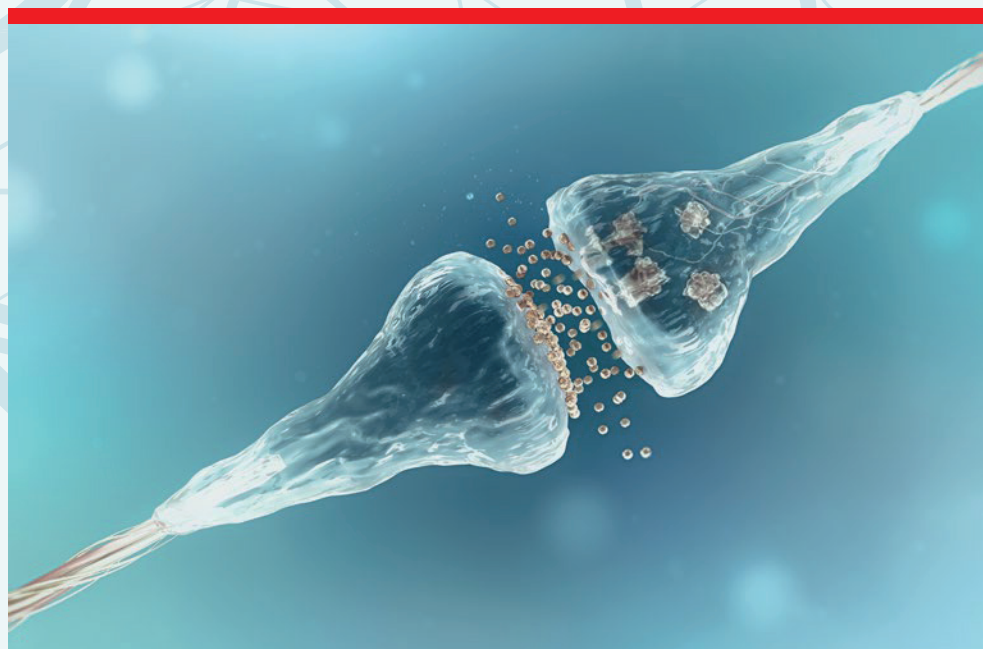


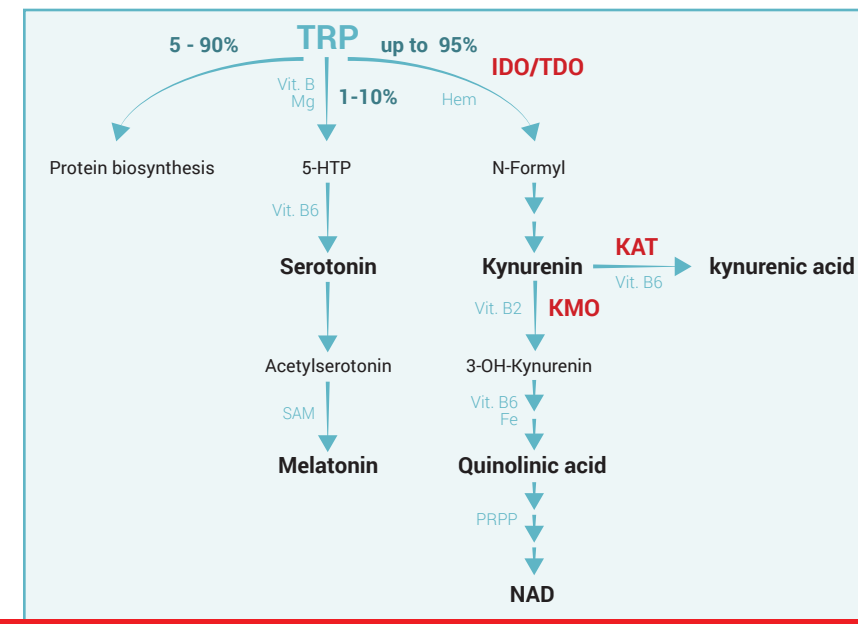
МЕТАБОЛИЗЪМ НА **ТРИПТОФАН**
И НЕГОВИТЕ МЕТАБОЛИТИ



ТРИПТОФАНЪТ (TRP) е една от 9-те есенциални аминокиселини (организмът не може да го синтезира сам и за това трябва да се приема чрез храната). Той има централна роля в човешкото здраве, регулирайки важни неврохимични и имунни реакции. Свързаните със стреса промени в метаболизма на триптофана могат да оказват влияние върху развитието на голям брой заболявания. TRP в храносмилателния тракт е важен за регенерацията на чревната лигавица и предпазва от увеличаване на потенциално патогенни микроорганизми. Той също така е известен като предшественик / прекурсор на серотонина. По отношение на количеството му обаче значението на този метаболитен път е второстепенно. Съдбата на TRP в организма се определя от активността на ензимите IDO / TDO, KMO и KAT (фиг. 1) като по-голямата част от триптофана се метаболизира до кинуренин.

Триптофанов дефицит може да възникне при недостатъчен прием на аминокиселината чрез храната. Ако е налична достатъчно консумация, възпалителни реакции на лигавицата или промени в микробиома (твърде малко бактерии образувачи H_2O_2) могат да обяснят този дефицит. В тези случаи пътят на разграждане на чревния TRP се засилва от активирането на ензимите IDO и KMO.

Дефицит на TRP във фецес често може да се установи при пациенти със стомашно-чревни заболявания, напр. синдром на раздразнените черва, Болест на Крон и др.



Фиг. 1 Метаболитен път на триптофана

СЕРОТОНИНЪТ е известен като инхибиторен невротрансмитер и като предшественик на мелатонин (хормон на съня). В ЦНС регулира много мозъчни дейности, спомага за намаляване на стреса, подобрява настроението, съня, облекчава безпокойството и действа като антидепресант. Има положителен ефект върху регулацията на кръвното налягане, възприятието към болка, апетита и телесната температура.

Периферно, серотонинът взема участие при съсирването на кръвта (тромбоцитите) и заздравяването на рани. В червата играе роля за перисталтиката, резорбцията, възприемането на ентеричната болка и имунната активност. 95% от серотонина се образува в червата.

МЕЛАТОНИНЪТ е хормонът на съня, регулатор на циркадния ритъм. Образува се в епифизната жлеза от ЦНС. Освен това се образува в очната ретина и червата. Мелатонинът има антиоксидантни свойства, заедно с неговото значение като хормон.

Кинуренинът се образува от триптофан чрез ензима IDO (индоламин-2,3-диоксигеназа). Съотношението на тези две вещества в серум дават информация за активността на IDO. Ако количеството на кинуренин е повишено, то IDO ензима е силно активен. Това често се среща при пациенти със затлъстяване, метаболитен синдром, хроничен стрес, депресия, хронична болка, сърдечно-съдови заболявания, туморни заболявания, бактериални инфекции, хронични вирусни инфекции (напр. EBV, HHV), аутизъм, множествена склероза и други автоимунни заболявания. Има данни, че високото съотношение на **кинуренин / триптофан** се свързва с недостатъчна митохондриална активност и образуване на АТФ.

КИНУРЕНИНЪТ може да преминава към мозъка през кръвно-мозъчната бариера. Ензимът КАТ не присъства в макрофагите и клетките на микроглията, така че там кинуренинът се метаболизира изключително в хинолинова киселина, агонист на NMDA рецептор.

ХИНОЛИНОВАТА КИСЕЛИНА е невротоксин с възпалителен и оксидативен ефект и може да наруши целостта на кръвно-мозъчната бариера. Много невропсихиатрични и невродегенеративни заболявания са свързани с повишени нива на хинолинова киселина: тревожни разстройства, депресия, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и

множествена склероза. По този начин прогнозата и лечението на пациентите с тези заболявания може да бъде оценена чрез разглеждане на съотношението на хинолиновата и кинуреновата киселина (КМО активност – във втора сутрешна урина).

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ ХИНОЛИНОВА КИСЕЛИНА И КИНУРЕНОВА:

Хинолинова киселина

Повишава образуването на свободни радикали

Инхибира антиоксидативните ензими

Намалява митохондриалната активност

Окислява протеините и липидите в митохондриалните мембрани

Нарушава процесите на дишане

Хинолиновата киселина – „убиец“ на митохондрии

Кинуренова киселина

Спомага за изчистване на организма от свободни радикали

Предпазва антиоксидативните ензими

Повишава митохондриалната активност в състояние на стрес

Предпазва протеините и липидите на митохондриалните мембрани

Подпомага процесите на дишане

Кинуреновата киселина – „защитник“ на митохондриите



НАД (никотинамид аденин-динуклеотид) е кофактор, необходим за голям брой редокс метаболитни пътища, който може да приема водородни йони (НАДН_2). НАД е особено важен като носител на водород между цикъла на лимонената киселина и дихателните вериги в митохондриите. Синтезът на НАД от TRP е особено важен, когато не се осигурява достатъчно количество витамин В3 (ниацин) чрез диетата. Ако образуването на хинолинова киселина се увеличи, синтезът на НАД се забавя и това може да доведе до по-слабо снабдяване на клетките с енергия.

НЕВРОТРАНСМИТЕРИ И СТРЕС:

Хормоните и невротрансмитерите, които са отговорни за реакциите на стрес и неговата регулация в организма, играят ролята на система за ранно предупреждение, която трябва да алармира организма при висока натовареност. При излагане на хроничен стрес количествата на тези „регулаторни“ молекули се изчерпват в невроните и това води до Синдром на хроничната умора („бърнаут“ синдром).

Изследваните невротрансмитери са **адреналин, норадреналин, допамин**. И трите принадлежат към групата на катехоламините и могат да се произвеждат в нервните клетки от аминокиселината тирозин. Адреналинът ускорява пулса, сърдечния дебит, кръвното налягане, умствената дейност и инхибира клетъчната защита на тялото. Норадреналинът също повишава кръвното налягане и заедно с допамина подобряват мотивацията, концентрацията и двигателните умения. Норадреналинът и допаминът също имат инхибиращо действие върху клетъчната защита на тялото и по този начин увеличават податливостта му към инфекции.

ВАЖНИ КОФАКТОРИ ЗА МЕТАБОЛИЗМА НА ТРИПТОФАН:

Витамины като **В3**, **В6** и **В12** играят важна роля в метаболизма на триптофан. Ако концентрациите на витамин В6 не са достатъчни в организма, то L-DOPA не може да се превърне в допамин и норадреналин, а оттам и в адреналин. В метаболизма на TRP всички метаболитни стъпки: от 5-хидрокситриптофан до серотонин, от кинуренин до кинуренинова киселина и от 3-хидроксикинуренин до хинолинова киселина, изискват витамин В6 като кофактор. В панела за метаболизъм на TRP се изследва цистатионин – функционален биомаркер, взаимодействащ с биоактивен В6.

Витамин В12 е кофактор на метилтрансферазата, отговорна за превръщането на норадреналин в адреналин. Витамин В12 се измерва индиректно с помощта на метилмалоновата киселина – един от най-чувствителните маркери за дефицит на витамин В12.

Витамин В3 влияе върху метаболитния път на кинуренин. Правилния прием на ниацин води до намаляване синтеза на L-кинуренин. За неговото определяне се изследват ниацин, никотинамид и НАД. Ниацинът и никотинамидът се набавят предимно чрез храненето. НАД, получен от хинолинова киселина, при метаболизма на TRP е от решаващо значение за достатъчното производство на АТФ в митохондриите.

Тетрахидробиоптеринът (ВН4) е важен кофактор за **синтеза на катехоламини и серотонин**, както и при превръщането на аргинин в азотен монооксид и цитрулин. При дефицит на ВН4, това би довело до инхибиране на следните ензимни процеси:

- ▶ **фенилаланин** → **тирозин** (ензим: фенилаланин хидроксилаза)
- ▶ **тирозин** → **L-DOPA** (ензим: тирозин хидроксилаза)
- ▶ **аргинин** → **NO + цитрулин** (ензим: NO синтаза)
- ▶ **триптофан** → **5 НТР** (ензим: триптофан хидроксилаза)

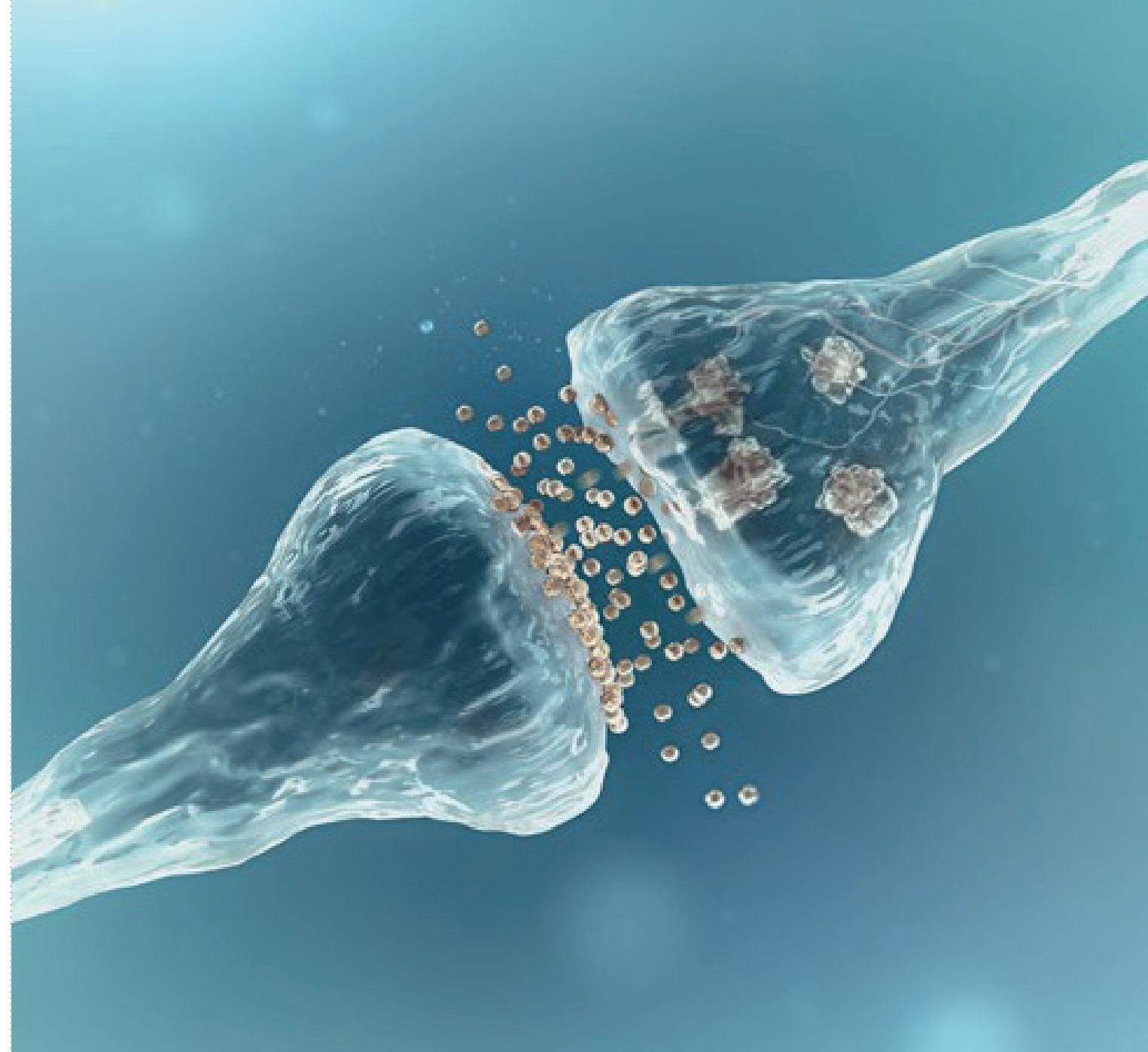
Метилационният цикъл е изключително важен биохимичен път осигуряващ ключови метаболити за синтеза на ДНК, репликацията и клетъчния растеж и диференциация. Ето защо нарушената функция на ензими, участващи в тези процеси или недостигът на вещества необходими за протичането на тези реакции биха могли да доведат до разнообразни клинични изяви. Метилирането взема участие в регулацията на генната експресия, контролира отговора на стрес, начина, по който тялото преобразува храната в енергия и много други жизненоважни процеси в организма. S-аденозил метионинът (SAM) представлява един от най-важните донори на метилови групи при реакциите на детоксикация и синтез. Например метиловите групи на адреналин идват предимно от SAM. Други важни донори са **бетаин и холин**. Ако тези молекули не присъстват в достатъчно количество, това ще повлияе върху синтеза на адреналин и нивата му в организма ще спаднат. Съотношението SAM / SAH (**S-аденозил хомоцистеин**) е също важен маркер за клетъчния метилационен капацитет.

СТРЕС И МИТОХОНДРИИ:

Липсата на енергия и симптомите в следствие на излагане на хроничен стрес може да се дължат и на нарушения в митохондриите. Например липса на НАД поради активиране или инхибиране на кинурениновия път водят до намален синтез на АТФ. Оксидативният или нитрозативен стрес също може да доведе до нарушение във функцията на митохондриите. **Цитрулинът** и **цитратът** са маркери, които позволяват да се направят изводи за нитрозативния стрес. Повишаването на цитрулина е доказателство за увеличен синтез на NO от аргинин, докато повишаващите се нива на цитрат показват неправилно функциониране на митохондриите.

Определяне на органични киселини като **лактат**, **пируват** също дават информация за наличие на нарушения в митохондриите. Също така при дефицит на L-карнитин и нарушено бета-окисление, мастните киселини се разрушават алтернативно чрез бета окисление в дикарбоксилни киселини със средна верига, които се екскретират с урината. Такъв пример е **суберовата киселина**.

Маркери като **неоптерин**, **триметиламин (ТМА)** и **триметил-N-оксид (ТМАО)** се изследват с цел установяване наличието на вирусни и бактериални инфекции, паразити и аутоимунни заболявания. Например острите бактериални инфекции често показват само леко повишени нива на неоптерин, при вирусните инфекции тези нива са изключително повишени. ТМАО се образува чрез окисление на триметиламин (ТМА), който чревните бактерии произвеждат от холин, бетаин или L-карнитин. Проучванията показват, че увеличеното производство на ТМАО насърчава появата на възпаления и може да доведе до повишен риск от атеросклероза.





Г Е Н И К А®
ГЕНЕТИЧНА И МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ

Централна лаборатория
ул. „Ами Буе“ №84, ет.2
info@genica.bg | www.genica.bg
0700 20 442