

Αποικοδόμηση Πρωτεϊνών και Ανακύκλωση Αμινοξέων

Μαυρομάτη Γεωργία

Τσιρεπλή Γεωργία

Εισαγωγή στην αποικοδόμηση πρωτεϊνών και ανακύκλωση αμινοξέων

- Αποικοδόμηση και επανασύνθεση λόγω μεταβολικών αλλαγών ή λόγω βλάβης της πρωτεΐνης
- Αδύνατη η αποθήκευση και απέκκριση (όπως λιπαρά οξέα και γλυκόζη) → Χρησιμοποιούνται ως μεταβολικό καύσιμο
- Ανθρακικοί σκελετοί (κύριο μεταβολικό ένζυμο): Μετατροπή σε ενδιάμεσο κύκλου Krebs ή σε ακετυλοCoA/ ακετοακετυλο-CoA/ πυροσταφυλικό οξύ- Σε γλυκόζη, γλυκογόνο και λίπη κατά συνέπεια
- Εκ γενετής σφάλματα αποικοδόμησης πρωτεϊνών και δημιουργία ασθενειών

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.1 Απαραίτητα αμινοξέα στον άνθρωπο

Βαλίνη
Θρεονίνη
Θρυπτοφάνη
Ιστιδίνη
Ισολευκίνη
Λευκίνη
Λυσίνη
Μεθειονίνη
Φαινυλαλανίνη

Αργινίνη

Λευκίνη

Φαινυλαλανίνη

Βαλίνη

Ιστιδίνη

Λυσίνη

Θρεονίνη

**Απαραίτητα αμινοξέα
στο σκύλο**

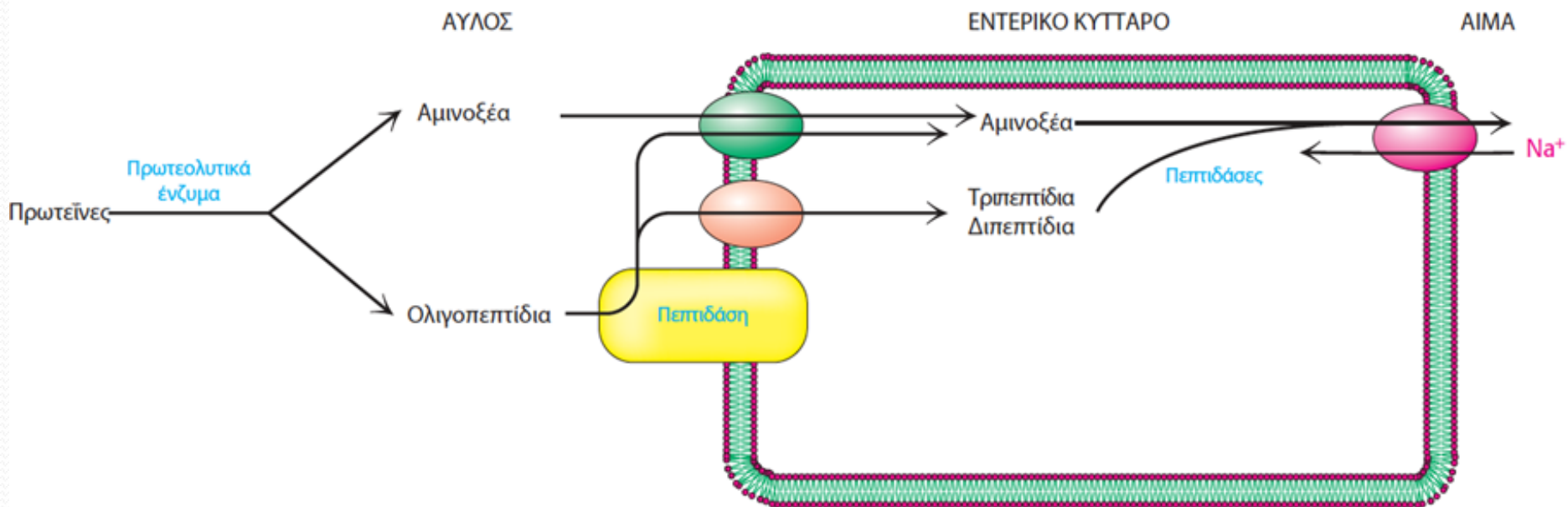
Ισολευκίνη

Μεθειονίνη

Θρυπτοφάνη

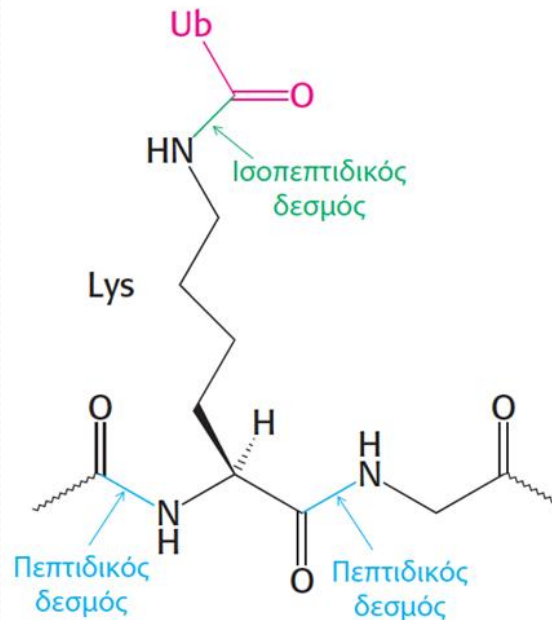
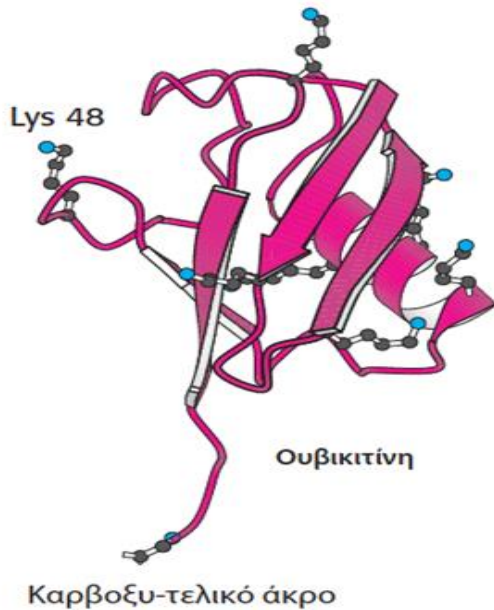
Πέψη Πρωτεϊνών

- Οι πρωτεΐνες αυτές πέπτονται στο στόμαχο σε αμινοξέα ή μικρά πεπτίδια και τυχαία σπειράματα → Αποδιάταξη: ευκολότερη η πρωτεόλυση
- Πεψίνη: Κύριο Πρωτεολυτικό ένζυμο με μέγιστη δραστικότητα pH=2
- Πέψη πρωτεϊνών στο λεπτό έντερο (δωδεκαδάκτυλο) - Εξασφάλιση σταθερής τροφοδοσίας με μεταφορά στο αίμα (Εξωκυττάρια πέψη)
- Αποικοδόμηση στα κύτταρα (λυσοσώματα)- Κυτταρικές πρωτεΐνες (Ενδοκυττάρια πέψη)
- Μεταλλάξεις στους μεταφορείς -> κληρονομικές διαταραχές πχ. Νόσος Hartnup (εξανθήματα, μυϊκή αταξία, καθυστερημένη νοητική ανάπτυξη, διάρροια): πρόβλημα στο μεταφορέα θρυπτοφάνης



Ουβικιτίνη

Σήμα θανάτου- Σημαδεύει πρωτεΐνες για καταστροφή



Τρία Ένζυμα Σύνδεσης Ουβικιτίνης:

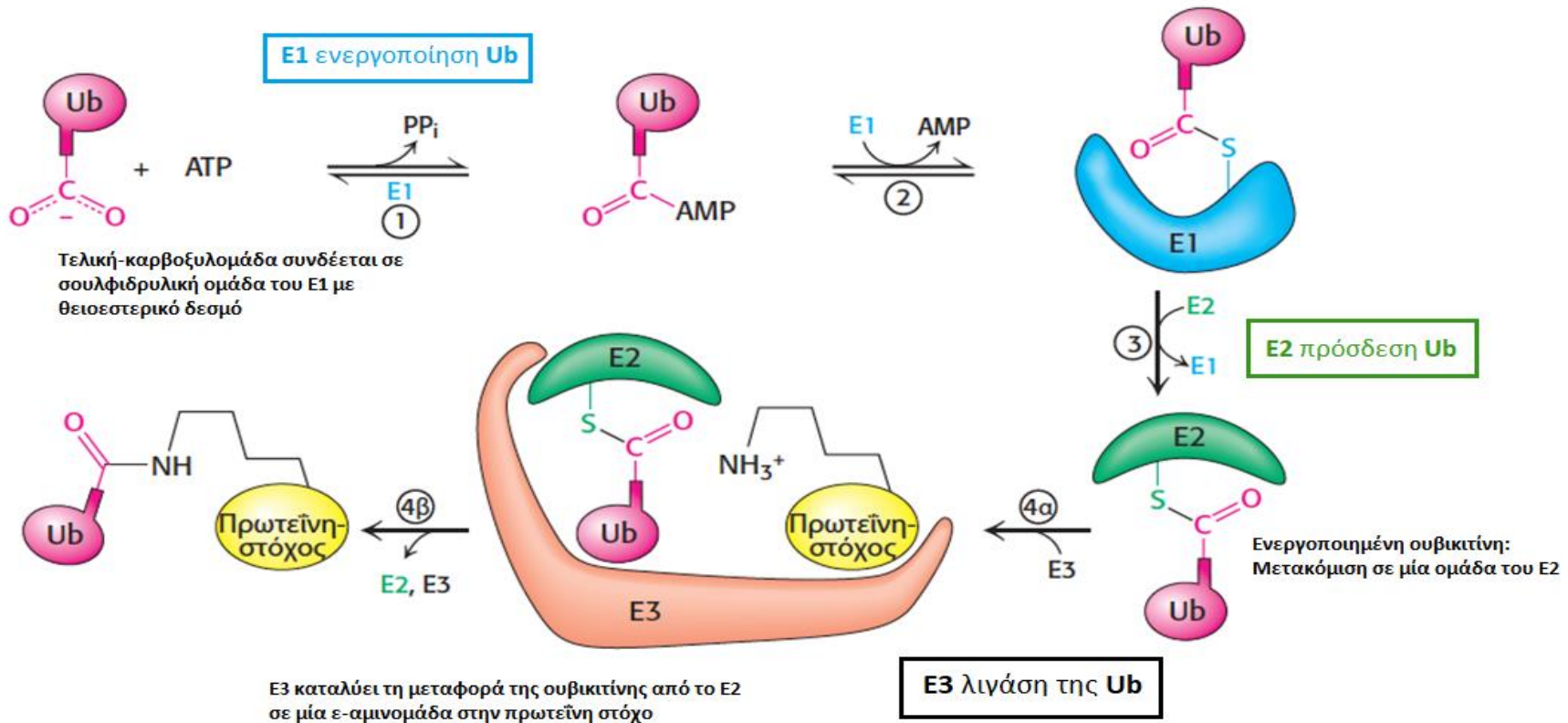
- Ένζυμο ενεργοποίησης ουβικιτίνης ή E1
- Ένζυμο σύζευξης ουβικιτίνης ή E2
- Λιγάση Ουβικιτίνης-Πρωτεΐνης ή E3

Τελικό-καρβοξυλικό άκρο της γλυκίνης της ουβικιτίνης-Σύνδεση με αμινικό άκρο πρωτεΐνης που θα αποικοδομηθεί

Κατάλοιπο λυσίνης 48: κύρια θέση σύνδεσης επιπλέον μορίων ουβικιτίνης

Η ενέργεια για τον σχηματισμού του δεσμού αυτού προέρχεται από την υδρόλυση ATP

Βήματα σύζευξης ουβικιτίνης



- Ουβικιτινιλίωση: αντίδραση επεξεργασίας. Η E3 παραμένει δεσμευμένη με την πρωτεΐνη-στόχο και δημιουργεί μια αλυσίδα μορίων ουβικιτίνης με την σύνδεση μιας αμινομάδας του καταλοίπου λυσίνης 48 του ενός μορίου ουβικιτίνης στην καρβοξυτελική ομάδα του άλλου.
- Αλυσίδα 4 μορίων ουβικιτίνης: Ιδιαίτερα δραστική σηματοδότηση για αποικοδόμηση

Πρωτεΐνη-Στόχος: Ποια είναι?

- Μία ειδική αλληλουχία αμινοξέων, το σήμα αποικοδόμησης (degron), δείχνει ποια πρωτεΐνη πρέπει να αποικοδομηθεί
- Χρόνος ημιζωής πρωτεΐνης: προσδιορίζεται από το αμινο-τελικό κατάλοιπο – N-τελικού κατάλοιπου ή N-τελικού σήματος αποικοδόμηση
- Πρωτεΐνη της ζύμης με μεθειονίνη: χρόνος ημιζωής περίπου 20 ώρες
- Αργινίνη : χρόνος ημιζωής 2 λεπτά.
- Πολύ αποσταθεροποιητικό αμινο-τελικό κατάλοιπο (αργινίνη ή η λευκίνη) ευνοεί την ταχεία ουβικιτινυλίωση.
- Σταθερό κατάλοιπο όπως η μεθειονίνη ή η προλίνη όχι.

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.2 Εξάρτηση του χρόνου ημιζωής των πρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος ζύμης από τη φύση των αμινο-τελικών καταλοίπων τους

Κατάλοιπα υψηλής σταθεροποίησης ($t_{1/2} > 20$ ώρες)

Ala	Cys	Gly	Met
Pro	Ser	Thr	Val

Κατάλοιπα εγγενούς αποσταθεροποίησης ($t_{1/2} = 2$ έως 30 λεπτά)

Arg	His	Ile	Leu
Lys	Phe	Trp	Tyr

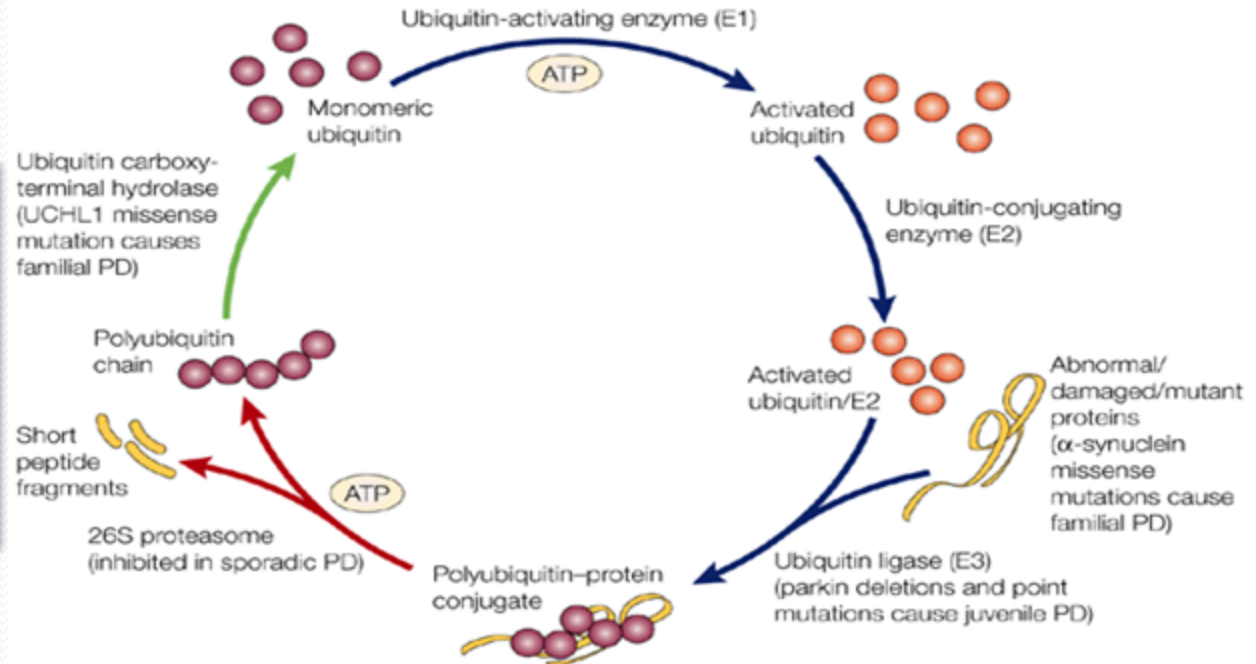
Κατάλοιπα αποσταθεροποίησης μετά από χημική τροποποίηση ($t_{1/2} = 3$ έως 30 λεπτά)

Asn	Asp	Gln	Glu
-----	-----	-----	-----

Πηγή: J. W. Tobias, T. E. Schrader, G. Rocap, and A. Varshavsky. *Science* 254(1991):1374–1377.

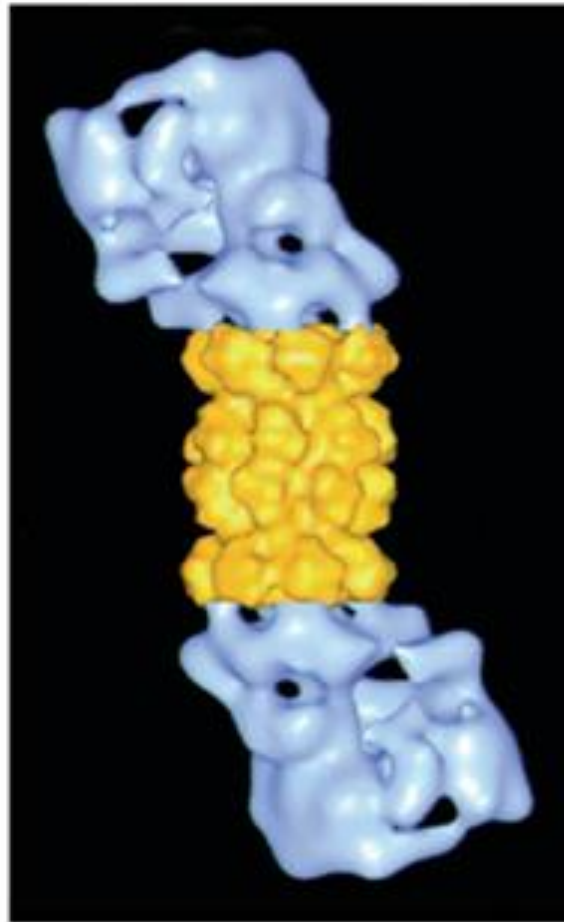
Σημασία E3 και προβλήματα δυσλειτουργίας της

Πρωτεΐνες που δεν καταβολίζονται λόγω ελαττωματικής E3 μπορεί συσσωρευτούν και να προκαλέσουν μία νόσο συσσωμάτωσης πρωτεϊνών όπως νεανική ή πρώιμη εκδήλωση της νόσου Parkinson.



- Σε ένα άλλο μέλος της οικογένειας E3 προκαλεί σύνδρομο Angelman, μια οξεία νευρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από νοητική καθυστέρηση, απουσία ομιλίας, ασυντόνιστη κίνηση και υπερκινητικότητα.
- Η ανεξέλεγκτη ανακύκλωση πρωτεϊνών μπορεί επίσης να δημιουργήσει παθολογικές καταστάσεις όπως ο ιός του θηλώματος του ανθρώπου ο οποίος κωδικεύει μια πρωτεΐνη που ενεργοποιεί ένα ειδικό E3. Αυτό ουβικιτιλιώνει ένα καταστολέα όγκων και επιδιορθωτικές πρωτεΐνες του DNA με αποτέλεσμα να καταστραφούν. Παρατηρείται στο 90% στα καρκινώματα του τραχήλου της μήτρας.

Πρωτεάσωμα και Πέψη Σεσημασμένων Πρωτεϊνών



Ρυθμιστική
μονάδα 19S

Καταλυτικός
πυρήνας 20S

Ρυθμιστική
μονάδα 19S

ΕΙΚΟΝΑ 23.6 Το πρωτεάσωμα 26S. Μια ρυθμιστική μονάδα 19S προσδένεται σε κάθε άκρο της καταλυτικής μονάδας 20S.

Πρωτεάσωμα: Μεγάλο σύμπλοκο πρωτεασών

- Ωθείται από ATP και εξοικονομεί ουβικιτίνη για επόμενη χρήση
- Δύο συστατικά: μια μονάδα 20S(28 υπομονάδες) με καταλυτική δραστηριότητα & μια ρυθμιστική 19S (20 υπομονάδες)

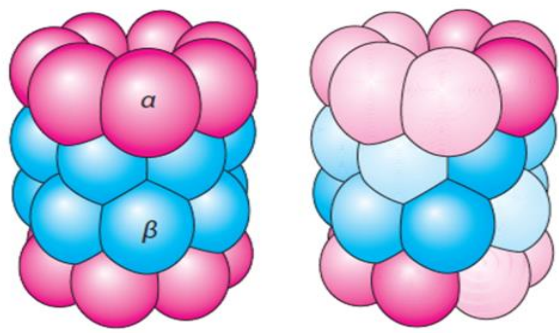
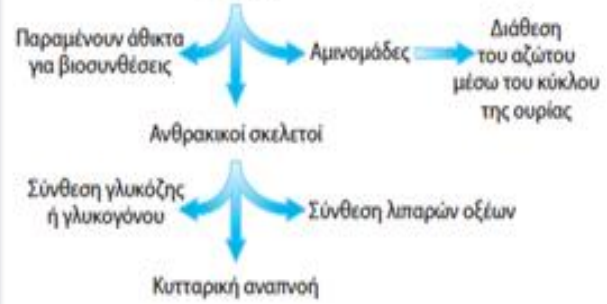
Η υπομονάδα 19S έχει 3 λειτουργίες:

- 1) Συστατικά της είναι υποδοχείς ουβικιτίνης, εξασφαλίζοντας έτσι ότι θα αποικοδομηθούν μόνο ουβικιτινυλιωμένες πρωτεΐνες.
- 2) Μια ισοπεπτιδάση στη μονάδα 19S απομακρύνει άθικτα τα μόρια ουβικιτίνης από τις πρωτεΐνες έτσι ώστε αυτά να μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν.
- 3) Η πρωτεΐνη τελικά αποδιατάσσεται και οδηγείται στον καταλυτικό πυρήνα.

Η υδρόλυση της ATP επιτρέπει στο σύμπλοκο 19S να εκτυλίξει το υπόστρωμα και να επαγάγει αλλαγές στη στερεοδιάταξη του καταλυτικού πυρήνα 20S, έτσι ώστε το υπόστρωμα να μπορεί να περάσει στο κέντρο του συμπλόκου.

ΕΙΚΟΝΑ 23.7 Το πρωτεάσωμα και άλλες πρωτεάσες παράγουν ελεύθερα αμινοξέα. Οι ουβικτινυλιωμένες πρωτεΐνες υποβάλλονται σε επεξεργασία για την παραγωγή πεπτιδίων, από τα οποία ακολούθως απελευθερώνεται η ουβικτίνη και ανακυκλώνεται. Τα πεπτίδια στη συνέχεια πέπτονται περαιτέρω προς απόδοση ελεύθερων αμινοξέων, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις, κυρίως στη σύνθεση πρωτεϊνών. Εναλλακτικά, η αμινομάδα μπορεί να απομακρυνθεί και να μετατραπεί σε ουρία (σελ. 711) και ο ανθρακικός σκελετός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση υδατανθράκων ή λιπών ή να χρησιμοποιηθεί απευθείας ως καύσιμο της κυτταρικής αναπνοής.

Πρωτεολυτικά ενεργά κέντρα (υπομονάδες β) - κέντρο <<βαρελιού>>



ΕΙΚΟΝΑ 23.8 Εξέλιξη του πρωτεασώματος. Το αρχαϊκό πρωτεάσωμα αποτελείται από 14 ταυτόσημες υπομονάδες α και 14 ταυτόσημες υπομονάδες β. Στο ευκαρυωτικό πρωτεάσωμα, ο διπλασιασμός και η εξειδίκευση γονιδίου έχουν οδηγήσει σε 7 διακριτές υπομονάδες του κάθε τύπου. Η συνολική αρχιτεκτονική του πρωτεασώματος είναι συντηρημένη.

Πορεία της ουβικτίνης και πρωτεάσωμα σε όλους τους ευκαρυωτικούς και κάποια ομόλογά τους σε προκαρυωτικούς.

Σε μερικών αρχαίων όμως όλες οι υπομονάδες α (εξωτερικών δακτυλίων) και β (εσωτερικών) είναι ταυτόσημες.

Στο ευκαρυωτικό κάθε υπομονομάδα α ή β είναι μία από επτά διαφορετικές ισομορφές.

Η αποικοδόμηση πρωτεϊνών στη ρύθμιση λειτουργιών του οργανισμού

- Η Ουβικιτίνη συμμετέχει:
- στην αποικοδόμηση πρωτεϊνών
 - στην επιδιόρθωση του DNA, επηρεάζοντας τις πρωτεΐνες του μηχανισμού αυτού
 - ανακατασκευή χρωματίνης και ενεργοποίηση κινασών
 - μονοουβικτινιλίωση

ΠΙΝΑΚΑΣ 23.3 Διεργασίες που ρυθμίζονται με αποικοδόμηση πρωτεΐνης

Μεταγραφή γονιδίων

Εξέλιξη κυτταρικού κύκλου

Σχηματισμός οργάνων

Καρδιακοί ρυθμοί

Φλεγμονώδης απόκριση

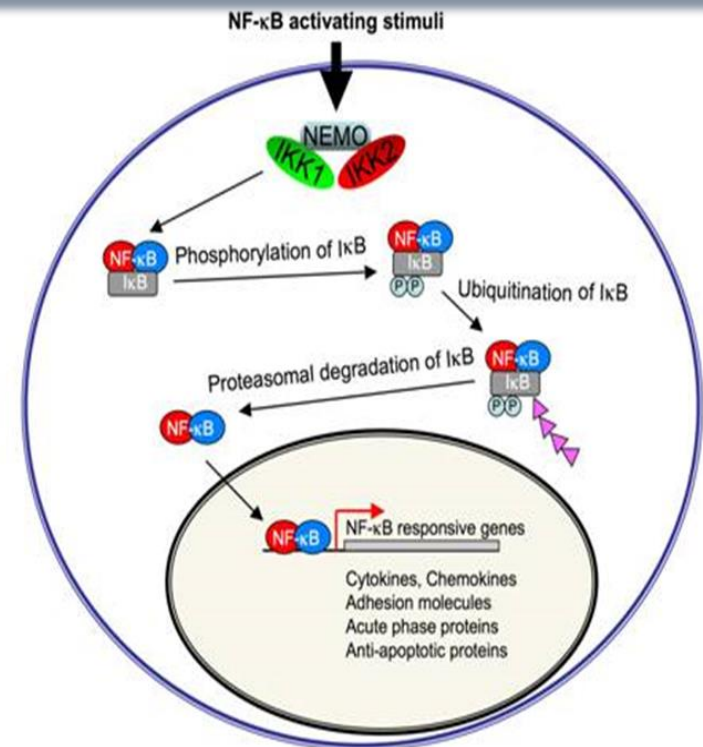
Καταστολή όγκου

Μεταβολισμός χοληστερόλης

Επεξεργασία αντιγόνου

Η φωσφορυλίωση δημιουργεί μια θέση δέσμησης για E3

Η δράση του μηχανισμού φλεγμονώδους απόκρισης που απαιτεί πολλές φορές την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-κB προχωρά αφού αποικοδομηθεί ο αναστολέας του I-κB



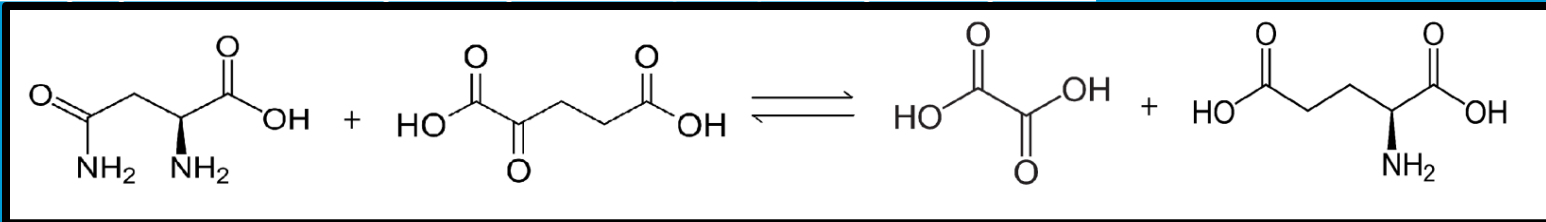
1ο στάδιο αποικοδόμησης: Αφαίρεση αζώτου

Η α-αμινομάδα μεταφέρεται στο α-κετογλουταρικό για τον σχηματισμό γλουταμινικού, το οποίο στη συνέχεια απαμινώνεται οξειδωτικά → NH₄

Ειδικά ένζυμα, οι αμινομεταφοράσες (γνωστές και ως τρανσαμινάσες) μεταφέρουν την α-αμινομάδα από ένα α-αμινοξύ σε ένα α-κετοξύ.

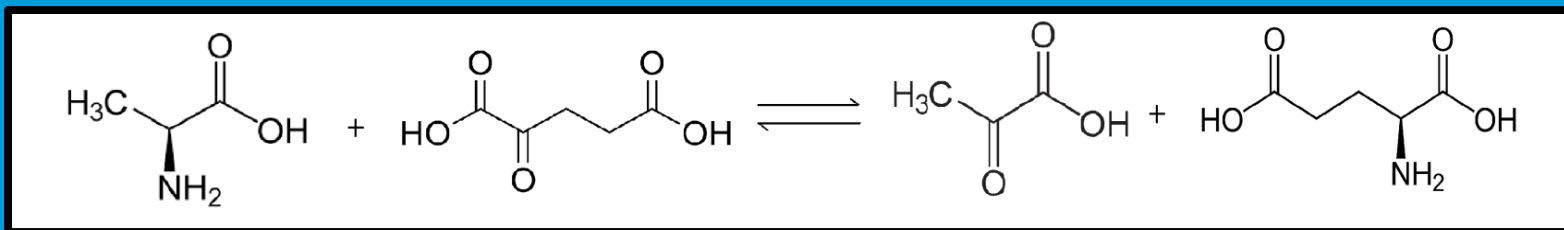
Η αμινομεταφορά του ασπαραγινικού καταλύει την μεταφορά αμινομάδας του ασπαραγινικού στο α-κετογλουταρικό:

Ασπαραγινικό + α-κετογλουταρικό → οξαλοξικό + γλουταμινικό



Η αμινομεταφορά της αλανίνης καταλύει την μεταφορά αμινομάδας της αλανίνης στο α-κετογλουταρικό:

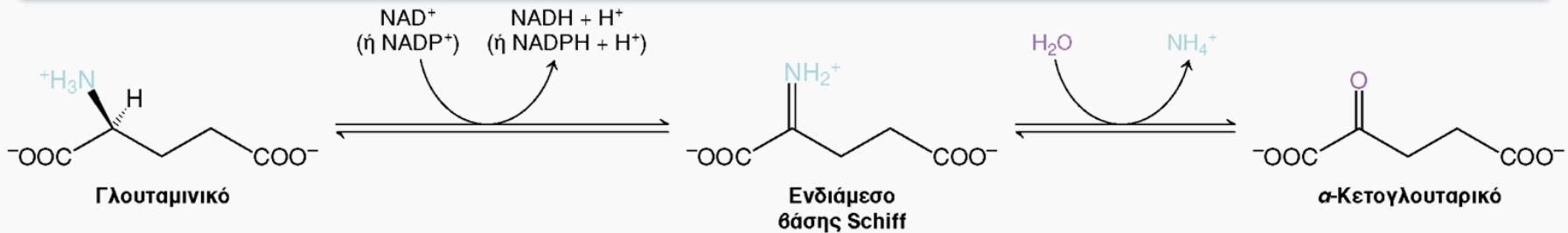
Αλανίνη + α-κετογλουταρικό → πυροσταφυλικό + γλουταμινικό



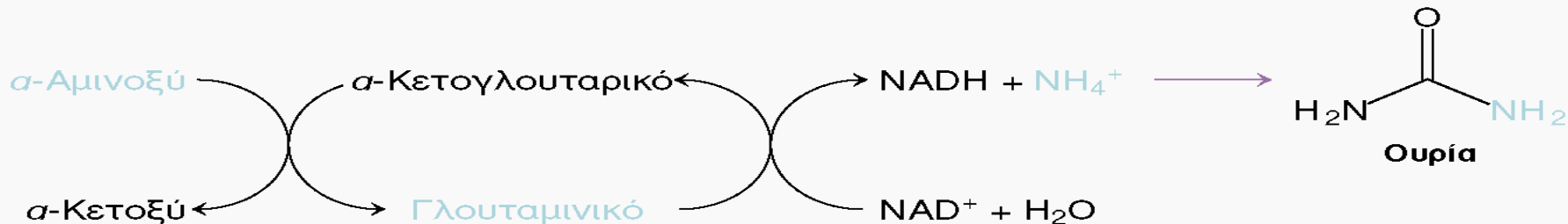
Τρανσαμίνωση (Transamination)



- Η απόσπαση της αμινομάδας αφού δεν υπάρχουν πορείες μεταγωγής ενέργειας για αζωτούχες ενώσεις.
- Η αμινική ---NH_2 ομάδα χημικά μπορεί να οξειδωθεί σε ---NO_3

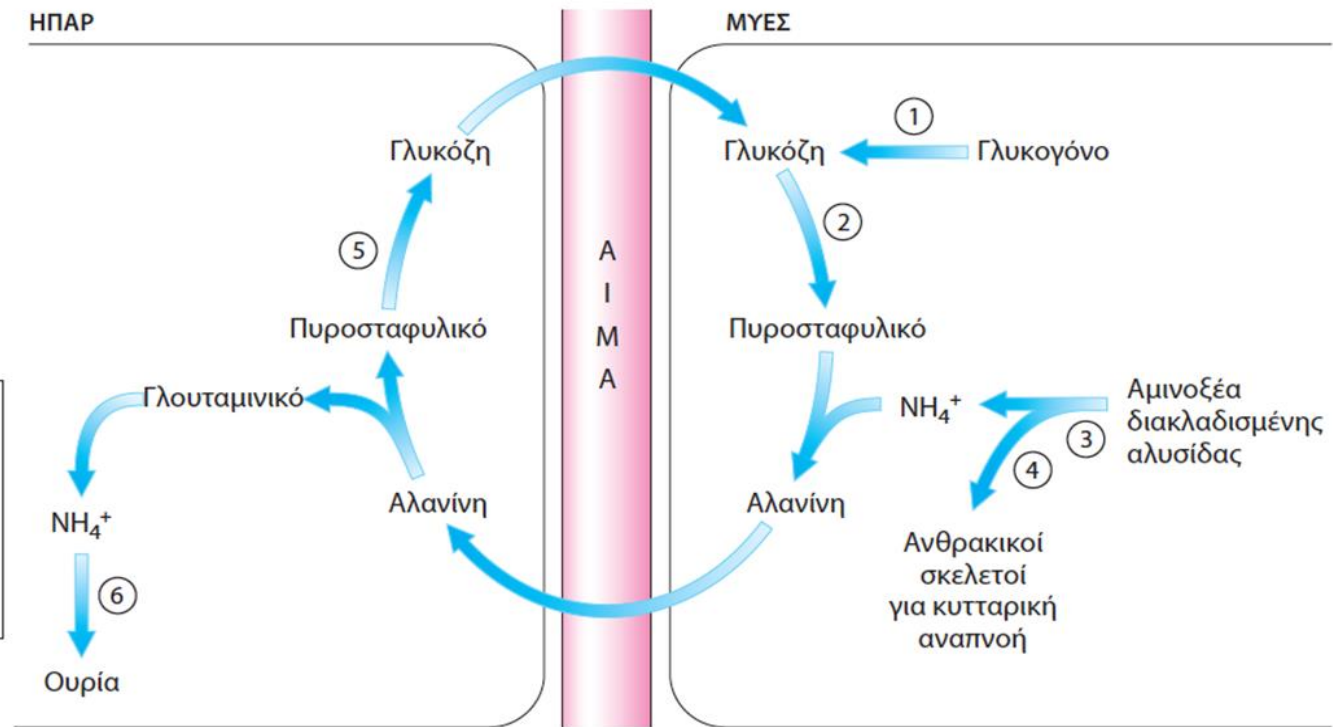


- Απομάκρυνση της αμινομάδας υπό μορφή αμμωνίας με αφυδρογονάση του γλουταμινικού (παραγωγή στα μιτοχόνδρια)
- Στα χερσαία σπονδυλωτά, ο κύκλος των αντιδράσεων οδηγεί τελικά σε ουρία



Μεταφορά αζώτου στο ήπαρ από περιφερειακούς ιστούς

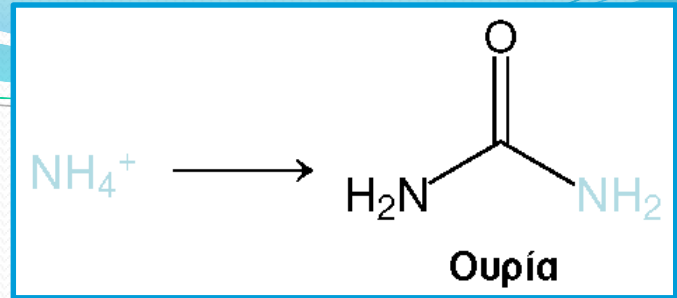
Είναι απαραίτητη η αφαίρεση μιας αμινομάδας ώστε οι μύες να χρησιμοποιήσουν ως καύσιμα αμινοξέα κατά την διάρκεια παρατεταμένης άσκησης ή ασητίας



Με αντίδραση τρανσαμίνωσης σχηματίζεται γλουταμινικό όμως το άζωτο μεταφέρεται στο πυροσταφυλικό προς σχηματισμό αλανίνης, η οποία μεταφέρεται στο αίμα. Το ήπαρ προσλαμβάνει την αλανίνη και τη μετατρέπει πάλι σε πυροσταφυλικό (τρανσαμίνωση).

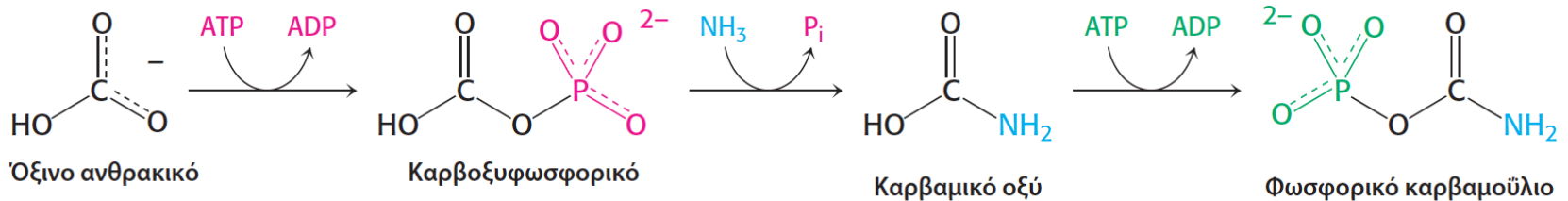
Κύκλος της Ουρίας

Στα περισσότερα σπονδυλωτά το ιόν αμμωνίου μετατρέπεται σε ουρία



- 1^ο βήμα:

Σύζευξη ελεύθερης NH_3 με $\text{HCO}_3^- \longrightarrow$ φωσφορικό καρβαμοΐλιο (κατάλυση από συνθετάση)



NH_3 (ισχυρή βάση), απαντάται ως NH_4 σε υδατικό δ/μα ΟΜΩΣ NH_3 υπόστρωμα συνθετάσης

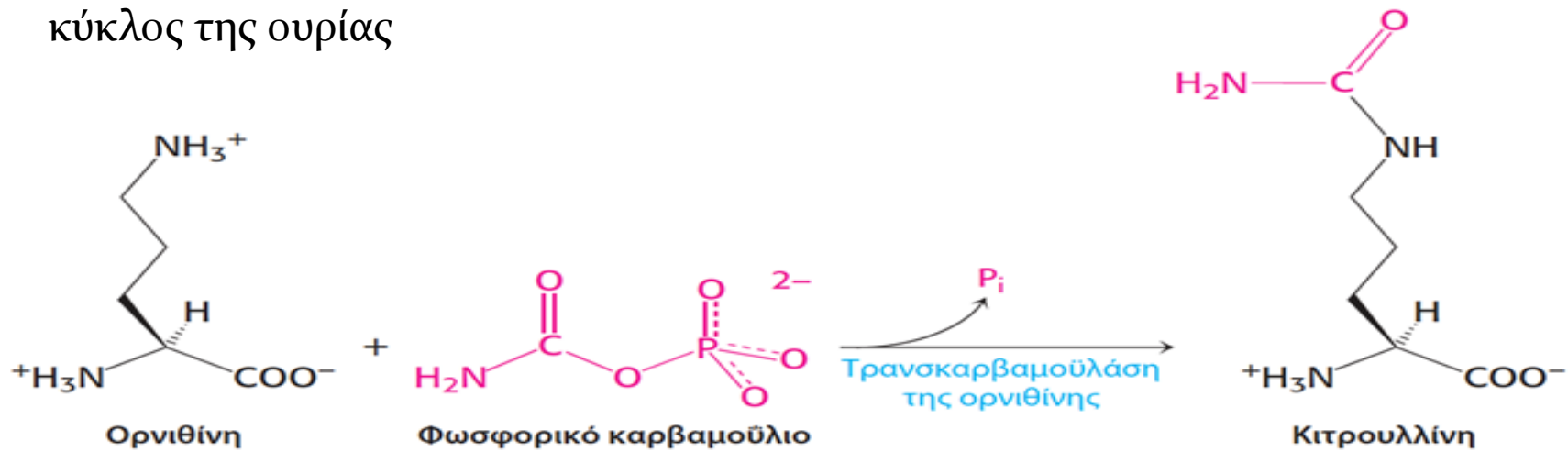
1. Φωσφορυλίωση $\text{HCO}_3^- \longrightarrow$ Καρβοξυφωσφορικό $\xrightarrow{+\text{NH}_3}$ Καρβαμικό οξύ
2. Ένα δεύτερο μόριο ATP φωσφορυλιώνει καρβαμικό \longrightarrow Φωσφορικό καρβαμοΐλιο

(Μη αντιστρεπτή, λόγω κατανάλωσης μορίων ATP)

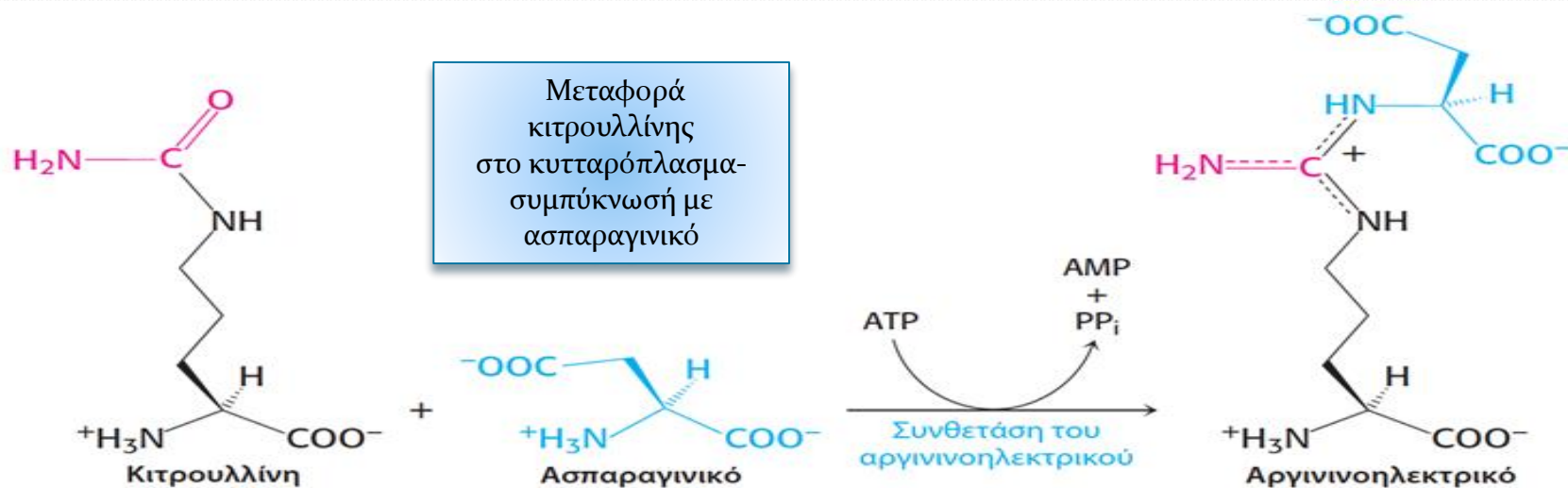
Η συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοΐλιου είναι το βασικό ρυθμιστικό ένζυμο για τη σύνθεση της ουρίας.

- Ρυθμίζεται είτε αλλοστερικά είτε με ομοιοπολική τροποποίηση
- Ο αλλοστερικός ρυθμιστής είναι το N-ακετυλογλουταμινικό (NAG)

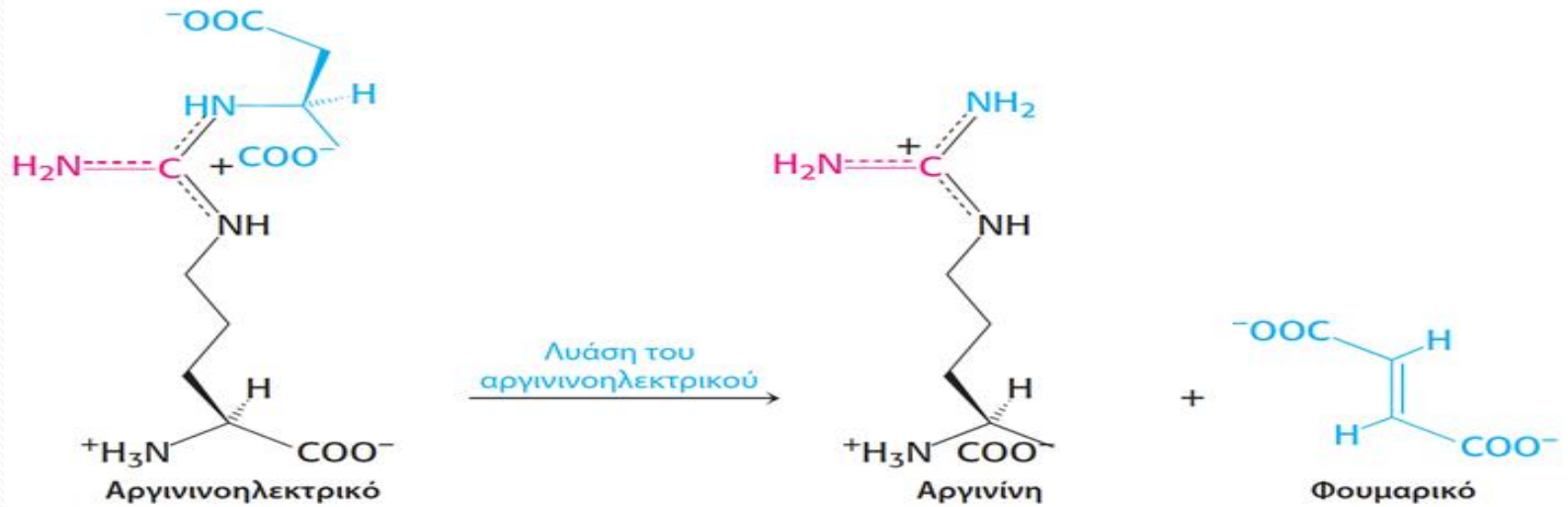
- **2^ο βήμα:** Το φωσφορικό καρβαμυλίο αντιδρά με ορνιθίνη για να ξεκινήσει ο κύκλος της ουρίας



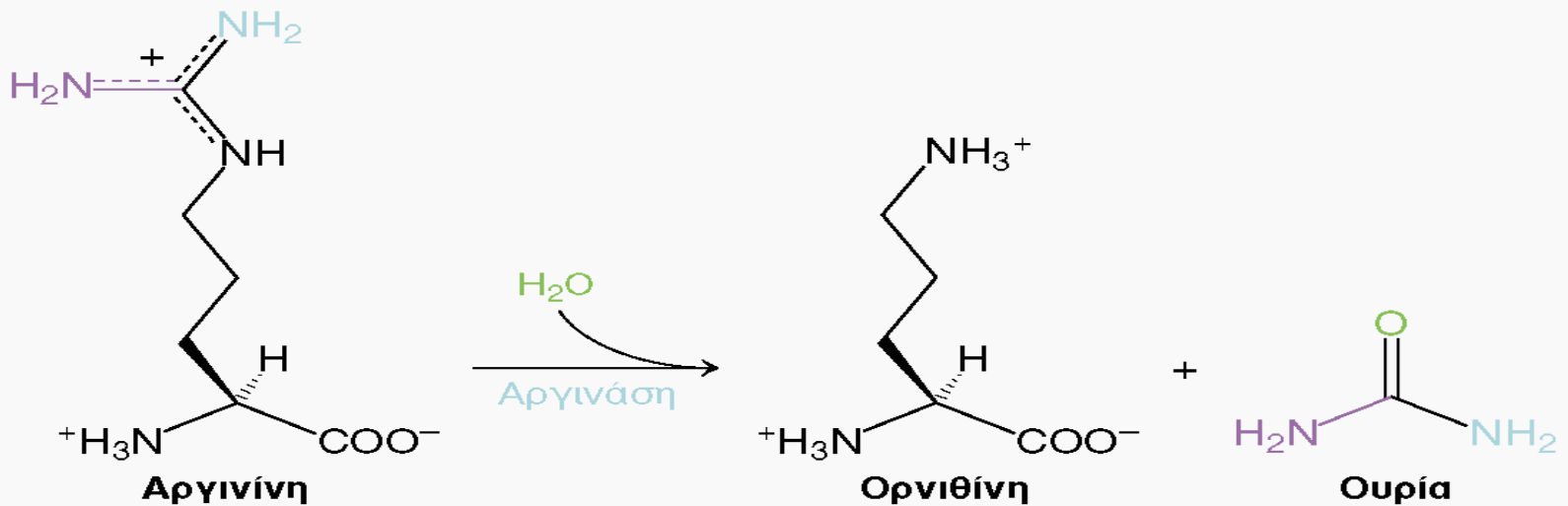
- **3^ο βήμα:**



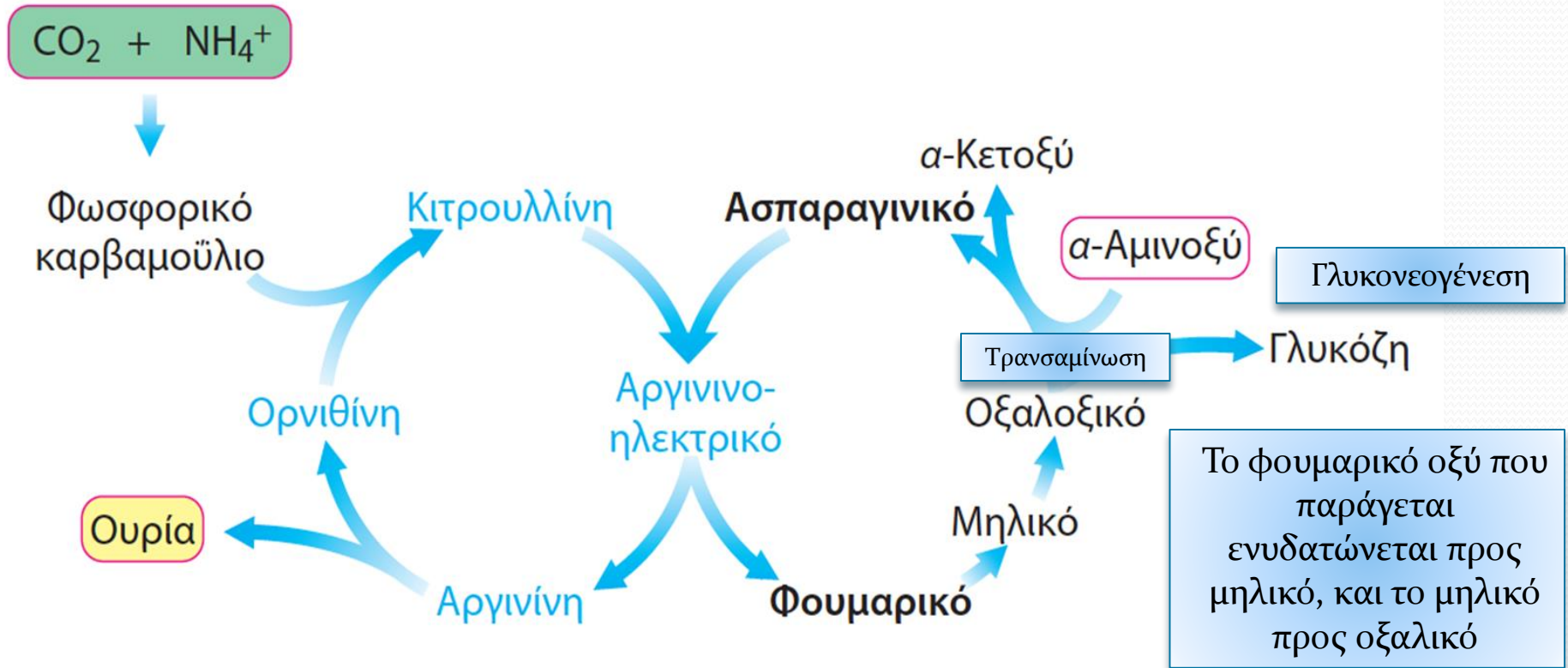
• 4^ο βήμα:



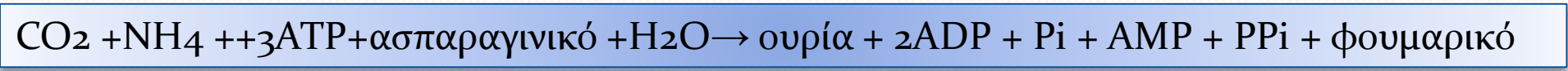
• 5^ο βήμα:



Ο Κύκλος της Ουρίας συνδέεται με την Γλυκονεογένεση και τον Κύκλο του Krebs



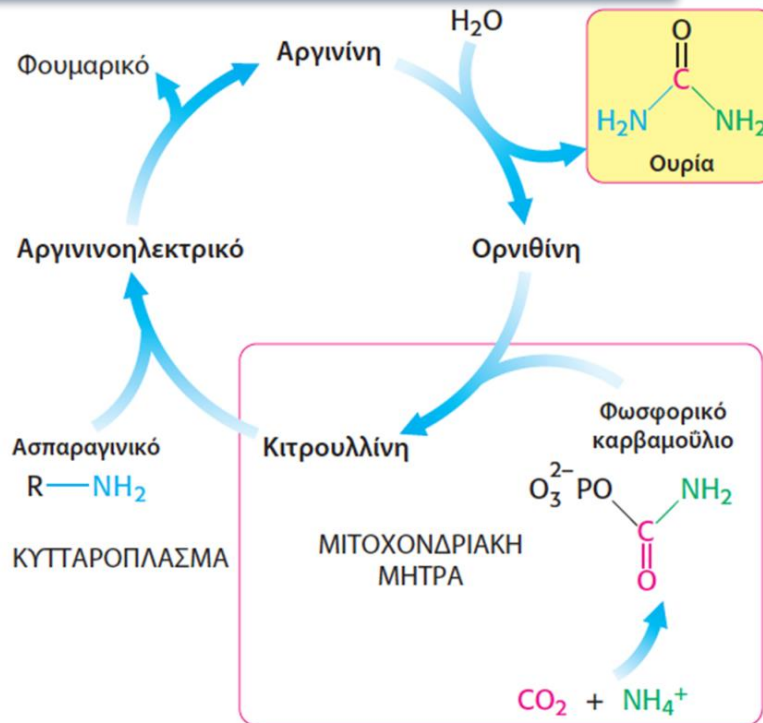
Εικόνα 23.18 Μεταβολική ολοκλήρωση του μεταβολισμού του αζώτου. Ο κύκλος της ουρίας, η γλυκονεογένεση και η τρανσαμίνωση του οξαλοξικού συνδέονται μέσω του φουμαρικού και του ασπαραγινικού.



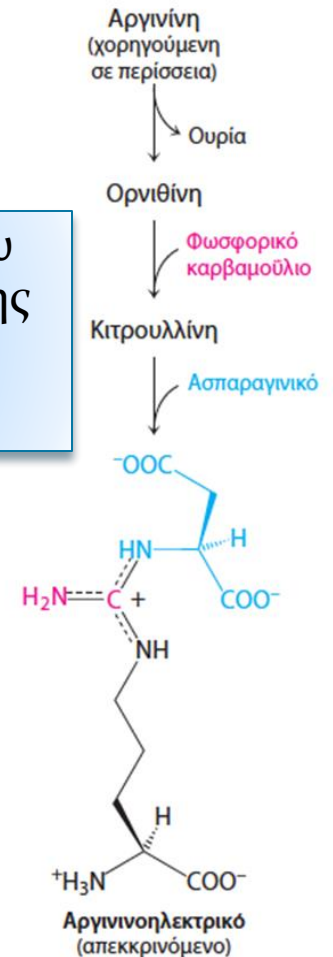
Κληρονομικές βλάβες του Κύκλου της Ουρίας

- Όλες προκαλούν υπεραμμωναιμία (αυξημένα επίπεδα NH_4^+ στο αίμα)
- Η αμμωνία είναι τοξική, πολύ πιθανόν λόγω οσμωτικών δράσεων από αυξημένα επίπεδα γλουταμίνης που οδηγούν σε οίδημα των νευρικών κυττάρων

Περίπτωση βλάβης του κύκλου: έλλειψη λύασης της αργινίνης μη παραγωγή αργινίνης



ΕΙΚΟΝΑ 23.15 Ο κύκλος της ουρίας.



ΕΙΚΟΝΑ 23.18 Θεραπευτική αγωγή της ανεπάρκειας λύασης του αργινοηλεκτρικού. Η ανεπάρκεια της λύασης του αργινοηλεκτρικού μπορεί να παρακαμφθεί με συμπλήρωμα αργινίνης στη διατροφή. Το άζωτο απεκκρίνεται με τη μορφή του αργινοηλεκτρικού.

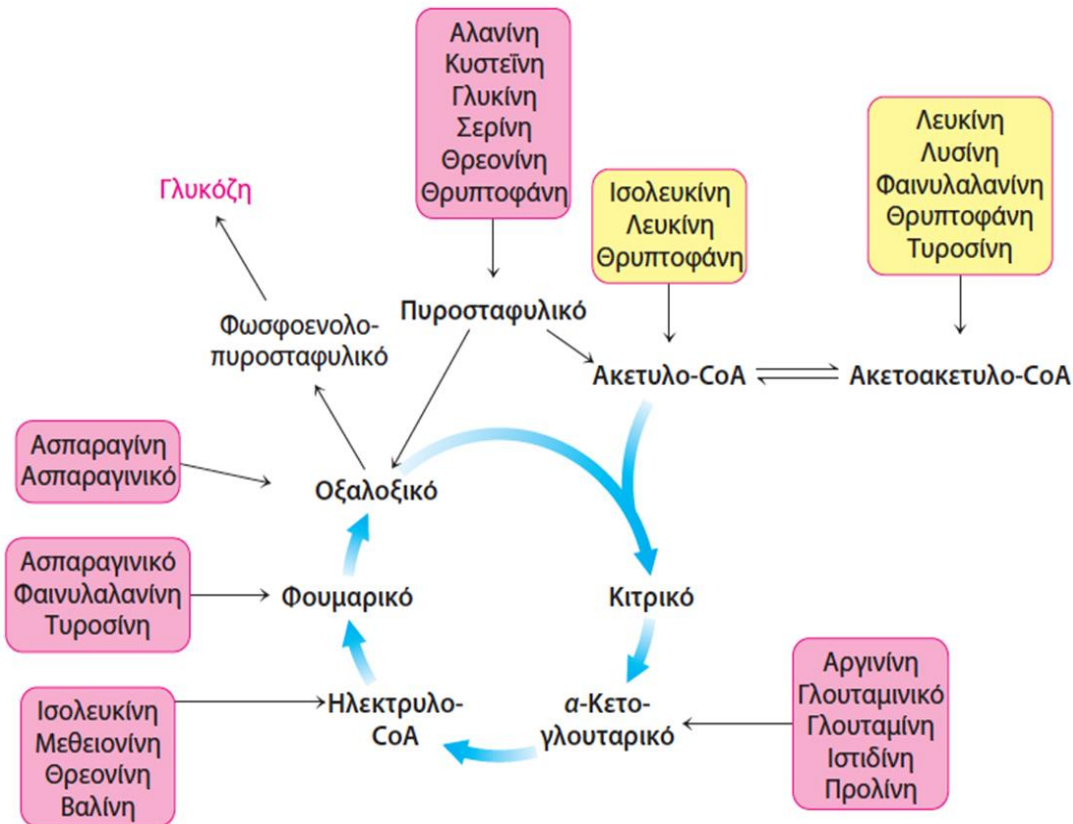
Απομάκρυνση περίσσειας αζώτου

Η αμμωνία είναι τοξική για τον οργανισμό ΑΡΑ αδύνατη η αποβολή αζώτου σε αυτή τη μορφή. Οι ζωντανοί οργανισμοί έχουν αναπτύξει διαφορετικούς μηχανισμούς αποβολής:

- **Ουριοτελικά (Στον άνθρωπο και στα χερσαία σπονδυλωτά):** Περίσσεια αμμωνίας αποβάλλεται με τη μορφή ουρίας και έχει ως πλεονέκτημα:
 1. Δεν είναι τοξική
 2. Είναι υδατοδιαλυτή
 3. Έχει δυνατότητα διάχυσης μέσω κυτταρικών μεμβρανών
 4. Αποβολή από εξειδικευμένο όργανο, τους νεφρούς
 5. Μεγάλη περιεκτικότητα σε άζωτο, περισσότερη αποβολή
 6. Ουδέτερο pH
- **Αμμωνιοτελικά (Στα υδρόβια ζώα):** Αποβολή ως αμμωνία. Περίσσεια νερού συμβάλει στην αραίωση του αμμωνίου.
Εξαίρεση: Πνευμονοϊχθείς έξω από το νερό και σε ξηρασία, αμμωνιοτελικοί → ουριοτελικοί
- **Ουρικοτελικά (Στα πτηνά και χερσαία ερπετά):** Αποβολή ουρικού οξέους μετά από αραίωση του με νερό

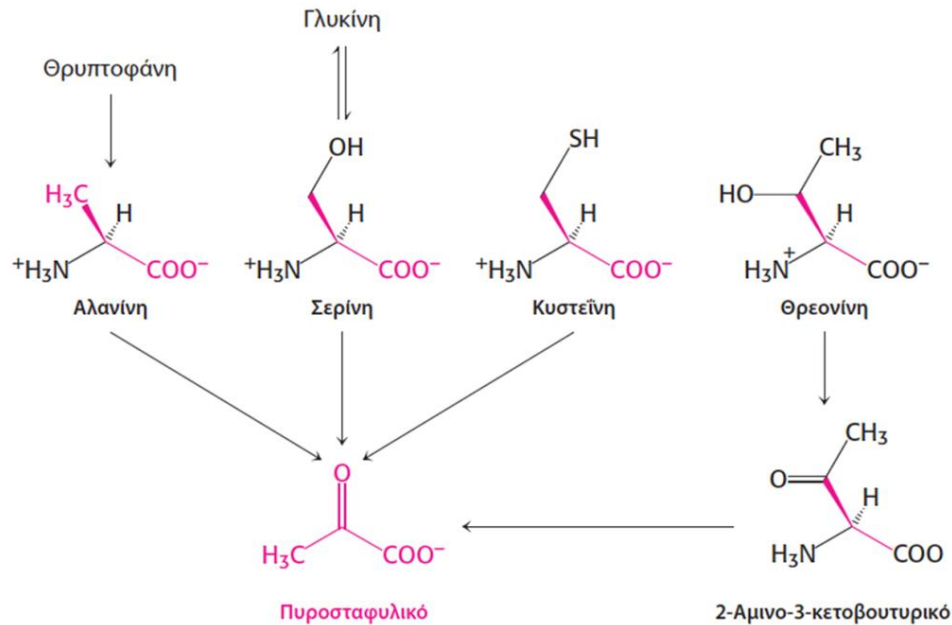
Τα άτομα άνθρακα των αμινοξέων εμφανίζονται ως μεταβολικά ενδιάμεσα

Τα άτομα C θα χρησιμοποιηθούν στον κύκλο του κιτρικού και τη γλυκονεογένεση.



- Κετογενετικά: Αμινοξέα που αποικοδομούνται σε ακετυλο-CoA ή ακετοακετυλο-CoA και οδηγούν σε παραγωγή κετονοσωμάτων ή λιπαρών οξέων
- Γλυκογενετικά: αμινοξέα που αποικοδομούνται σε πυροσταφυλικό, α-κετογλουταρικό, ηλεκτρουλοCoA, φουμαρικό ή οξαλοξικό
- Αμιγώς κετογενετικά: λευκίνη και λυσίνη
- Κετογενετικά και γλυκογενετικά: ισολευκίνη, φαινυλαλανίνη, θρυπτοφάνη και τυροσίνη
- Αμιγώς γλυκογενετικά: Υπόλοιπα 12

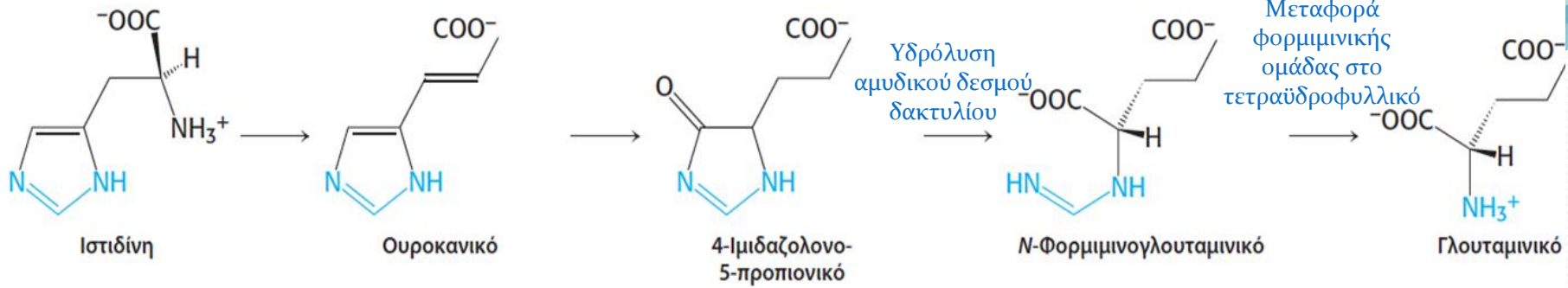
Πυροσταφυλικό ως σημείο εισόδου



ΕΙΚΟΝΑ 23.21 Σχηματισμός πυροσταφυλικού από διάφορα αμινοξέα.
 Το πυροσταφυλικό είναι το σημείο εισόδου για την αλανίνη, τη σερίνη, την κυστεΐνη, τη γλυκίνη, τη θρεονίνη και τη θρυπτοφάνη.

- Σε αμινοξέα με τρία άτομα άνθρακα (αλανίνη, σερίνη, κυστεΐνη)
- Στη γλυκίνη μετά από μετατροπή σε σερίνη με εισαγωγή υδροξυμεθυλικής ομάδας
- Στη θρεονίνη μέσω ενδιάμεσου 2-αμινο-3-κετοβουτυρικού
- Στη θρυπτοφάνη, όπου τρία άτομα C μετατρέπονται σε αλανίνη

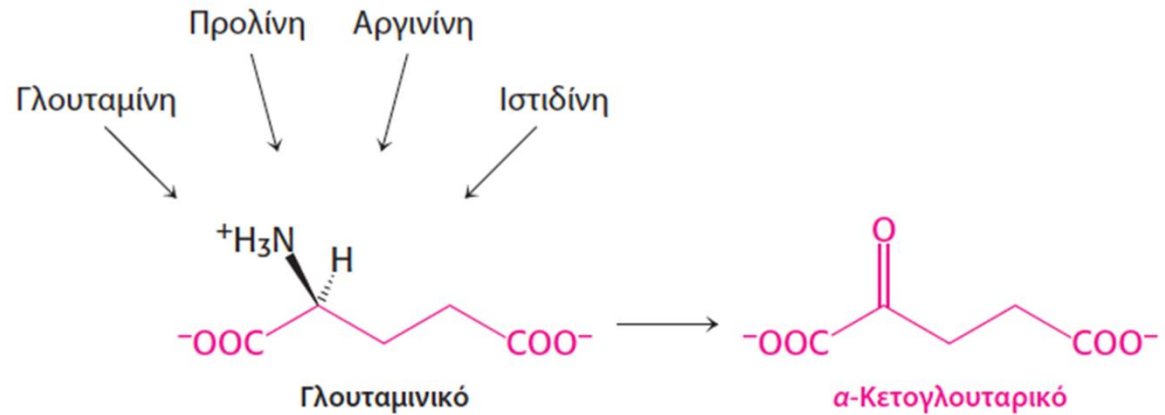




Γλουταμίνη με βοήθεια γλουταμινάσης → υδρόλυση σε γλουταμινικό και NH₄⁺

ΕΙΚΟΝΑ 23.23 Αποικοδόμηση ιστιδίνης. Μετατροπή της ιστιδίνης σε γλουταμινικό.

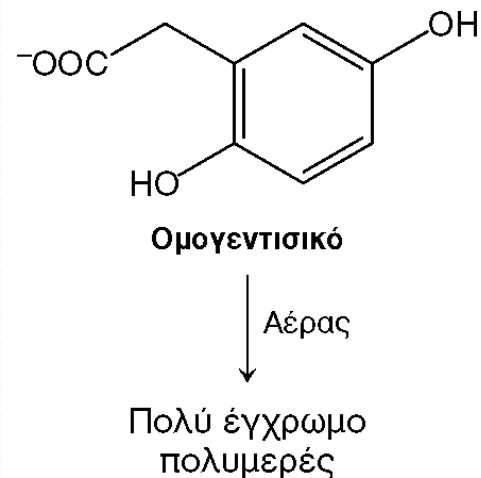
Οξείδωση αμινοξέων με 5 άτομα C σε α-κετογλουταρικό



ΕΙΚΟΝΑ 23.22 Σχηματισμός α-κετογλουταρικού από αμινοξέα. Το α-κετογλουταρικό είναι το σημείο εισόδου αρκετών αμινοξέων με πέντε άτομα άνθρακα, τα οποία μετατρέπονται αρχικά σε γλουταμινικό.

Μεταβολικά νοσήματα και Εκ Γενετής Σφάλματα

- Προκαλούν σφάλματα στην αποικοδόμηση αμινοξέων
- **Σημαντικό παράδειγμα- Αλκαπτονουρία:** έλλειψη οξειδάσης ομογεντισικού (ενζύμου αποικοδόμησης βενζολικού δακτυλίου φαινυλαλανίνης), περιγράφηκε το 1902 και πρώτη απόδειξη ότι το DNA συμβάλλει στη παραγωγή πρωτεϊνών, ανώδυνη με ούρα που μαυρίζουν
- **Νόσος ούρων με οσμή σαν σιρόπι σφενδάμου (MSUD):** Παρεμπόδιση οξειδωτικής αποκαρβοξυλίωσης των α-κετοξέων από βαλίνη, ισολευκίνη και λευκίνη λόγω ελαττωματικής ή απύσας αφυδρογονάσης, νοητική καθυστέρηση



ΠΙΝΑΚΑΣ 23.4 Εκ γενετής σφάλματα του μεταβολισμού των αμινοξέων

Νόσος	Ανεπάρκεια ενζύμου	Συμπτώματα
Κιτροουλιναιμία	Λυάση του αργινινοηλεκτρικού	Λήθαργος, παροξυσμοί, μειωμένη μυϊκή σύσπαση
Τυροσιναιμία	Διάφορα ένζυμα αποικοδόμησης της τυροσίνης	Αδυναμία, καταστροφή του ήπατος, νοητική καθυστέρηση
Αλφισμός	Τυροσινάση	Απουσία χρωστικής στο δέρμα
Ομοκυστινουρία	Συνθάση β της κυσταθειονίνης	Σκολίωση, αδυναμία μυών, νοητική καθυστέρηση, λεπτές ξανθές τρίχες
Υπερλυσιναιμία	Αφυδρογονάση της ημιαλδεΰδης του α-αμινοαδιπικού	Παροξυσμοί, νοητική καθυστέρηση, μυϊκή ατονία, αταξία

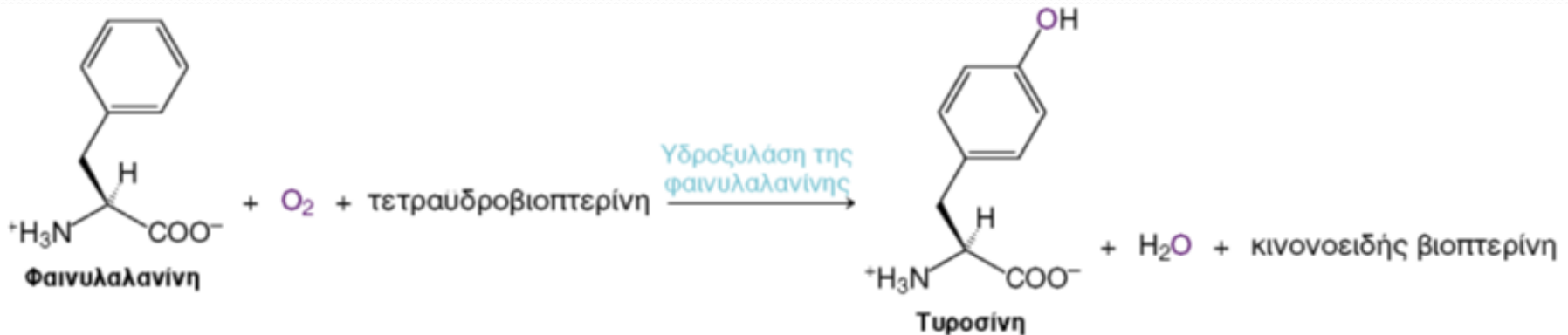
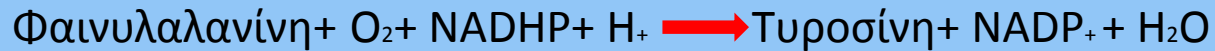
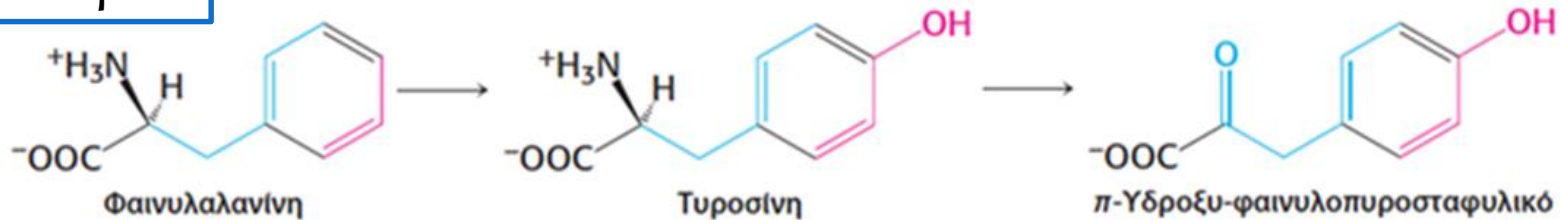
Καθώς και:

- ισοβαλερική οξυαιμία
- ΔΚΟ
- γλουταρική οξουρία 1
- μεθυλμαλονική και προπιονική οξυαιμία

Μεταβολισμός Φαινυλαλανίνης και Φαινυλκετονουρία (PKU)

Φαινυλκετονουρία: Η πιο κοινή μεταβολική διαταραχή, ανικανότητα του ήπατος να μεταβολίσει φαινυλαλανίνη \longrightarrow Τοξική συγκέντρωση της φαινυλαλανίνης

Φυσιολογικά:



Πρόβλημα στον καταλύτη υδροξυλάση της φαινυλαλανίνης ή το αναγωγικό αντιδραστήριο τετραυδροβιοπτερίνη (αφορά τον συμπαράγοντα βιοπτερίνη από τον οποίο προκύπτει).

Συμπτώματα Φαινυλκετονουρίας

- Ανιχνεύεται με τεστ αίματος σε νεογνά.
- Προσβάλλει πολλά συστήματα κυρίως το νευρικό.
- Προλαμβάνεται με σωστή διατροφή

Η βάση των νευρολογικών συμπτωμάτων της PKU δεν έχει προσδιοριστεί, όμως σύμφωνα με έρευνες υπάρχουν υποθέσεις για:

1. Έλλειψη υδροξυλάσης
2. Μείωση ποσότητας τυροσίνης, (πρόδρομη ουσία νευροδιαβιβαστών όπως η ντοπαμίνη).

Phenylketoneuria (PKU)



The face of this patient with PKU illustrates the rather zematoid rash. The brown eyes remind us that not all with this disease have blue eyes. In addition, he had folds and a left internal strabismus.

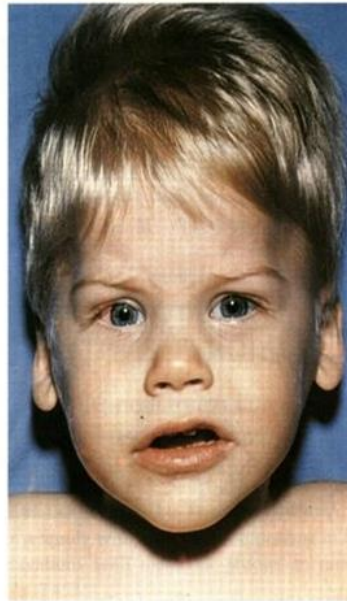


Fig. 19.4 L.S. This patient was diagnosed as having PKU at 11 months of age. The eyes were blue, the skin fair and the hair blond.

Παράλληλα, υψηλές συγκεντρώσεις φαινυλαλανίνης προκαλούν:

1. Κορεσμό μεταφορέα φαινυλαλανίνης, τυροσίνης και τρυπτοφάνης (πρόδρομη ουσία σεροτονίνης)
2. Αναστολή γλυκόλυσης σε πυροσταφυλική κινάση, διατάραξη μυελίνωσης νευρικών ινών και ελάττωση σύνθεσης νευροδιαβιβαστών στον εγκέφαλο

