, iż suplementacja diety tyroziną i tryptofanem zaraz po porodzie zmniejszyła ryzyko wystąpienia depresji poporodowej [4]. Kolejne badania, tym razem na szczurach poddanych łagodnemu stresowi wywołującemu objawy podobne do depresji, wykazały, iż suplementacja tyroziną rzeczywiście zapobiega rozwinięciu objawów depresji [1]. Równoległe istnieją dane poddające w wątpliwość skuteczność takiej terapii w depresji.

O ile sama suplementacja tyroziną nie wywołuje efektów leczniczych, to suplementacja stosowana równoległe z lekami przeciwdepresyjnymi osłabia symptomy schorzenia. Okazuje się, iż tyrozyna nie wpływa na zmiany kognitywne obserwowane w depresji [8], poprawia je jednak u osób zdrowych [8]. Wprawdzie tyrozyna, jako prekursor takich neuroprzekaźników jak dopamina, noradrenalina czy adrenalina, jest ważnym składnikiem regulującym wspomniane wyżej procesy, jednak jej niedobór nie jest bezpośrednią przyczyną powstawania depresji. Tym niemniej modulowanie poziomu tyrozyny przez jej suplementację może wywierać pozytywne efekty wspomagające terapię depresji, np. związane z motywacją, za którą odpowiada dopamina. Wydaje się więc, iż tyrozyna podawana w odpowiednim momencie stresu czy przeciążenia psychicznego organizmu może zapobiegać rozwojowi depresji. Chociaż sama w sobie nie leczy rozwiniętego już schorzenia, może jednak poprawiać skuteczność leków przeciwdepresyjnych.

Podsumowanie

Podsumowując, tyrozyna jest jednym z podstawowych i niezbędnych aminokwasów naszego organizmu. Jej odpowiedni poziom jest nieodzowny do funkcjonowania wielu szlaków sygnalizacyjnych, wpływających na prawidłowe funkcjonowanie zarówno układu nerwowego, jak i innych systemów organizmu (Tabela 2). Między innymi wchodzi w skład białka DSCAM, którego cytoplazmatyczny fragment zawiera reszty tyrozynowe. Białko to i jego zaangażowanie w procesach kognitywnych zostało opisane przez autorkę w poprzednich numerach *Wszechświata* w Tomie 118 oraz 120 [10; 11].

Bibliografia

1. Alaski A., Khoudary AC., Abdelwahed W. (2016). The Antidepressant Effect of L-Tyrosine-Loaded Nanoparticles: Behavioral Aspects. *Ann Neurosci.* 23, 89–99.
2. Buczek M., Escudier B., Bartnik E., Szczylik C., Czarnecka A. (2014). Resistance to tyrosine kinase inhibitors in clear cell renal cell carcinoma: From the patient's bed to molecular mechanisms. *Biochim Biophys Acta.* 1845, 31-41.
3. Chinsky JM., Singh R., Ficicioglu C., van Karnebeek CDM., Grompe M., Mitchell G., Waisbren SE., Gucsavas-Calikoglu M., Wasserstein MP., Coakley K., Scott CR. (2017). Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Gen Med.* doi:10.1038/gim.2017.101
4. Dowlatia Y., Ravindrana AV., Segal ZV., Stewart DE., Steiner M., Meyer JH. (2017). Selective dietary supplementation in early postpartum is associated with high resilience against depressed mood. *PNAS* 114, 3509–3514.
5. Glushakov AV., Dennis DM., Morey TE., Sumners C., Cucchiara RF., Seubert CN., Martynyuk AE. (2002). Specific inhibition of N-methyl-D-aspartate receptor function in rat hippocampal neurons by L-phenylalanine at concentrations observed during phenylketonuria. *Mol Psych.* 7, 359-367.
6. Muda M., Worby CA., Simonson-Leff N., Clemens JC., Dixon JE. (2002). Use of double-stranded RNA-mediated interference to determine the substrates of protein tyrosine kinases and phosphatases. *Biochem J.* 366, 73-77.
7. Murray RK., Granner DK., Mayes PA., Rodwell VW. (1994). *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
8. Jongkees BJ., Hommel B., Kühn S., Colzato LS. (2015). Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands: a review. *J Psychiatric Res.* 70, 50-57.
9. Rzepka Z., Buszman E., Beberok A., Wrześniok D. (2016). Od tyrozyny do melaniny: ścieżki sygnalizacyjne i czynniki regulujące melanogenezę. *Postępy Hig Med. Dosw.* 70, 695-708.
10. Stachowicz K. (2017). Białko adhezyjne zespołu Downa (DSCAM). *Wszechświat* 118, 280-286.
11. Stachowicz K. (2019). Adhezja w świecie roślin i zwierząt. *Wszechświat* 120, 79-86.
12. Villee CA. (1990). *Biologia*. Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne. Warszawa 1990.
13. Yan XL., Liu DH., Zhang GL., Hu SQ., Chen YG., Xu T. (2015). S-Nitrosylation of proline-rich tyrosine kinase 2 involves its activation induced by oxygen-glucose deprivation. *Neurosci Lett.* 597, 90-96.

Źródła internetowe

14. <http://wikipedia.org>; <http://en.wikipedia.org>
15. <http://www.udietetykow.pl/gdzie-wystepuje-tyrozyna/>
16. <http://www.czytelniamedyczna.pl/2079,zaburzenia-metabolizmu-powodowane-mutacjami-i-rola-diety-ja-k-terapii-i-fenyloket.html>
17. <http://www.udietetykow.pl/gdzie-wystepuje-feniloalanina/>
18. <https://en.wikipedia.org/wiki/Tyrosine>
19. <https://www.myfooddata.com/articles/high-tyrosine-foods.php#tyrosine-rich-foods>
20. <https://polki.pl/zdrowie/encyklopedia-chorob,tyrozynergemia,225,choroba.html>
21. https://www.orpha.net/data/patho/Pro/pl/TyrozynergemiaTypu1_PL_pl_PRO_ORPHA882.pdf
22. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TAT#conditions>
23. <https://www.mi.com.pl/tyrozynergemia-cz-2/>
24. <https://www.testnova.pl/czym-jest-test-nova/opis-badanych-chorob/tyrozynergemia-typu-ii/>