

ΚΑΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΑΝΘΡΑΚΙΚΟΥ ΣΚΕΛΕΤΟΥ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ

29

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μετά την απαμίνωση των αμινοξέων ακολουθεί ο καταβολισμός του ανθρακικού τους σκελετού, που στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αρκετά πολύπλοκος και απαιτεί πολλά ένζυμα. Οι καταβολικές αυτές εξεργασίες συγκλίνουν σε ορισμένους τελικούς δρόμους, που οδηγούν ανάλογα με το αμινοξύ σε: **α) πυρουβικό, β) ακετύλο-CoA, γ) ακετοακετύλο-CoA, δ) ένωση του κιτρικού κύκλου** (Σχήμα 29.1).

Το μεγαλύτερο μέρος αυτού του καταβολισμού των αμινοξέων γίνεται στο ήπαρ. Είναι φανερό από το Σχήμα 29.1 ότι οι ανθρακικοί σκελετοί των διάφορων αμινοξέων μπορούν τελικά να οξειδωθούν μέσω του κιτρικού κύκλου και της αναπνευστικής αλυσού σε CO₂ και H₂O με σύγχρονη απόληψη ATP. Στις περιπτώσεις που ο καταβολισμός ενός αμινοξέος οδηγεί στο πυρουβικό ή σε ενώσεις του κιτρικού κύκλου, ο ανθρακικός του σκελετός μπορεί να χρησιμοποιήσει ως **γλυκονογενετικό υλικό** (Σχήμα 29.1). Τα αμινοξέα αυτά ονομάζονται **γλυκογόνα** (Πίνακας 29.1) και μπορούν ακόμη να χρησιμοποιηθούν στη **βιοσύνθεση λιπαρών οξέων**, όταν υπάρχει περίσσεια γλυκόζης στο ήπαρ.

Αμινοξέα που οδηγούν σε ακετύλο-CoA ή ακετοακετύλο-CoA είναι **κετογόνα**, επειδή οι ενώσεις αυτές μπορούν να παράγουν κετονοσώματα. Ο καταβολισμός αυτός γίνεται στο ήπαρ και η παραγωγή κετονοσωμάτων από λιπαρά οξέα είναι εξαιρετικά αυξημένη στον

εκτός ελέγχου σακχαρώδη διαβήτη. Μερικά αμινοξέα, όπως η ισολευκίνη, η φαινυλαλανίνη, η τυροσίνη και η τρυπτοφάνη, διασπώνται κατά το μεταβολισμό και το ένα μέρος του μορίου τους οδηγεί σε γλυκονογενετικό υλικό, ενώ το άλλο σε κετογενετικό υλικό. Τα αμινοξέα αυτά τα χαρακτηρίζουμε ως **γλυκογενετικά και κετογενετικά** (Πίνακας 29.1).

Γενετικές ανωμαλίες του μεταβολισμού των αμινοξέων. Τα ένζυμα του καταβολισμού των αμινοξέων είναι πολυάριθμα και γι' αυτό οι γενετικές τους ανωμαλίες και τα νοσήματα που προκαλούν είναι πολλά. Εμφανίζονται κατά κανόνα στην νεογνική και παιδική ηλικία και τα περισσότερα προκαλούν υστέρηση στην σωματική και διανοητική ανάπτυξη. Σήμερα εφαρμόζονται αποτελεσματικές θεραπείες για αρκετά κληρονομικά νοσήματα, έχει όμως μεγάλη σημασία η **έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία**, διότι η καθυστέρηση θεραπείας δημιουργεί καταστάσεις ιδίως από το κεντρικό νευρικό σύστημα, που δεν ανατάσσονται, παρόλο που άλλα συμπτώματα υποχωρούν. Επομένως η ανάγκη **δοκιμασιών ελέγχου (screening test)** νεογνών για γενετικά νοσήματα αμέσως μετά τον τοκετό ή ακόμη και προγεννητικός έλεγχος, όταν υπάρχει λόγος να γίνει, είναι εκ των «ουκ άνευ» για την επιτυχή αντιμετώπιση τουλάχιστον ορισμένων εξ αυτών.

Η θεραπευτική αγωγή εξαρτάται από το νόσημα και σε γενικές γραμμές μπορεί να είναι: α) ειδική διατροφή β) χρήση αναστολέων ενζύμων γ) θεραπεία με υποκατάσταση ενζύμου δ) γονιδιακή θεραπεία ε) θεραπεία

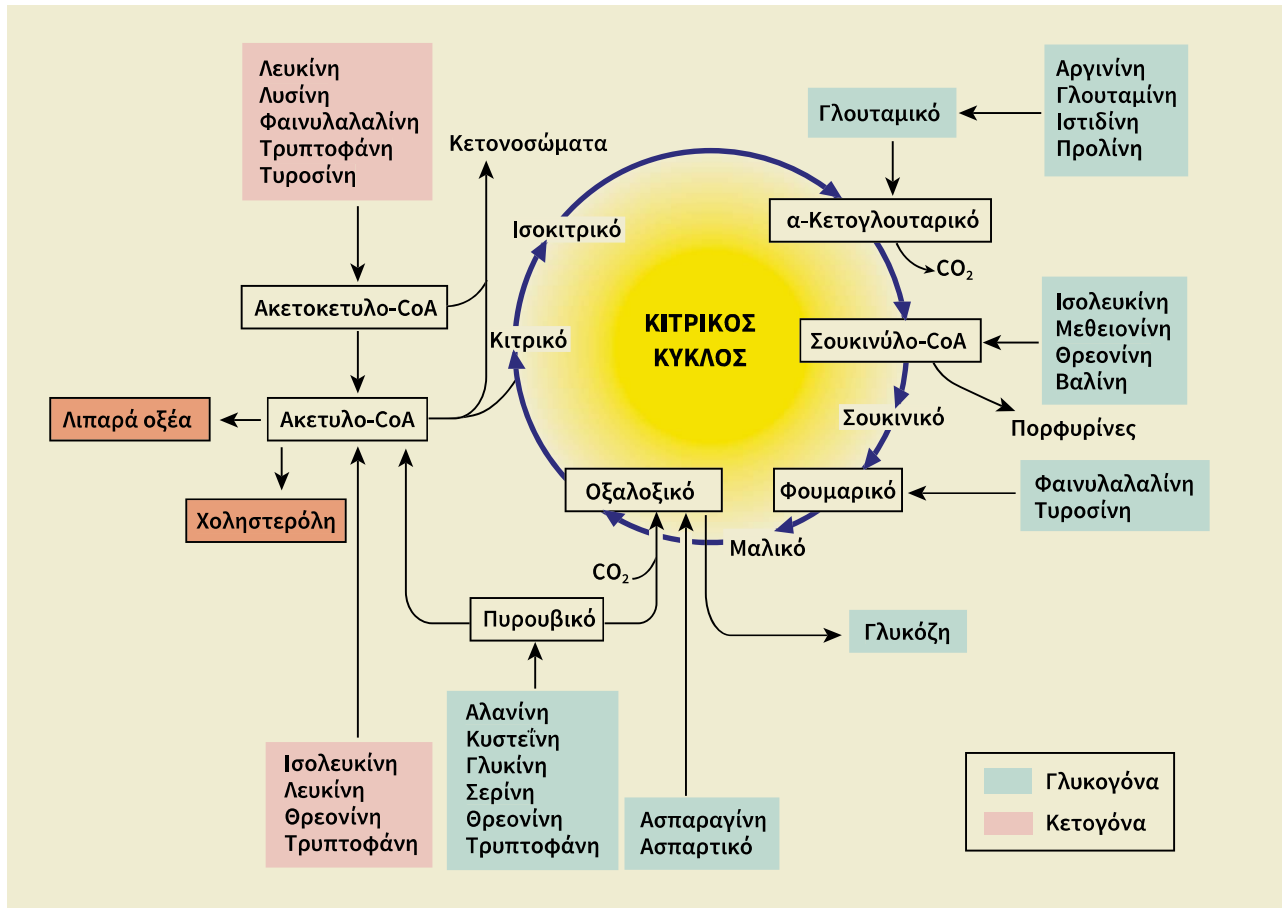
ΠΙΝΑΚΑΣ 29.1: Γλυκογενετικά και κετογενετικά αμινοξέα στα θηλαστικά.

| Γλυκογενετικά | Κετογενετικά | Γλυκογενετικά και κετογενετικά |
|----------------|--------------|--------------------------------|
| Αλανίνη | Λευκίνη | |
| Αργινίνη | Λυσίνη | Ισολευκίνη |
| Ασπαρτικό οξύ | | Τυροσίνη |
| Ασπαραγίνη | | Τρυπτοφάνη |
| Βαλίνη | | Φαινυλαλανίνη |
| Γλουταμικό οξύ | | Θρεονίνη |
| Γλουταμίνη | | |
| Γλυκίνη | | |
| Ιστιδίνη | | |
| Κυστεΐνη | | |
| Μεθειονίνη | | |
| Προλίνη | | |
| Σερίνη | | |

με ολιγονουκλεοτίδια iRNA δηλαδή παρεμβολής (βλ. Κεφάλαια 35, 36) στ) μεταμόσχευση οργάνων και κυρίως ήπατος, διότι στο όργανο αυτό παρατηρείται η υστέρηση του καταβολισμού των περισσότερων αμινοξέων ζ) κάποια άλλη ειδική αγωγή. Σε πολλά νοσήματα δεν υπάρχει ουσιαστική θεραπεία και ο θάνατος επέρχεται νωρίς στην νεογνική ή παιδική ηλικία. Είναι σημαντικό επομένως για τα ζευγάρια που επιθυμούν να τεκνοποιήσουν, εφόσον υπάρχει σχετικό οικογενειακό ιστορικό, να συμβουλευτούν ειδικούς γιατρούς και να ελέγξουν αν είναι φορείς γενετικού νοσήματος

και στην περίπτωση που είναι φορείς να ενημερωθούν για την καλύτερη αντιμετώπιση του προβλήματος.

Στο Κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν αδρά ορισμένα μόνο από τα γενετικά αυτά νοσήματα, ώστε να δοθεί η δυνατότητα να συσχετιστούν ενζυμικές αντιδράσεις με μεταβολική διαταραχή και κλινικά συμπτώματα. Αυτοί που ενδιαφέρονται για περισσότερες γνώσεις, ας ανατρέξουν στο ειδικό τμήμα της βιβλιογραφίας στο τέλος αυτού του βιβλίου, όπου θα βρουν ειδικά βιβλία γενετικών νοσημάτων του μεταβολισμού.



ΣΧΗΜΑ 29.1: Γενικό διάγραμμα μεταβολικής τύχης ανθρακικού σκελετού αμινοξέων. Στο διάγραμμα φαίνονται οι προορισμοί των διαφόρων αμινοξέων:

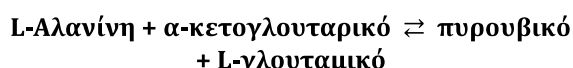
1. Βιοσύνθεση γλυκόζης (γλυκονεογένεση). 2. Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων + χοληστερόλη. 3. Βιοσύνθεση αμινοξέων: αρχ. υλικά = οξαλοξικό, α-κετογλουταρικό. 4. Βιοσύνθεση πορφυρινών. 5. Αμινοξέα → παράγωγα όπως επινεφρίνη, σεροτονίνη κτλ.

ΑΜΙΝΟΞΕΑ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΟΔΗΓΕΙ ΣΤΟ ΠΥΡΟΥΒΙΚΟ

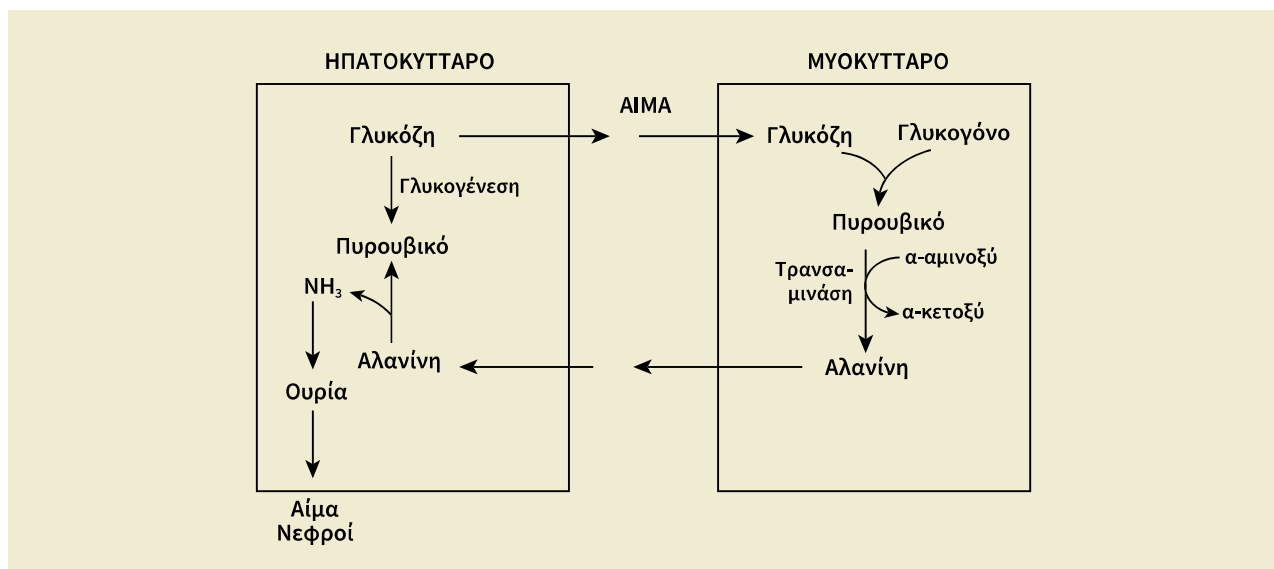
Ο καταβολισμός των αμινοξέων **αλανίνης, σερίνης, γλυκίνης και κυστεΐνης** οδηγεί στο πυρουβικό. Επίσης στον άνθρωπο ένα ποσό ~ 20% της **θρεονίνης**

καταβολίζεται προς πυρουβικό (βλ. σχετικά πιο κάτω) καθώς και ένα τμήμα του μορίου της **τρυποφάνης**. Το πυρουβικό μπορεί να οξειδωθεί στα μιτοχόνδρια σε CO_2 και H_2O ή να χρησιμεύσει στη σύνθεση γλυκόζης και επομένως τα αμινοξέα αυτά είναι αμιγώς γλυκογενετικά.

Αλανίνη. Η αλανίνη δίνει πυρουβικό με τρανσαμίνωση με τη δράση της **γλουταμικής πυρουβικής τρανσαμινάσης**:



Κύκλος γλυκόζης-αλανίνης. Αυτός ο μεταβολικός δρόμος είναι αντίστοιχος του δρόμου γλυκόζη-πυρουβικό, δηλαδή του κύκλου Cori. Γίνεται μετά από μία έντονη μυϊκή εργασία, οπότε μέρος του πυρουβικού που παράγεται διοχετεύεται στον κύκλο Cori (βλ. Κεφάλαιο 20) και μέρος του μετατρέπεται σε αλανίνη με τις μυϊκές τρανσαμινάσες (Σχήμα 29.2):



ΣΧΗΜΑ 29.2: Διαγραμματική παράσταση του κύκλου Γλυκόζη-Αλανίνη.

Η αλανίνη που ελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος προσλαμβάνεται από τα ηπατοκύτταρα και μετατρέπεται με τρανσαμίνωση πάλι σε πυρουβικό. Το πυρουβικό με γλυκονογένεση παράγει γλυκόζη που με την κυκλοφορία μεταφέρεται στους μύς όπου χρησιμοποιείται ως καύσιμη ύλη (Σχήμα 29.2). Αυτός είναι ο κύκλος γλυκόζης-αλανίνης. Η αμινομάδα της αλανίνης στο ήπαρ μπορεί να διοχετευθεί στον κύκλο της ουρίας. Κατ' αυτόν τον τρόπο ο κύκλος γλυκόζης-αλανίνης υπηρετεί δύο σκοπούς: α) **παραγωγή γλυκόζης κυρίως για τους μύς** αλλά και για άλλους ιστούς β) **Μεταφορά αμινομάδων από τους μύς στο ήπαρ.**

Σερίνη. Η σερίνη δίνει επίσης πυρουβικό με απαμίνωση με τη δράση της **δεϋδρατάσης της σερίνης** (Σχήμα 29.3). Υπενθυμίζουμε ακόμη ότι η σερίνη μετέχει στη βιοσύνθεση της σφινγοσίνης.

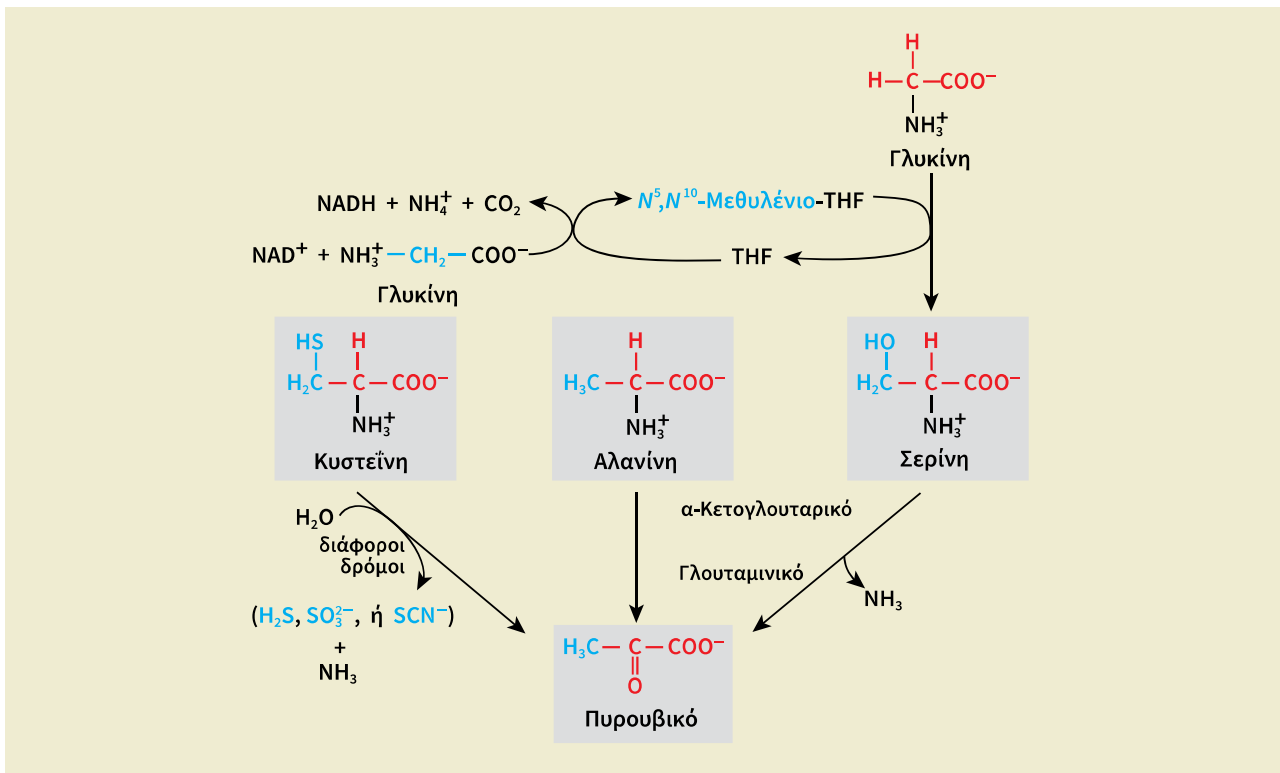
Γλυκίνη. Το αμινοξύ αυτό μεταβολίζεται με τους εξής τρόπους:

1. Προς πυρουβικό μέσω σερίνης (Σχήμα 29.3). Το ένζυμο αυτής της αντίδρασης είναι η **υδροξυμεθυλοτρανσφοράση της σερίνης (SHMT)**, η οποία αναφέρεται διεξοδικά στα Κεφάλαια 28 και 30. Η σερίνη δίνει

πυρουβικό με το ένζυμο **δεϋδρατάση της σερίνης** (Σχήμα 29.3).

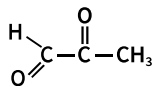
2. Μια σημαντική μεταβολική αντίδραση της γλυκίνης είναι η διάσπασή της με το **ενζυμικό σύμπλεγμα διάσπασης της γλυκίνης** (Σχήμα 29.3).

Το πολυενζυμικό σύμπλεγμα αποτελείται από τέσσερις πρωτεΐνες και τα συνένζυμα THFA, φωσφορική πυριδοξάλη και λιποϊκό οξύ. Γενετική ανεπάρκεια του ενζυμικού συμπλέγματος προκαλεί την **μη κετοτική υπεργλυκαιμία**, μια εξαιρετικά σοβαρή εγκεφαλοπάθεια με διανοητική υστέρηση και αύξηση της γλυκίνης στα υγρά του σώματος, και για την οποία δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία. Στους ασθενείς με μεταλλάξεις, στις οποίες οι ενζυμική ανεπάρκεια είναι σχεδόν πλήρης, ο θάνατος επέρχεται νωρίς στην βρεφική ηλικία. Ενζυμικές ανεπάρκειες με κάποια ενζυμική δραστηριότητα και στις οποίες η διάγνωση έγινε έγκαιρα έχουν κάπως καλύτερη πρόγνωση επιβίωσης. Πάντως και αυτές οι περιπτώσεις παρουσιάζουν τα συμπτώματα της χρόνιας εγκεφαλοπάθειας καθώς και της διανοητικής υστέρησης. Τα συμπτώματα αυτά αποδίδονται στα αυξημένα επίπεδα γλυκίνης, η οποία σημειωτέον είναι ένας **ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής**.



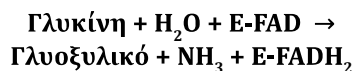
ΣΧΗΜΑ 29.3: Οι μεταβολικοί δρόμοι των αμινοξέων Ala, Cys, Gly και Ser προς πυρουβικό.

στής (βλ. Βιοχημεία νευροδιαβίβασης). Ακόμη η αυξημένη [Gly] οδηγεί με μεταβολικές αντιδράσεις στην **τοξική μεθυλογλυοξάλη**:



Η ένωση αυτή αντιδρά με πρωτεΐνες και DNA με βλαπτικό τρόπο και γι' αυτό είναι τοξική.

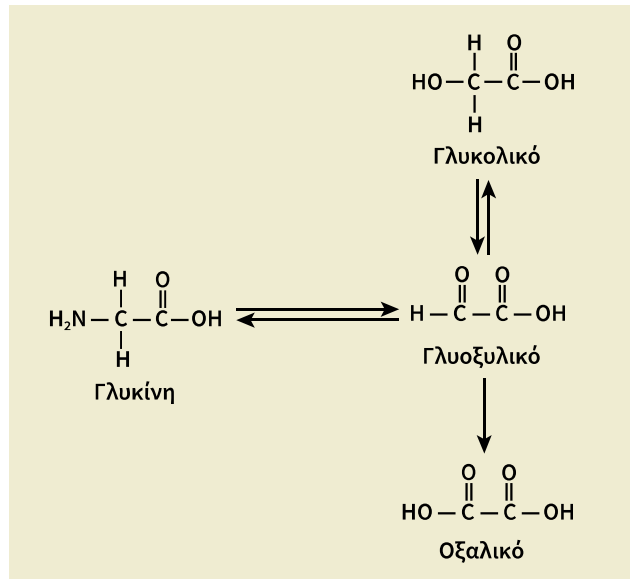
3. Ένας άλλος μεταβολικός δρόμος της γλυκίνης οδηγεί, ύστερα από οξειδωτική απαμίνωση με την οξείδωση των D-αμινοξέων, σε γλυοξυλικό οξύ:



Η οξείδωση των D-αμινοξέων βρίσκεται στους νεφρούς σε σχετικά υψηλά επίπεδα. Στο ένζυμο αποδίδεται η «αποτοξίνωση» από D-αμινοξέα που προέρχονται από πρωτεόλυση μεμβρανών των βακτηριδίων του παχέος εντέρου. D-αμινοξέα παράγονται επίσης από L-αμινοξέα κατά το ψήσιμο κρεάτων λόγω των υψηλών θερμοκρασιών που αναπτύσσονται.

Το γλυοξυλικό οξύ που παράγεται δίνει ύστερα από οξείδωση οξαλικό οξύ, το οποίο αποβάλλεται με τα ούρα (Σχήμα 29.4).

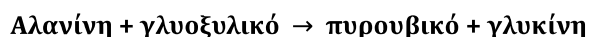
Στην πρωτοπαθή **υπεροξαλουρία τύπου I** (κληρονομικό νόσημα) παρατηρούνται επανειλημμένες υποτροπές νεφρολιθίασης από οξαλικό ασβέστιο καθώς και αυξημένα ποσά γλυοξυλικού και γλυκολικού



ΣΧΗΜΑ 29.4: Καταβολισμός γλυκίνης μέσω γλυοξυλικού.

οξέος στα ούρα. Συνήθως τα προβλήματα αρχίζουν πριν από την ηλικία των πέντε ετών και οδηγούν σε προοδευτική νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο πριν από την ηλικία των είκοσι ετών. Ας σημειωθεί ότι το 75% όλων των ουρολίθων αποτελείται από οξαλικό ασβέστιο. Εναποθέσεις οξαλικού ασβεστίου μπορεί να γίνουν και σε άλλους ιστούς (**οξάλωση**). Το νόσημα οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή οξαλικού από γλυοξυλικό εξαιτίας της γενετικής ανωμαλίας στην **αλα-**

νινο-γλυοξυλική αμινοτρανσφεράση, ένα ένζυμο των **υπεροξυσωματίων του ήπατος που καταλύει** την αντίδραση με συνένζυμο φωσφορική πυριδοξάλη:



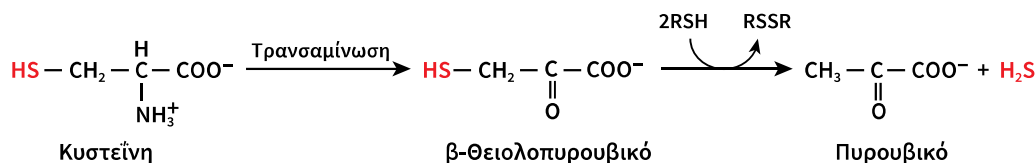
Η γενετική ανεπάρκεια προκαλεί τόσο μεγάλη αύξηση του οξαλικού στο αίμα που δεν διορθώνεται με αιμοδιάλυση.

Η μεταμόσχευση ήπατος, πριν να δημιουργηθούν νεφρικές βλάβες, διορθώνει την ενζυμική ανωμαλία, είναι όμως μία βαριά εγχείρηση και απαιτεί και αγωγή ανοσοκαταστολής, ώστε να αποφευχθεί απόρριψη του μοσχεύματος. Όταν έχει προκληθεί σοβαρή βλάβη των νεφρών, τότε απαιτείται μεταμόσχευση ήπατος και νεφρών και βεβαίως ανοσοκατασταλτική αγωγή. Ελπίδες για μία ήπια και αποτελεσματική αγωγή δημιουργήθηκαν από καινοτόμα θεραπεία με ολιγονουκλεοτίδιο παρεμβολής που αδειοδοτήθηκε στις ΗΠΑ από την υπηρεσία τροφίμων και φαρμάκων FDA τον Ιούνιο του 2020. Το φάρμακο δρα ως **ριβονουκλειικό οξύ**

παρεμβολής (iRNA) στο mRNA του γονιδίου που κωδικοποιεί το ένζυμο οξειδάση των D-αμινοξέων (Κεφάλαιο 35).

Μία επίσης πρόσφατη αγωγή χρησιμοποιεί το βακτηρίδιο *Oxalobacter formigenes* με λήψη καλλιέργειών του από το στόμα. Το βακτηρίδιο στο έντερο χρησιμοποιεί το οξαλικό οπότε παρατηρείται ελάττωσή του στο αίμα και στα ούρα του αρρώστου. Η θεραπεία συνδυάζεται με λήψη άφθονου νερού, διουρητικών και κιτρικού καλίου για αλκαλοποίηση των ούρων, επειδή το οξαλικό ασβέστιο είναι πιο ευδιάλυτο σε αλκαλικό pH.

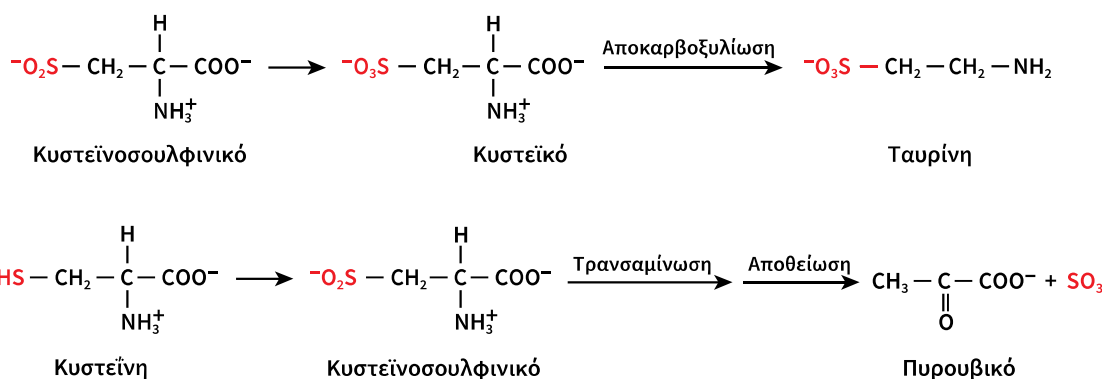
Κυστεΐνη. Η κυστεΐνη μπορεί να υποστεί διάφορες μεταβολικές μετατροπές που οδηγούν τελικά σε πυρουβικό και ανόργανα θειούχα ή θειικά. Η τρυσάμινωση στο ήπαρ με την **κυστεϊνική-γλουταμική αμινοτρανσφεράση** οδηγεί στο β-θειολοπυρουβικό (β-μερκαπτοπυρουβικό οξύ), το οποίο στη συνέχεια με τη **θειολοπυρουβική τρυσουλφουράση** μετατρέπεται σε πυρουβικό και H₂S:



Το H₂S οξειδώνεται πρώτα σε θειώδες και στη συνέχεια σε θειικό με τη δράση του ηπατικού ενζύμου **οξειδάση των θειωδών**.

Η κυστεΐνη ακόμη μπορεί να οξειδωθεί με τη **διοξυγονάση της κυστεΐνης**, σε **κυστεϊνοσουλφονικό οξύ** από το οποίο παράγονται αρκετές θειούχες ενώ-

σεις όπως **κυστεϊκό οξύ** και **ταυρίνη**. Η ταυρίνη χρησιμοποιείται στο ήπαρ σε συζεύξεις με χολικά οξέα που οδηγούν στα **ταυροχολικά οξέα** (βλ. Κεφάλαιο 26). Το κυστεϊνοσουλφονικό οξύ μετατρέπεται ύστερα από τρυσάμινωση και αποθείωση σε **πυρουβικό οξύ και θειώδες**:



Το θειώδες με την οξειδάση των θειωδών οξειδώνεται τελικά σε θειικό.

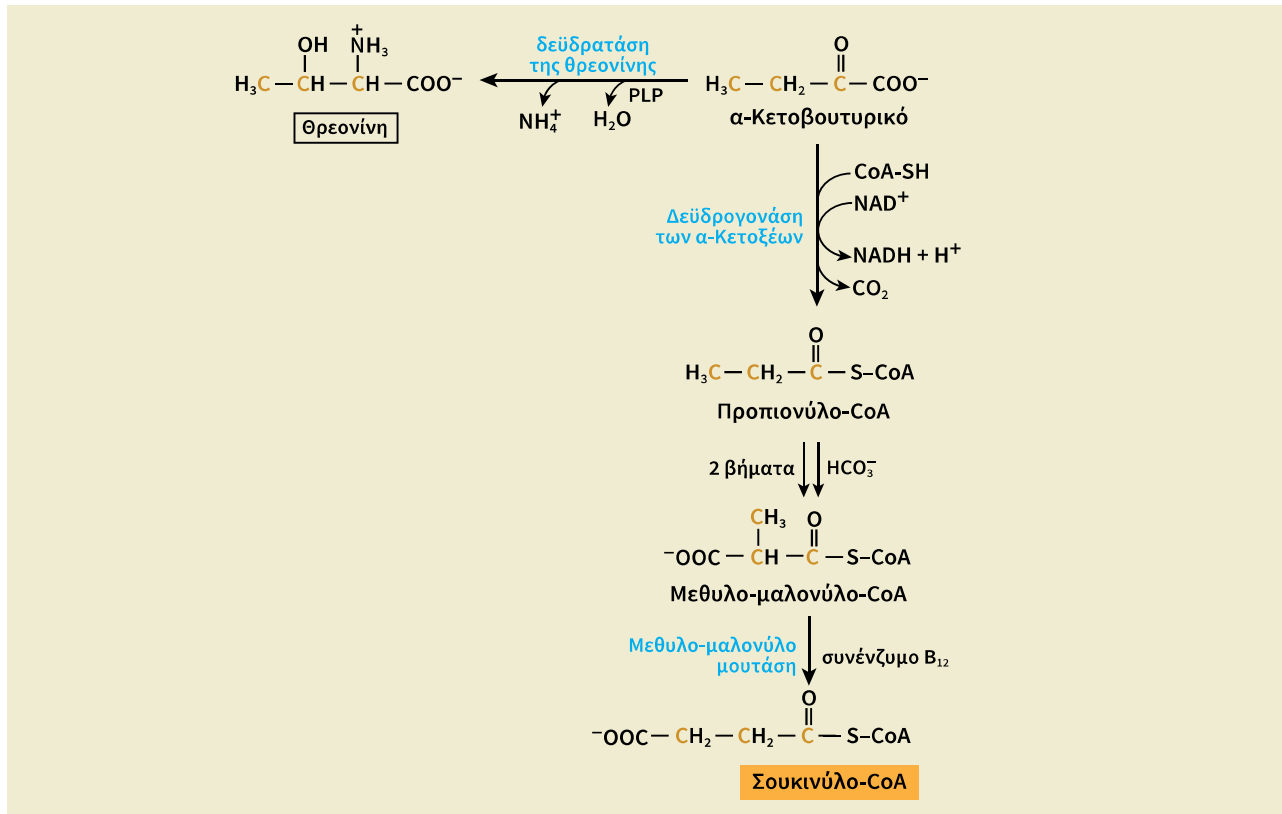
Κληρονομική ανεπάρκεια της οξειδάσης του θειώδους οξέος. Τα άρρωστα νεογνά εμφανίζουν αμέσως μετά τη γέννησή τους **κακή θρέψη, σπασμούς και καθυστέρηση ανάπτυξης**. Αργότερα αν τα παιδιά

αυτά επιβιώσουν, παρουσιάζουν ανωμαλίες κίνησης, υποανάπτυξη και τα περισσότερα παρεκτόπιση φακών του οφθαλμού. Η ανεπάρκεια του ενζύμου οδηγεί σε άθροιση θειωδών αλάτων, επειδή το παραγόμενο από την κυστεΐνη θειώδες οξύ δεν μπορεί να οξειδωθεί σε θειικό οξύ και τα θειώδη είναι βλαβερά για τον εγκέφαλο και ακόμη διαταράσσουν τους -S-S-δεσμούς

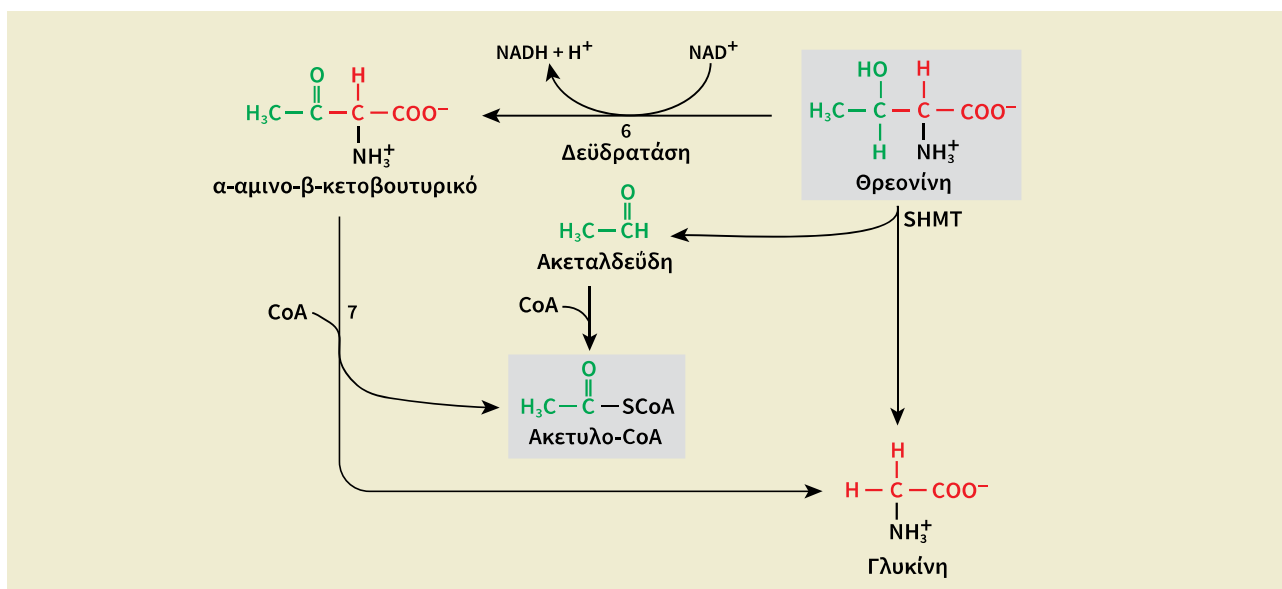
των συνδέσμων των φακών και έτσι προκαλούν την παρεκτόπισή τους.

Θρεονίνη. Η θρεονίνη, όπως φαίνεται και από το Σχήμα, καταβολίζεται προς πυρουβικό, όμως η αντίδραση αυτή στον άνθρωπο αφορά μόνο το 20% περίπου του αμινοξέος αυτού. Το μεγαλύτερο μέρος της θρεονίνης καταβολίζεται προς α-κετοβουτυρικό, το οποίο με τη δράση της **δεϋδρογονάσης των α-κετοξέων** μετατρέπεται σε προπιονυλο-CoA από το οποίο

με μία σειρά τριών αντιδράσεων παράγεται **σουκινυλο-CoA** (Σχήμα 29.5). Επομένως ο καταβολισμός της θρεονίνης παράγει τα γλυκονογενετικά υλικά σουκινυλο-CoA και πυρουβικό. Τέλος, ένα μικρό μέρος του αμινοξέος καταβολίζεται μέσω α-αμινο-β-κετοβουτυρικού σε ακετυλο-CoA με τη δράση της α-αμινο-β-κετοβουτυρικής λυάσης (Σχήμα 29.6). Κατά συνέπεια η θρεονίνη είναι κυρίως γλυκονογενετικό αμινοξύ αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό είναι και κετογενετικό.



ΣΧΗΜΑ 29.5: Κυρίως δρόμος καταβολισμού θρεονίνης.



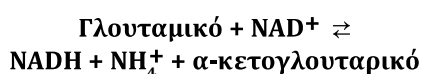
ΣΧΗΜΑ 29.6: Δευτερέων δρόμος καταβολισμού της θρεονίνης.

Τρυπτοφάνη. Η πλάγια ομάδα της τρυπτοφάνης δίνει αλανίνη κατά τον καταβολισμό της (Σχήμα) οπότε το αμινοξύ αυτό είναι γλυκογενετικό και κετογενετικό (βλ. αναλυτικά πιο κάτω).

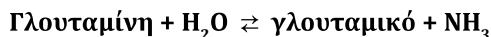
ΑΜΙΝΟΞΕΑ ΤΩΝ ΟΠΟΙΩΝ Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΟΔΗΓΕΙ ΣΤΟ Α-ΚΕΤΟΓΛΟΥΤΑΡΙΚΟ

Το α-κετογλουταρικό οξύ είναι το σημείο εισόδου στον κύκλο του Krebs των αμινοξέων **γλουταμικού, γλουταμίνης, ιστιδίνης, αργινίνης και προλίνης**. Είναι φανερό ότι τα παραπάνω αμινοξέα είναι γλυκογενετικά.

Γλουταμικό και γλουταμίνη. Το γλουταμικό οξύ μετατρέπεται σε α-κετογλουταρικό με τη δράση της γλουταμικής δεϋδρογονάσης (βλ. σελ.):



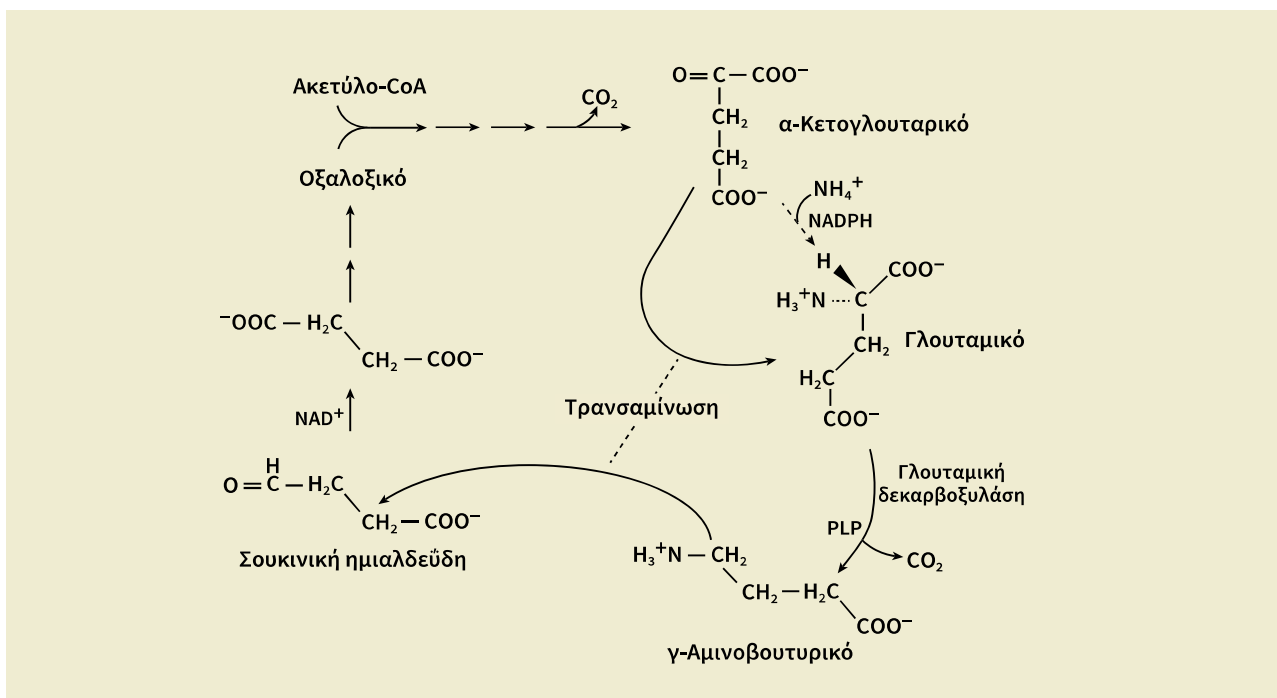
Η γλουταμίνη μετατρέπεται σε γλουταμικό με τη δράση της γλουταμινάσης (βλ. σελ.):



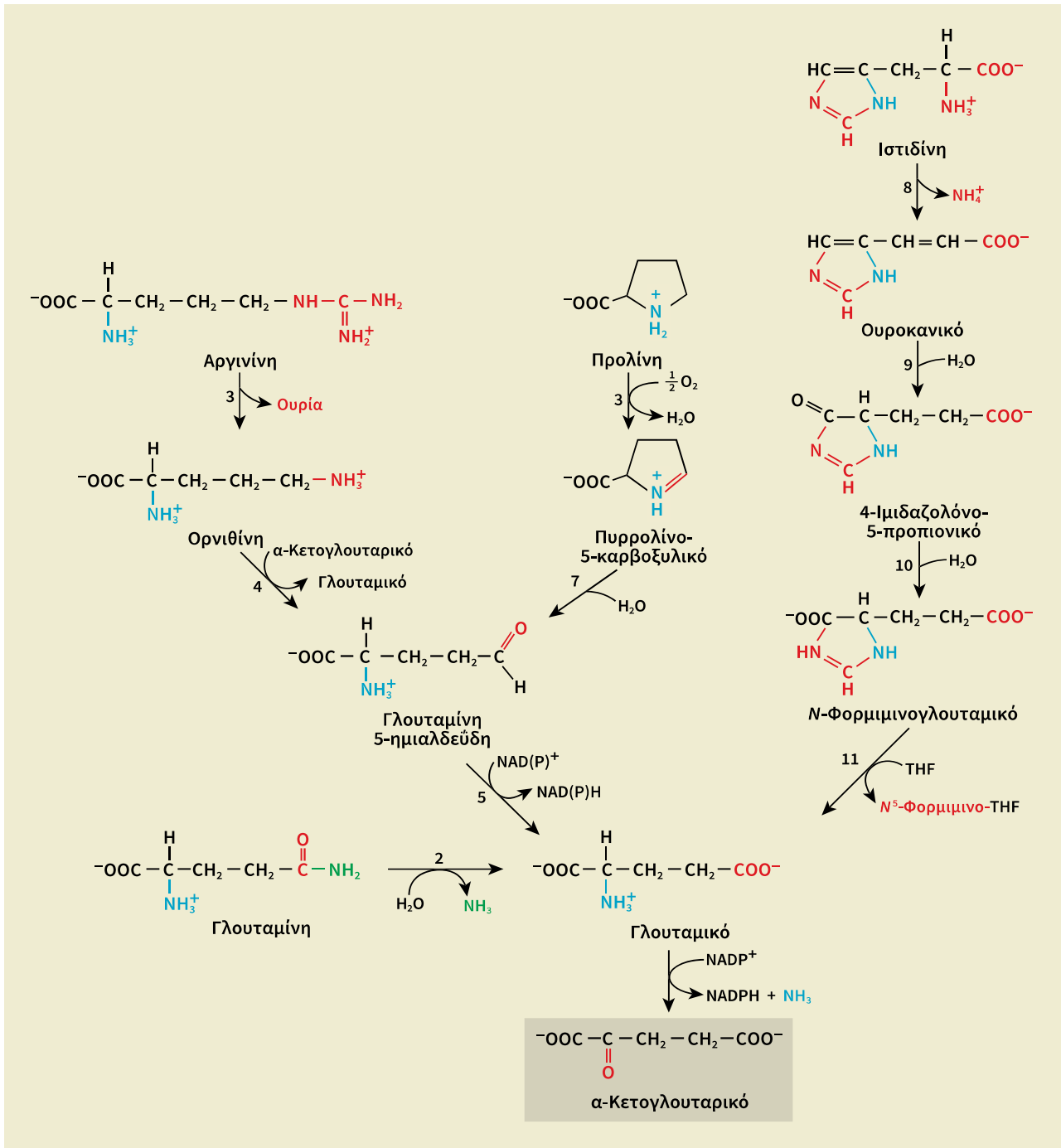
Παρακύκλωμα γ-αμινοβουτυρικού. Ένας εναλλακτικός δρόμος αποδόμησης του γλουταμικού γίνεται κυρίως στον εγκέφαλο και είναι γνωστός ως *παρακύκλωμα του γ-αμινοβουτυρικού (γ-aminobutyrate shunt)*. Όπως φαίνεται από το Σχήμα 29.7, το α-κετογλουταρικό μετατρέπεται σε L-γλουταμικό είτε με ενζυμική

αναγωγική αμίνωση (reductive amination) με NH_4^+ και NADPH είτε με **τρανσαμίνωση** μεταξύ α-κετογλουταρικού και γ-αμινοβουτυρικού. Το L-γλουταμικό στη συνέχεια μετατρέπεται με αποκαρβοξυλίωση σε γ-αμινοβουτυρικό με τη **γλουταμική δεκαρβοξυλάση** η οποία έχει ως συνένζυμο *φωσφορική πυριδοξάλη* (βλ. σελ.). Ύστερα από τρανσαμίνωση με α-κετογλουταρικό το γ-αμινοβουτυρικό δίνει σουκινική ημιαλδεΐδη η οποία οξειδώνεται σε σουκινικό, το οποίο είναι ένωση του κύκλου του Krebs. Το παρακύκλωμα του γ-αμινοβουτυρικού παριστάνει μία ενδιαφέρουσα παραλλαγή του κιτρικού κύκλου, στην οποία το **α-κετογλουταρικό οδηγεί στο σουκινικό μέσω γ-αμινοβουτυρικού**. Γλουταμικό και γ-αμινοβουτυρικό βρίσκονται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο (10 και 0.8 mM αντίστοιχα), ενώ το γ-αμινοβουτυρικό σε άλλους ιστούς βρίσκεται σε μικρά μόνο ποσά. Το γ-αμινοβουτυρικό θεωρείται ως ένας από τους κύριους αναστολείς της νευροδιαβίβασης στον άνθρωπο, ενώ το γλουταμικό έχει βρεθεί ότι είναι μία από τις κύριες διεγερτικές νευροδιαβιβαστικές ουσίες στο κεντρικό νευρικό σύστημα των ασπονδύλων και ίσως είναι επίσης σημαντικός νευροδιαβιβαστής και στον άνθρωπο.

Αργινίνη και προλίνη. Η αργινίνη και η προλίνη μετατρέπονται σε γλουταμικό μέσω της **γ-ημιαλδεΐδης του γλουταμικού οξέος** (Σχήμα 29.7), και επομένως η καταβολική τύχη των δύο αυτών αμινοξέων είναι ίδια με αυτή του γλουταμικού που ήδη έχει περιγραφεί.

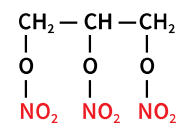


ΣΧΗΜΑ 29.7: Παρακύκλωμα γ-αμινοβουτυρικού (γ-aminobutyrate shunt).



ΣΧΗΜΑ 29.8: Καταβολισμός των αμινοξέων Arg, Glu, Gln, His και Pro προς α-κετογλουταρικό. Ένζυμα 1. γλουταμική δεϋδρογονάση 2. γλουταμινάση 3. αργινάση 4. Ορνιθινο-δ-αμινοτρανσφεράση 5. Δεϋδρογονάση της 5-γλουταμικής ημιαλδεϋδης 6. οξειδάση της προλίνης 7. Αυθόρμητη αντίδραση 8. Λύαση της ιστοιδίνης-αμμωνίας 9. Υδρατάση του ουροκανικού 10. Προπιονάση της ιμιδαζολόνης 11. Γλουταμική φορμιμινοτρανσφεράση.

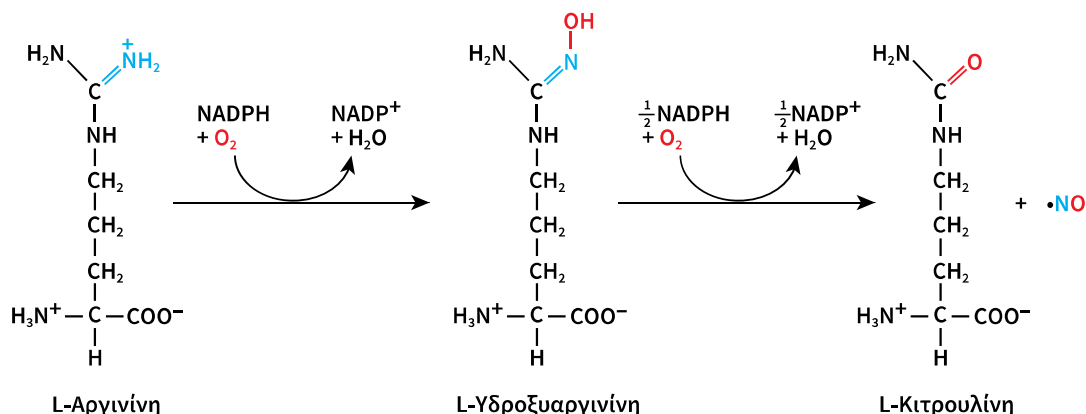
Αργινίνη και οξείδιο του αζώτου. Μελέτες στην αγγειοδιασταλτική δράση της **νιτρογλυκερίνης**, η οποία χορηγείται στην στηθάγχη έδειξαν ότι από τον μεταβολισμό της ένωσης αυτής παράγεται NO αέριο που είναι μία σταθερή ελεύθερη ρίζα με εξαιρετικά μικρό χρόνο ζωής ~ 5 sec και διάχυση περίπου 1 mm από τον τόπο παραγωγής του και στο οποίο οφείλεται η αγγειοδιασταλτική δράση.



Νιτρογλυκερίνη

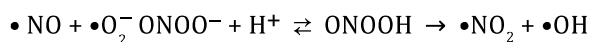
Περαιτέρω έρευνες έδειξαν ότι το NO είναι ένα φυσιολογικό συστατικό που παράγεται με τη δράση των

συνθασών του οξειδίου του αζώτου ή NOS με υπόστρωμα την αργινίνη:



Οι NOS συνθάσες είναι τουλάχιστον οι εξής τρεις:

α) **συνθάση των νευρώνων** η NOS όπου το NO προκαλεί διαστολή των εγκεφαλικών αγγείων β) η iNOS των **λευκών αιμοσφαιρίων** που με φαγοκυττάρωση αντιμετωπίζουν ιούς και βακτηρίδια. Εδώ το NO είναι το φονικό όπλο εξουδετέρωσης των ιών και βακτηριδίων που φαγοκυτταρώθηκαν. Μάλιστα το •NO αντιδρά με υπεροξείδιο του οξυγόνου •O₂⁻ και παράγει υπεροξυνιτρώδες και στη συνέχεια τη ρίζα υδροξυλίου που είναι το φονικό όπλο:



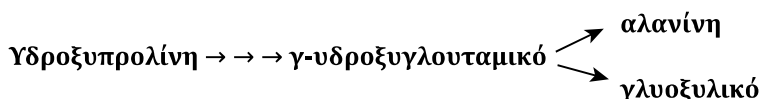
και γ) eNOS ή συνθάση των **ενδοθηλιακών κυττάρων**. Το NO εδώ συνδέεται με την **γουανυλοκυκλάση** του κυτοδιαλύματος των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών των αγγείων και προκαλεί την αγγειοδιαστολή.

Το cGMP (υδρολύεται) εξουδετερώνεται με **φωσφοδιεστεράσες**. Πολλά φάρμακα αναστέλλουν ορισμένες φωσφοδιεστεράσες, οπότε παρατείνουν τη δράση του cGMP γεγονός που βοηθά π.χ. με αγγειοδιαστολή

και χαλάρωση μυϊκών ινών στο άσθμα και στην στηθάγχη. Εδώ στηρίζεται και η διορθωτική δράση της σιλδεναφίλης (Βιάγκρα) στην στυτική δυσλειτουργία (βλ. Κεφάλαιο 18).

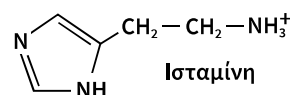
Υπερπρολιναιμία τύπου I. Το κληρονομικό αυτό νόσημα οφείλεται στην ανεπάρκεια της οξειδάσης της προλίνης, η οποία είναι ένζυμο της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Η ανεπάρκεια του ενζύμου προκαλεί αύξηση της προλίνης αίματος, ούρων και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αρκετά παιδιά ανέχονται καλώς την ανεπάρκεια αυτή και η πρόγνωση γενικώς είναι πολύ καλή, χωρίς ιδιαίτερη θεραπευτική αγωγή. Σε ορισμένους όμως αρρώστους η έλλειψη της οξειδάσης συμβάλλει στην εμφάνιση **σχιζοφρένειας** και άλλων **ψυχιατρικών διαταραχών**.

Η **υδροξυπρολίνη**, ένα χαρακτηριστικό αμινοξύ του κολλαγόνου, μεταβολίζεται προς γ-υδροξυγλουταμικό, το οποίο διασπάται σε αλανίνη και γλυοξυλικό:



Ιστιδίνη. Η ιστοδίνη μετατρέπεται σε γλουταμικό μέσω N-φορμιμινο-γλουταμικού οξέος (Σχήμα 29.8). Το γενετικό νόσημα **ιστιδιναιμία**, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1961, οφείλεται σε γενετική ανωμαλία του ενζύμου **ιστιδάση** ή **ιστιδινάση** ή **λυάση ιστοδίνης-αμμωνίας** (Σχήμα 29.8). Η ανεπάρκεια αυτή του ενζύμου προκαλεί αύξηση της ιστοδίνης στο αίμα και απέκκριση ιστοδίνης, μιδαζολοπυρουβικού οξέος και άλλων μιδαζολικών παραγώγων στα ούρα, που προέρχονται από το μιδαζολοπυρουβικό το οποίο παράγεται από την ιστοδίνη με τρανσαμίνωση. Τα περισσότερα παιδιά που έχουν το νόσημα αυτό είναι καθυστερημένα διανοητικά και πάνω από 50% παρουσιάζουν ελάττωμα ή καθυστέρηση στην ανάπτυξη της ομιλίας.

Ισταμίνη. Αποκαρβοξυλίωση της ιστοδίνης με **μία ειδική δεκαρβοξυλάση** οδηγεί στην **ισταμίνη**:



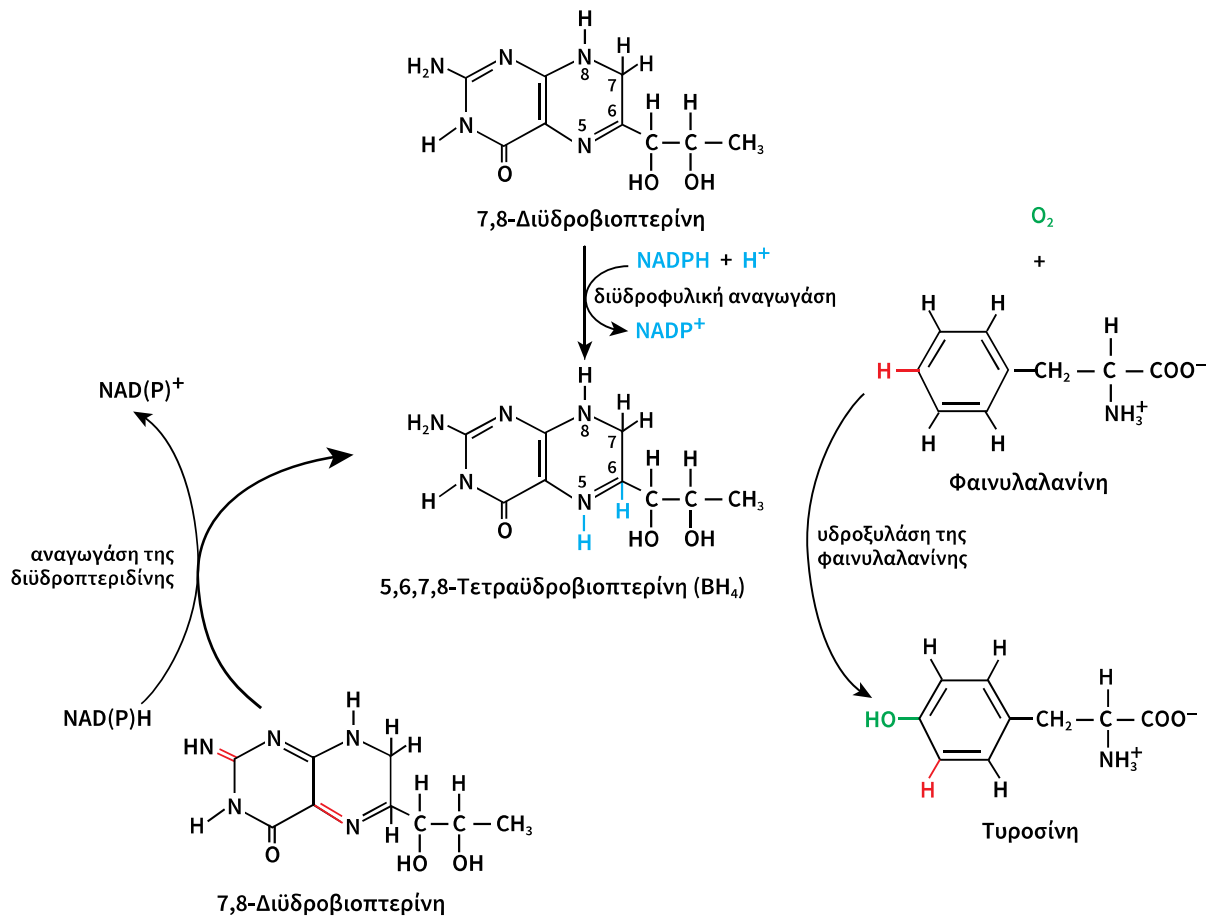
Ο σχηματισμός αυτός της ιστομίνης γίνεται κυρίως στα μαστοκύτταρα άλλα και ιστούς και όργανα όπως πνεύμονες, ήπαρ, μυς και γαστρικό βλεννογόνο. Η ιστομίνη αυτή είναι ενωμένη με άλλες ενώσεις, όπως π.χ. ηπαρίνη, και ελευθερώνεται κατά την **αναφυλαξία** ή σε **διάφορες αλλεργίες** ή ακόμη ύστερα από επίδραση **χημικών ενώσεων και φαρμάκων**. Η ιστομίνη προκαλεί διαστολή των τριχοειδών αγγείων, σύσπαση

νης που είναι απαραίτητη στα κύτταρα που αναπτύσσονται γρήγορα. Φυσικά βλάπτονται και άλλοι ιστοί με χαμηλή περιεκτικότητα σε συνθετάση της ασπαργίνης και αυτό περιορίζει την κλινική χρησιμότητα της ασπαργινάσης.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ

Τα αμινοξέα αυτά έχουν κοινό καταβολικό δρόμο (Σχήμα 29.9) που οδηγεί τελικά σε ακετοξικό και φουμαρικό, ενώ ένα άτομο άνθρακα του σκελετού τους γίνεται CO₂, σε μία αντίδραση αποκαρβοξυλίωσης. Επομένως τα δύο αυτά αμινοξέα είναι **γλυκογενετι-**

κά και κετογενετικά. Ο καταβολικός δρόμος αρχίζει με την υδροξυλίωση της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από την **υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης ή φαινυλαλανινο-4-μονοξυγονάση.** Το ένζυμο αυτό είναι μία οξυγονάση μεικτής λειτουργίας (βλ. Κεφάλαιο 22), η οποία εισάγει ένα άτομο οξυγόνου από μοριακό οξυγόνο στη φαινυλαλανίνη δίνοντας τυροσίνη. Ως ένωση για την αναγωγή του δεύτερου ατόμου οξυγόνου σε νερό χρησιμοποιείται η **τετραϋδροβιοπτερίνη**, η οποία οξειδώνεται σε **διϋδροβιοπτερίνη.** Η διϋδροβιοπτερίνη ανάγεται πάλι σε τετραϋδροβιοπτερίνη με NADPH και τη δράση του ενζύμου **αναγωγάση της διϋδροβιοπτερίνης:**



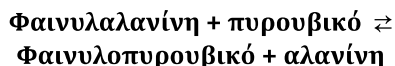
Ακολουθεί στη σειρά των αντιδράσεων η τρανσαμίνωση της τυροσίνης που οδηγεί στο 4-υδροξυφαινυλοπυρροβικό. Το κετοξύ αυτό μετατρέπεται σε **ομογεντισικό οξύ** με τη δράση της **οξειδάσης του υδροξυφαινυλοπυρροβικού ή της διοξυγονάσης του 4-υδροξυφαινυλοπυρροβικού οξέος**, ενός ενζύμου που περιέχει χαλκό. Επίσης η παρουσία της βιταμίνης C είναι απαραίτητη στην αντίδραση αυτή. Στην επόμενη αντίδραση ο αρωματικός δακτύλιος του ομογεντισικού οξέος διασπάται οξειδωτικά προς 4-μαλεϋλακετοξικό. Η αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο **οξειδάση του ομογεντισικού ή 1,2-διοξυγονάση του ομογε-**

ντισικού οξέος, η οποία περιέχει σίδηρο και απαιτεί για να δράσει γλουταθειόνη και βιταμίνη C. Τέλος το 4-μαλεϋλακετοξικό με τη δράση μιας **ισομεράσης** δίνει 4-φουμαρυλακετοξικό, το οποίο υδρολύεται σε φουμαρικό και ακετοξικό με τη δράση της **φουμαρυλακετοξικής υδρολάσης.**

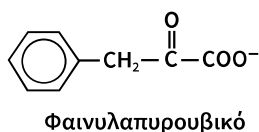
ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΦΑΙΝΥΛΑΛΑΝΙΝΗΣ ΚΑΙ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ

1. Φαινυλοκετονουρία (PKU). Το γενετικό αυτό νόσημα περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Fölling

το 1934 και οφείλεται, όπως βρήκε ο Jervis το 1953, στη γενετική ανωμαλία της 4-μονοξυγονάσης της φαινυλαλανίνης (υδροξυλάσης της φαινυλαλανίνης) του ήπατος. Ως αποτέλεσμα αυξάνει το ποσό της φαινυλαλανίνης στο αίμα και στα ούρα καθώς και το φαινυλοπυρουβικό, το οποίο παράγεται από το μικρότερης φυσιολογικά σημασίας μεταβολικό δρόμο που στην PKU αυξάνεται σημαντικά και παράγεται από την τρανσαμίνωση της φαινυλαλανίνης:



Η διάγνωση του νοσήματος είναι εύκολη και γίνεται με το test του FeCl_3 . Μερικές σταγόνες αντιδραστήριου FeCl_3 στα ούρα προκαλούν λαδοπράσινο χρώμα. Η αντίδραση οφείλεται στο φαινυλοπυρουβικό οξύ, χωρίς όμως να είναι απόλυτα ειδική.



Σε θετική αντίδραση επιβάλλεται η πλήρης βιοχημική διερεύνηση και κυρίως μέτρηση της φαινυλαλανίνης του αίματος, η οποία αυξάνει πολύ στο νόσημα αυτό. Στα ούρα παρατηρούνται και άλλοι μεταβολίτες όπως φαινυλογαλακτικό, ινδολοπυρουβικό, ινδολοξικό και ινδικάνη. Τα παράγωγα της ινδόλης προέρχονται από την τρυπτοφάνη διότι στο νόσημα αυτό παρατηρείται αυξημένη τρανσαμίνωση της τρυπτοφάνης προς ινδολοπυρουβικό οξύ. Το νόσημα εμφανίζεται τις πρώτες εβδομάδες μετά τη γέννηση του παιδιού. Αν περάσει απαρατήρητο, τότε, μετά έξι μήνες περίπου, η καθυστέρηση ανάπτυξης που παρουσιάζει το παιδί είναι έκδηλη. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθούν επιληπτικοί σπασμοί και άλλες νευρολογικές ανωμαλίες όπως μυϊκή υπερτονία, υπερκινησία, τρόμος και αυξημένα αντανεκαστικά. Η συχνότητα της νόσου είναι 1:20.000 γεννήσεις στους πληθυσμούς της Ευρώπης. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς βρίσκονται σε ιδρύματα όπου και αποτελούν το 1% περίπου των διανοητικά καθυστερημένων παιδιών. Τα παιδιά με φαινυλοκετονουρία εκτός του ότι είναι διανοητικά καθυστερημένα ($\text{IQ} \leq 50$) είναι ανήσυχα και φοβισμένα. Η συμπεριφορά τους κυμαίνεται από την αποτραβηγμένη μέχρι την ανήσυχη και ευερέθιστη με εκρήξεις ψυχωτικών επεισοδίων. Ορισμένα παιδιά παίρνουν μία χαρακτηριστική πιθηκοειδή στάση και σε βαρύτερες περιπτώσεις παρατηρείται η «καθιστική στάση του ράφτη» (Schneidersitz) όπως στο κοριτσάκι της Εικόνας 29.10. Η αγωγή της νόσου γίνεται με ειδική διατροφή χαμηλή σε φαινυλαλανίνη, όποτε οι βιοχημικές ανωμαλίες εξαφανίζονται γρήγορα. Πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή για πλήρη αποφυγή αναψυκτικών, κέικ, καραμελών, μαρμελάδων και άλλων γλυκών που χρησιμοποιούν ως γλυκαντικό την **ασπαρτάμη** (μεθυ-



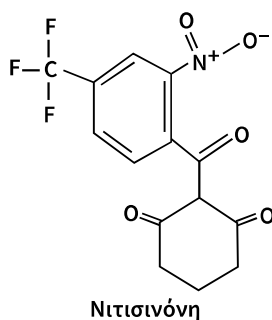
ΕΙΚΟΝΑ 29.10: Χαρακτηριστική «στάση ράπτη» σε φαινυλοκετονουρικό παιδί. Lang K., *Ergebnisse Med. Kinderheilk* 6: 78, 1955.

λεστέρας-L-ασπαρτυλο-L-φαινυλαλανυλο) που περιέχει φαινυλαλανίνη.

Τυροσιναιμία I ή ηπατονεφρική τυροσιναιμία. Οφείλεται στη γενετική ανεπάρκεια του ενζύμου **φουμαρυλακετοξική υδρολάση (φουμαρυλακετοακετάση)**, η οποία προκαλεί αύξηση μαλεϋλακετοξικού και φουμαρυλακετοξικού και των τοξικών παραγώγων τους **σουκινυλακετοξικό** και **σουκινυλακετόνη**. Οι ενώσεις αυτές προκαλούν **ηπατική κυρίως νόσο** που οδηγεί τελικά σε κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή ηπατική ανεπάρκεια. Οι τοξικές ουσίες προκαλούν και **νεφρική δυσλειτουργία** αλλά και νευρολογικές διαταραχές. Έγκαιρη διάγνωση με δοκιμασία ελέγχου (screening test) νεογνών μετά τον τοκετό οδηγεί σε πολύ καλά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Σημειωτέον ότι η **ειδική διατροφή γενετικών νοσημάτων** ακολουθεί συγκεκριμένες προδιαγραφές και πρωτόκολλα που ξεπερνούν το αντικείμενο αυτού του βιβλίου. Αν η θεραπευτική αγωγή δεν ξεκινήσει έγκαιρα αλλά αργότερα, τότε ενώ αρκετά συμπτώματα υποχωρούν η διανοητική καθυστέρηση δεν διορθώνεται.

Η **νιτρισόνη** εφαρμόστηκε επιτυχώς ως θεραπεία μετά το 1991. Προ του έτους αυτού θεραπευτικά εφαρμοζόταν η μεταμόσχευση ήπατος. Σήμερα αυτή περιορίστηκε στις περιπτώσεις εκείνες όπου η βλάβη στο ήπαρ είναι σημαντική ή ακόμη παρατηρείται οξεία ηπατική ανεπάρκεια.



Η θεραπεία γίνεται με **νιτισινόνη** (nitisinone) που είναι αναστολέας του ενζύμου **4-υδροξυφαινυλοπυρουβικής διοξυγονάσης**. Η ένωση αυτή ελαττώνει δραματικά όλους τους μεταβολίτες που παράγονται μετά την αντίδραση που αναστέλλεται (βλ. Σχήμα 29.9) και επομένως και τα τοξικά παράγωγα που αναφέραμε πιο πάνω. Βέβαια παρατηρείται η αναμενόμενη αύξηση της φαινυλαλανίνης και κυρίως τυροσίνης του αίματος, γι' αυτό και η λήψη νιτισινόνης συνδυάζεται με διατροφικό περιορισμό φαινυλαλανίνης και τυροσίνης, ώστε να ρυθμίζεται στο αίμα το επίπεδο από 30-60 μmol/L για την πρώτη και 200-400 μmol/L για τη δεύτερη.

Τυροσιναιμία II ή οφθαλμοδερματική τυροσιναιμία ή σύνδρομο Richer-Hanhart. Οφείλεται στην ανεπάρκεια της **αμινοτρανσφεράσης της Tyr** (Σχήμα 29.9), η οποία προκαλεί αύξηση της τυροσίνης αίματος > 1200 μmol/l και εγκεφαλονωτιαίου υγρού. **Συμπτώματα από τους οφθαλμούς**, όπως φωτοφοβία, δακρύρροια, έντονος καυστικός πόνος καθώς και βλάβες στον κερατοειδή, γλαύκωμα και ανωμαλία όρασης. Τα συμπτώματα οφείλονται στην αύξηση της τυροσίνης, η οποία κρυσταλλώνεται στα επιθηλιακά κύτταρα του κερατοειδούς. Επίσης παρατηρούνται **αλλοιώσεις του δέρματος**, ιδίως στις παλάμες και στα πέλματα. Τέλος περιγράφονται και **νευρολογικές διαταραχές** καθώς και **διανοητική υστέρηση**.

Η θεραπεία γίνεται με διατροφικό περιορισμό τυροσίνης και φαινυλαλανίνης και ρύθμιση της τυροσίνης αίματος στα επίπεδα των 200-500 μmol/l. Μερικές εβδομάδες μετά την έναρξη της ειδικής διατροφής τα οφθαλμικά και δερματολογικά συμπτώματα υποχωρούν. Και εδώ έγκαιρη διάγνωση με δοκιμασία ελέγχου μετά τον τοκετό είναι εξαιρετικά σημαντική.

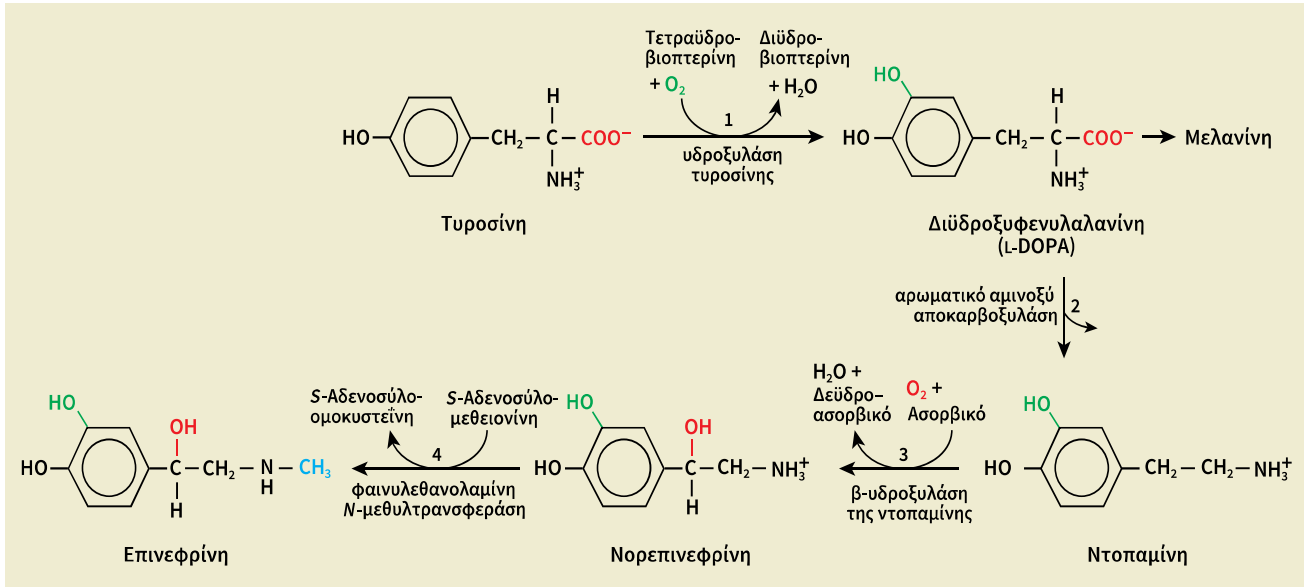
Κληρονομική τυροσιναιμία III. Το νόσημα οφείλεται σε ανεπάρκεια της 4-υδροξυφαινυλοπυρουβικής διοξυγονάσης. Η **τυροσίνη του πλάσματος είναι αυξημένη** και στα ούρα απεκκρίνονται τα 4-υδροξυφαινυλοπυρουβικό, 4-υδροξυφαινυλογαλακτικό και 4-φαινυλοξικό. Νευρολογικά συμπτώματα και διανοητική καθυστέρηση είναι αυτά που κυριαρχούν και η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει **νιτινόνη και διατροφή χαμηλή σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη** και ρύθμιση της τυροσίνης αίματος 200-500 μmol/l.

Η πρόγνωση της νόσου είναι πολύ καλή ιδίως όταν η θεραπευτική αγωγή αρχίσει έγκαιρα, γεγονός που δείχνει πόσο σημαντικές είναι οι δοκιμασίες ελέγχου (screening test) αμέσως μετά τον τοκετό. Αν η αγωγή αυτή αρχίσει πολύ νωρίς, τότε το άρρωστο παιδί δεν εμφανίζει τη διανοητική καθυστέρηση. Σε μεγαλύτερα παιδιά η αγωγή αυτή, ενώ μεταβάλλει τη βιοχημική εικόνα, δεν μπορεί να αντιστρέψει την καθυστέρηση στη διανοητική ανάπτυξη. Γι' αυτό τον λόγο το test για PKU σε νεογνά μετά τη γέννησή τους είναι πραγματικά σωτήριο.

Αλκαπτονουρία. Το νόσημα αυτό οφείλεται σε γενετική ανωμαλία του ενζύμου **1,2-διοξυγονάση του ομογεντισικού οξέος (οξειδάση του ομογεντισικού οξέος)** (Σχήμα 29.9). Ως αποτέλεσμα το ομογεντισικό οξύ δεν μπορεί να καταβολιστεί και προκαλεί μία χαρακτηριστική τριάδα συμπτωμάτων: **ομογεντισική οξεουρία, ωχρονοσία και οστεοαρθρίτιδα**. Ούρα που περιέχουν ομογεντισικό οξύ, όταν παραμένουν, μαυρίζουν, επειδή ο μεταβολίτης αυτός οξειδώνεται και σχηματίζει μαύρα πολυμερή παράγωγα. Ο πολυμερισμός επιταχύνεται σε αλκαλικό περιβάλλον. Επειδή το σύμπτωμα των «μαύρων ούρων» δεν μπορεί να περάσει απαρατήρητο εύκολα, γι' αυτό και το νόσημα αυτό αναγνωρίστηκε πολύ νωρίς. Πάντως σαφή περιγραφή της νόσου έχουμε γύρω στο 1859 από τον Boedeker, που ονόμασε το 1861 την άγνωστη για την εποχή εκείνη ουσία στα ούρα «*αλκαπτόνη*» και το νόσημα *αλκαπτονουρία*. Η «αλκαπτόνη» βρέθηκε το 1891 από τους Wolkow and Baumann ότι είναι το **2,5-διυδροξυφαινυλοξικό οξύ**. Οι ερευνητές αυτοί έδωσαν και την ονομασία στην ουσία αυτήν *ομογεντισικό οξύ* σε αναλογία με το *γεντισικό οξύ* που είναι το *2,5-διυδροξυβενζοϊκό οξύ*. Σταθμό στην ιστορία της βιολογίας και της ιατρικής αποτέλεσαν οι μελέτες του Archibald Garrod στην αλκαπτονουρία. Ο ερευνητής αυτός έγραψε το 1909 το κλασικό βιβλίο «**Inborn errors of metabolism**» (σύμφυτες διαταραχές του μεταβολισμού), στο οποίο με καταπληκτική διορατικότητα συνέλαβε τη σχέση γονιδίων-ενζύμων και χαρακτηριστικά γράφει ότι «η διάσπαση του δακτυλίου του βενζολίου οφείλεται σε ειδικό ένζυμο, το οποίο στην αλκαπτονουρία λείπει».

Η θεραπευτική αγωγή περιλαμβάνει νιτινόνη σε συνδυασμό με ειδική διατροφή περιορισμένη σε φαινυλαλανίνη και τυροσίνη και ρύθμιση του επιπέδου των αμινοξέων αυτών στο αίμα. Η αγωγή έχει πολύ καλά αποτελέσματα όταν εφαρμοστεί εγκαίρως, οπότε και εδώ η δοκιμασία ελέγχου των νεογνών μετά τον τοκετό είναι απολύτως αναγκαία.

Οι **κατεχολαμίνες είναι παράγωγα της τυροσίνης**. Οι ενώσεις αυτές οι οποίες σχετίζονται με την **κατεχόλη** συντίθενται από την τυροσίνη και είναι η **ντοπαμίνη ή επινεφρίνη ή αδρεναλίνη** και η **νορεπινεφρίνη**. Το Σχήμα 29.11 παρουσιάζει την αλληλουχία των αντιδράσεων και τα επιμέρους ένζυμα παραγωγής των διαφόρων κατεχολαμινών. Την δυνατότητα σύν-

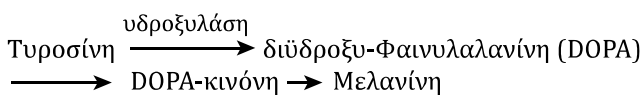


ΣΧΗΜΑ 29.11: Η αλληλουχία των αντιδράσεων σύνθεσης των κατεχολαμινών.

θεσης μιας κατεχολαμίνης έχουν κύτταρα ορισμένων ιστών τα οποία διαθέτουν τα απαιτούμενα ένζυμα. Τα κύτταρα της μυελώδους μοίρας των επινεφριδίων παράγουν κυρίως επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη και τα κύτταρα ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου παράγουν νορεπινεφρίνη ενώ σε άλλες περιοχές του η σύνθεση σταματά στη ντοπαμίνη (νευροδιαβιαστική ουσία). Υποπαραγωγή ντοπαμίνης συνδέεται με τη νευροεκφυλιστική νόσο του Parkinson στην αγωγή της οποίας χρησιμοποιείται η L-Dopa. Τέλος στα μελανοκύτταρα η σύνθεση σταματά στην L-DOPA, η οποία χρησιμοποιείται στη σύνθεση ντοπακινόνης και μελανινών.

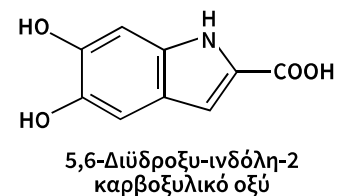
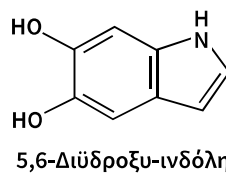
Υπερπαραγωγή της ντοπαμίνης σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να συνδέεται με ψυχολογικές διαταραχές και ενδεχομένως και σχιζοφρένεια.

Μελανίνη. Η τυροσίνη είναι η πρόδρομη ουσία των μελανινών:

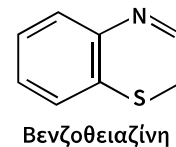
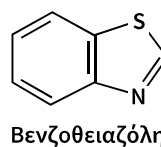


Υπάρχουν δύο τύποι μελανίνης, η **ευμελανίνη** και η **φαιομελανίνη**. Η φαιομελανίνη δίνει ένα κοκκινωπό χρώμα και την βρίσκουμε κυρίως στα χείλια, στις θηλές των μαστών και στα γεννητικά όργανα. Στις άπειρες μεταβολές αναλογίας ευμελανίνης/φαιομελανίνης οφείλονται οι διαφορές στο χρώμα του δέρματος, μαλλιών των διαφόρων ατόμων.

Η **ευμελανίνη** σχηματίζεται με διασταυρούμενους δεσμούς των πολυμερών της 5,6-διϋδροξυ-ινδόλης και της 2-καρβοξυλικής 5,6-διϋδροξυ-ινδόλης:



Η **φαιομελανίνη** σχηματίζεται από δύο μεταβολίτες της τυροσίνης, την βενζοθειαζόλη και την βενζοθειαζίνη μαζί με κυστεΐνη.



Οι μελανίνες μας προστατεύουν από την UV ακτινοβολία. Η γενετική ανεπάρκεια της τυροσινάσης προκαλεί **αλβινισμό** (Εικόνα 29.12). Όταν η ηλικιακή ακτινοβολία ξεπερνά το φράγμα της μελανίνης, τότε μπορεί να προκαλέσει αλλοιώσεις στο δέρμα ακόμη και καρκίνο.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Ο κύριος καταβολικός δρόμος για το αμινοξύ τρυπτοφάνη περιγράφεται στο Σχήμα 29.13. Η πρώτη αντίδραση του δρόμου αυτού είναι η οξειδωτική διάσπαση του ετεροκυκλικού δακτυλίου που οδηγεί σε *N*-φορμυλοκινουρενίνη. Το ένζυμο που καταλύει την αντίδραση αυτή είναι η *τρυπτοφάνο-2,3-διοξυγονάση* ή *τρυπτοφάνοπυρρολάση*, μία διοξυγονάση που περιέχει αίμη και χαλκό. Η υδρόλυση της *N*-φορμυλοκινουρενίνης

