



Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης
Σχολή Τεχνολογίας Γεωπονίας & Τεχνολογίας Τροφίμων
Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας

Πτυχιακή Εργασία

«Τρυπτοφάνη: Βιοχημικές, Διατροφικές και Φαρμακολογικές
Παράμετροι»

Ειρήνη Πακιρτζή

ΑΜ: 2090

Χρήστος Παπαθανασίου

ΑΜ: 2032

Επιβλέπουσα: Ειρήνη Σφακιανάκη

ΣΗΤΕΙΑ, «Ιούνιος» «2018»



Technological Educational Institute of Crete
School of Agriculture, Food & Nutrition
Department of Nutrition & Dietetics

THESIS

«Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological
parameters»

«Eirini Pakirtzi & Christos Papathanasiou»

SUPERVISOR: Eirini Sfakianaki

SITIA «June» «2018

Θα θέλαμε να εκφράσουμε την ευγνωμοσύνη μας και τις θερμές μας ευχαριστίες στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια μας κ. Ειρήνη Σφακιανάκη, για την αρίστη συνεργασία και την πολύτιμη καθοδήγηση που μας παρείχε όλο το χρονικό διάστημα της εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας.

Περίληψη

Το θέμα της πτυχιακής εργασίας περιλαμβάνει την μελέτη ενός απ'τα απαραίτητα αμινοξέα, της τρυπτοφάνης. Με τον όρο απαραίτητο εννοούμε ότι δεν μπορεί να γίνει η σύνθεση του στο σώμα και η πρόσληψη του γίνεται μέσω της τροφής.

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει την βιοχημεία της τρυπτοφάνης, δηλαδή από τι απαρτίζεται η χημική δομή της καθώς και τα μεταβολικά μονοπάτια που ακολουθεί για τον μεταβολισμό της σε άλλες ουσίες στον ανθρώπινο οργανισμό. Αναλόγως το μεταβολικό μονοπάτι μεταβολίζεται σε άλλες ενώσεις εξίσου σημαντικές για την εύρυθμη λειτουργία και ανάπτυξη του οργανισμού όπως η νευροδραστική τρυπταμίνη, η σεροτονίνη, η νευροπροστατευτική και αντιοξειδωτική μελατονίνη και άλλες σημαντικές ενώσεις. Το κοινό όλων αυτών των ενώσεων είναι ότι έχουν σαν πρόδρομο ένωση την τρυπτοφάνη και η συνιστώμενη διατροφική της πρόσληψη είναι κατά μέσο όρο 4mg ανά κιλό σώματος.

Η μειωμένη διατροφική πρόσληψη είναι πιθανόν να οδηγήσει σε έλλειψη με αποτέλεσμα ασθένειες όπως πελλάγρα, μια μεταβολική δυσλειτουργία, σε μειωμένη διάθεση ή και κατάθλιψη, αύξηση της επιθετικότητας, κυρίως λόγω μειωμένης συγκέντρωσης σεροτονίνης κ.α. Όσον αφορά επίπεδα άνω του επιθυμητού δεν παρατηρείται τοξικότητα, καθώς η περίσσεια τρυπτοφάνης οξειδώνεται στο ήπαρ.

Φαρμακευτικά η τρυπτοφάνη έχει χορηγηθεί ως συμπλήρωμα διατροφής για την θεραπεία κατάθλιψης και άλλων συμπτωμάτων, υπήρξε όμως μια επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των προϊόντων αυτών και του συνδρόμου ηωσινοφιλίας μυαλγίας που χαρακτηρίζεται από χρόνια νευροπαθεία. Γενικότερα η τρυπτοφάνη και οι μεταβολίτες της εμπλέκονται σε διάφορους τύπους παθολογίας, θα ασχοληθούμε με τις συνθήκες στις οποίες η μειωμένη διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης παίζει ρόλο στη συμπτωματολογία της διατροφής.

Συμπερασματικά, η βιοχημεία και ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης βρίσκεται στο επίκεντρο των μελετών λόγω της συσχέτισης με παθολογικές ασθένειες. Σπουδαίο είναι λοιπόν, να γνωρίζουμε όλες τις πτυχές του αμινοξέως τρυπτοφάνη, την σπουδαιότητα του και την μεταβολική του πορεία στον ανθρώπινο οργανισμό.

Λέξεις – Κλειδιά

Τρυπτοφάνη, Αμινοξέα, Σεροτονίνη, Σύνδρομο Ηωσινοφιλίας Μυαλγίας, Κατάθλιψη, Πελλάγρα.

Abstract

The subject of the dissertation includes the study of one essential amino acid, tryptophan. By the necessity we mean that his composition can not be made in the body and his intake is through food.

This study includes the biochemistry of tryptophan, ie its chemical structure, as well as its metabolic pathways for its metabolism to other substances in the human body. Accordingly, the metabolic pathway is metabolized to other compounds as important for the proper functioning and growth of the body as tryptamine neurotoxic, serotonin, neuroprotective and antioxidant melatonin and other important compounds. The public of all these compounds is that they have tryptophan as a precursor and its recommended dietary intake is on average 4 mg per kilogram of body weight.

Reduced dietary intake is likely to lead to a deficiency resulting in diseases such as pellagra, a metabolic dysfunction, reduced mood and / or depression, increased aggression, mainly due to decreased serotonin concentration, etc. For levels above the desired level, no toxicity is observed, as excess tryptophan is oxidized in the liver.

Drug of tryptophan has been administered as a dietary supplement for the treatment of depression and other symptoms, but there has been an epidemiological correlation between the consumption of these products and the myalgia eosinophilia syndrome characterized by chronic neuropathies. In general, tryptophan and its metabolites are involved in various types of pathology, we will deal with conditions in which decreased availability of tryptophan plays a role in the nutrition symptomatology.

In conclusion, the biochemistry and metabolism of tryptophan is at the heart of studies due to the association with pathological diseases. It is therefore very important to know all the aspects of the amino acid tryptophan, its importance and its metabolic pathway to the human organism.

Keywords

Tryptophan, Amino acids, Serotonin, Eosinophilia Myalgia Syndrome, Depression, Pellagra

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	iv
Abstract	vi
Περιεχόμενα.....	vii
Κατάλογος Σχημάτων	ix
Συνομογραφίες & Ακρωνύμια.....	x
Εισαγωγή.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο : ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ.....	2
1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ	2
1.2. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ	2
1.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο : ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ.....	10
2.1. ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ.....	10
2.2. ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ.....	15
2.3. ΤΡΥΠΤΑΜΙΝΗ	18
2.4. ΚΙΝΟΛΙΝΙΚΟ ΟΞΥ	20
2.5. ΚΥΝΟΥΡΕΝΙΚΟ ΟΞΥ	22
2.6. ΣΥΝΕΝΖΥΜΑ NAD ΚΑΙ NADP.....	22
2.7. ΝΙΑΣΙΝΗ	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο : ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ.....	25
3.1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ	25
3.2. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ	27
3.3. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	29
3.4. ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ	35

3.5. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	41
3.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ	41
3.7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο : ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	44
4.1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑΣ ΜΥΑΛΓΙΑΣ	45
4.2. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	47
4.3. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	48
4.4. ΠΕΛΛΑΓΡΑ	50
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ	53
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	55

Κατάλογος Σχημάτων

Σχήμα 1 Τρυπτοφάνη	4
Σχήμα 2 Μεταβολικοί οδοί Τρυπτοφάνης	8
Σχήμα 3 Σεροτονίνη	12
Σχήμα 4 Μελατονίνη.....	18
Σχήμα 5 Τρυπταμίνη	19

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
ΦΝΕ	Φλεγμονώδεις Παθήσεις Εντέρου
ΣΗΜ	Σύνδρομο Ηωσινοφιλίας Μυαλγίας
ΤΡΠ	Τρυπτοφάνη
ΚΥΝ	Κνουρενίνη

Εισαγωγή

Η τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ και απαραίτητο συστατικό της διαίτας, διότι δεν μπορεί να γίνει η σύνθεση του στο σώμα, αλλά προσλαμβάνεται μέσω της τροφής. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνική σύνθεση, και είναι επίσης ο πρόδρομος μιας ποικιλίας βιολογικών δραστικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης, της μελατονίνης, τρυπταμίνης, του κινολινικού οξέως και του κυνουρενικού οξέως. Επιπλέον, η τρυπτοφάνη είναι ένας πρόδρομος για το συνένζυμα NAD και NADP, και μπορεί να αντικαταστήσει την νιασίνη ως απαραίτητο θρεπτικό συστατικό.

Τόσο η υπερβολική πρόσληψη όσο και η ανεπάρκεια της τρυπτοφάνης είναι επιβλαβή για την υγεία. Στο παρελθόν, η τρυπτοφάνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία πολλών ασθενειών, αλλά τώρα έχουν αποσυρθεί από την αγορά, στις περισσότερες χώρες, διότι κάποια παρασκευάσματα έχουν δείχθει ότι προκαλούν σύνδρομο ηωσινοφιλίας μυαλγίας, μια ασθένεια που συνδέεται με μυϊκό πόνο, ηωσινοφιλία και μια ποικιλία από δερματικά και νευρολογικά συμπτώματα.

Η συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση καλύπτει τη βιοχημεία της τρυπτοφάνης, την διαιτητική πρόσληψη τρυπτοφάνης, τις αρνητικές επιπτώσεις των χαμηλών επιπέδων τρυπτοφάνης που προκύπτουν από μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση, ή αυξημένο μεταβολισμό της, η πιθανή της συσχέτιση με διάφορες ασθένειες, τα θεραπευτικά αποτελέσματα της και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις όταν η τρυπτοφάνη δοθεί ως φάρμακο (Sainio et al 1995)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ και απαραίτητο συστατικό της διαίτας, διότι δεν μπορεί να γίνει η σύνθεση του στο σώμα, αλλά προσλαμβάνεται μέσω της τροφής (Bipath et al 2016). Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνική σύνθεση, και είναι επίσης ο πρόδρομος μιας ποικιλίας βιολογικών δραστικών ενώσεων συμπεριλαμβανομένης της σεροτονίνης, της μελατονίνης, τρυπταμίνης, του κινολινικού οξέως και του κυνουρενικού οξέως. Επιπλέον, η τρυπτοφάνη είναι ένας πρόδρομος για το συνένζυμα NAD και NADP (Boulet et al 2017), και μπορεί να αντικαταστήσει την νιασίνη ως απαραίτητο θρεπτικό συστατικό, καθώς χρησιμοποιείται για την σύνθεση της (νιασίνης) και λέγεται ότι παίζει ρόλο στην ανοσολογική ρύθμιση της λειτουργίας των T-κυττάρων. (Bipath et al 2016).

1.2. ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Η L-Τρυπτοφάνη ανακαλύφθηκε από τον αγγλικό χημικό F. Hopkins και Cole το 1901, είναι ένα μεγάλο ουδέτερο αρωματικό αμινοξύ που υπάρχει στους ζωντανούς οργανισμούς και είναι ένα από τα 20 L-αμινοξέα ενσωματωμένα στις πρωτεΐνες κατά τη διάρκεια της διαδικασίας μετάφρασης mRNA. Η L-Τρυπτοφάνη είναι ένα από τα 8 βασικά απαραίτητα αμινοξέα για τους ανθρώπους που δεν μπορούν να συντεθούν ενδογενώς και πρέπει να εφοδιάζονται με τροφή.

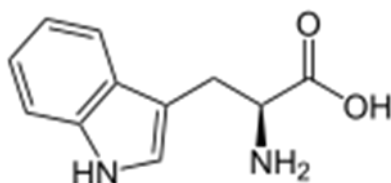
Είναι το μόνο αμινοξύ που προέρχεται από ινδόλη, ένας δικυκλικός δακτύλιος που σχηματίζεται από ένα βενζόλιο και μία ομάδα πυρρόλης, συνδεδεμένος με μια αμινομάδα (NH₂) και μια καρβοξυλομάδα (COOH). Η παρουσία του δακτυλίου ινδόλης στη χημική δομή της τρυπτοφάνης δίνει υψηλά υδρόφοβα χαρακτηριστικά σε αυτό το μόριο μεταξύ όλων των πρωτεϊνών. Στην πραγματικότητα, ως αμινοξύ έχει τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων άνθρακα C (C11).

Μεταβολίζεται για να παράγει βιολογικώς δραστικές ενώσεις ινδόλης οι οποίες έχουν μεγάλη επίδραση στις λειτουργίες ζωής.

Στην πραγματικότητα, εκτός από το ότι υπάρχει στη χημική δομή του νευροδιαβιβαστή της σεροτονίνης και της μελατονίνης στους ανθρώπους και τα ζώα, ο δακτύλιος ινδολίου της τρυπτοφάνης μπορεί να μετασχηματιστεί σε βιοδραστικές ενώσεις ακόμη και από τα φυτά. Τέτοιες ενώσεις είναι η αυξίνη, οι ενώσεις ινδολυλο-γλυκοσινολάτες, σεαλκαλοειδές ινδολίου και στη φυσική παραισθησιογόνο διμεθυλοτρυπταμίνη. Συγκεκριμένα, η φυτική ορμόνη αυξίνη έχει βρεθεί συνδεδεμένη με μια ειδική οδό μεταβολισμού τρυπτοφάνης που εμπλέκεται στη φωτουπόδοξη και ανάπτυξη των φυτών. Ομοίως, η τρυπταμίνη και τα παράγωγα της, όπως η διμεθυλοτρυπταμίνη, έχουν βρεθεί στο κεντρικό νευρικό σύστημα των θηλαστικών όπου εκεί δρουν ως νευροδιαμορφωτές, αποκαλούμενες ως "ιχνοστοιχεία". Έτσι, η φυσιολογική σημασία των παραγώνων ινδολίου και των οδών τους στην εξέλιξη των ζωντανών οργανισμών περιλαμβάνει την ανάπτυξη, την ανταπόκριση στις παραλλαγές του φωτός και του περιβάλλοντος και την άμυνα κατά των ιών, των βακτηρίων, των παρασίτων και / ή των τοξικών ουσιών.

Η σημασία της διατήρησης άθικτου του δακτυλίου ινδόλης σε παράγωγα της τρυπτοφάνης είναι πολύ σημαντική και αντικατοπτρίζεται από φυσικούς θεραπευτικούς παράγοντες. Ένα παράδειγμα αποτελούν τα αλκαλοειδή φυτικής ινδόλης, όπως η βινμπλαστίνη και οι σχετικές ενώσεις, οι οποίες ασκούν στην πραγματικότητα αντικαρκινικές ιδιότητες. Επίσης, τα παράγωγα ινδολίου έχουν χρησιμοποιηθεί στην φαρμακολογική έρευνα ως σημείο εκκίνησης για τη σύνθεση θεραπευτικών ενώσεων. Αυτά περιλαμβάνουν τη μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη ένωση ινδομεθακίνη και το φάρμακο αντιυπερπενίας πινδολόλη, έναν αναστολέα β-αδρενοϋποδοχέα (Palego et al 2016).

Μέχρι σήμερα, έχει αναπτυχθεί ένας αριθμός μεθόδων για την ανάλυση της τρυπτοφάνης και των μεταβολιτών της, κυρίως με βάση την υγρή ή αέρια χρωματογραφία με διάφορες μεθόδους ανίχνευσης, όπως η Φασματομετρία μάζας, η απορρόφηση UV και φθορίζουσα, η ηλεκτροχημική και η διασπορά φωτός διασκορπισμού. (Lesniak et al 2013)



Σχήμα 1 Τρυπτοφάνη

Εκτός από το γεγονός ότι είναι ένα ενδιάμεσο της σύνθεσης πρωτεϊνών και πεπτιδίων, αποτελεί αντικείμενο επιστημονικών ερευνών στην ανθρώπινη βιολογική έρευνα από δεκαετίες λόγω του μετασχηματισμού του, μετά από απορρόφηση, σε μια σειρά μικρών βιοδραστικών, ενώσεων καθεμία από τις οποίες μπορεί να επηρεάσει αριθμό κυτταρικών μεταβολικών οδών και φυσιολογικών αποκρίσεων.

Ως εκ τούτου, μεταβολές των ενώσεων που λαμβάνονται από την τρυπτοφάνη μπορούν να βρεθούν συνδεδεμένες με μια ποικιλία μεταβολικών ασθενειών και συνδρόμων που επηρεάζουν αυτά τα συστήματα και όργανα που είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση της χημικής, κυτταρικής και συμπεριφορικής ομοιόστασης, όπως το νευροενδοκρινικό, το ανοσοποιητικό σύστημα και το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Μεταξύ των ενώσεων που παράγονται από την τρυπτοφάνη στο ανθρώπινο σώμα, υπάρχει ο νευροδιαβιβαστής σεροτονίνης (5-υδροξυ-τρυπταμίνη 5-HT), μια βιογενής αμίνη η οποία είναι γνωστό ότι ρυθμίζει στο ανθρώπινο κεντρικό νευρικό σύστημα τις κύριες προσαρμοστικές αντιδράσεις και απαντήσεις σε περιβαλλοντικές αλλαγές, όπως την διάθεση, την γνωστική λειτουργία, την νοημοσύνη, την παρορμητικότητα, τη λίμπιντο, τη διατροφική συμπεριφορά και τη θερμοκρασία του σώματος. Παράλληλα με το ρόλο του ως νευροδιαβιβαστή, ρυθμίζει επίσης τη λειτουργία του εντέρου, τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις, τη διαδικασία διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων του αίματος και την αιμοδυναμική λειτουργία.

Επιπλέον, η σεροτονίνη με τη σειρά της είναι ο πρόδρομος των κίρκαδικών ρυθμιστών N-ακετυλ-5-HT και μελατονίνης, που παράγονται κυρίως στον επίφυτο αδένα αλλά και στην περιφέρεια. Στα σπονδυλωτά και τους ανθρώπους, ένα άλλο κύριο μεταβολικό μονοπάτι της τρυπτοφάνης είναι η διάσπαση του δακτυλίου ινδόλης, μέσω του λεγόμενου «μονοπατιού κυνουρενίνης» το οποίο παράγει ένα αριθμό μορίων που

εμπλέκονται στη φλεγμονή, στην ανοσοαπόκριση, στη διεγερτική νευροδιαβίβαση και σε πολλές άλλες λειτουργίες (Palego et al 2016).

1.3. ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Η τρυπτοφάνη είναι ένα αμινοξύ σημαντικό για τον ζωντανό οργανισμό. Για τη σύνθεση πρωτεϊνών χρησιμοποιείται λιγότερο από το 1% της τροφικής τρυπτοφάνης και το υπόλοιπο αποικοδομείται μέσω αποκαρβοξυλίωσης, διαμεράσης, υδροξυλίωσης ή οξειδωσης, οδηγώντας στη δημιουργία φυσιολογικά σημαντικών ενώσεων όπως η νευροδραστική τρυπταμίνη, η νευροπροστατευτική μελατονίνη ή η ανοσοκατασταλτική κυνουρενίνη (KYN).

Περίπου το 80-90% της διαιτητικής τρυπτοφάνης μεταβολίζεται σε κυνουρενίνη μέσω της λεγόμενης οδού κυνουρενίνης και της δημιουργίας διουκλεοτιδίου αδενίνης νικοτιναμιδίου (NAD), ενός σημαντικού συνενζύμου.

Επιπλέον, η οδός μεθοξυινδόλης χρησιμοποιεί περίπου 1-2% της L-τρυπτοφάνης και παράγει τις νευροενεργές ενώσεις σεροτονίνη και μελατονίνη (Sadok et al 2017; Kollmann et al 2008).

Λόγω του ότι η συγκέντρωσή του στο σώμα είναι χαμηλότερη από όλα τα αμινοξέα, μπορεί να διαδραματίσει έναν περιοριστικό ρόλο στο ρυθμό σύνθεσης πρωτεϊνών. Στον εγκέφαλο των θηλαστικών, η τρυπτοφάνη είναι ο πρόδρομος της σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνης).

Η σεροτονίνη φαίνεται να δρα ως νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο και έχει τροποποιητικό ρόλο στην επεξεργασία νευρικών πληροφοριών. Θεωρείται ότι αναστέλλει μια ποικιλία συμπεριφορών περιλαμβανομένης της επιθετικότητας, της παρορμητικότητας, της επιλογής τροφής και αλκοόλ, της διέγερσης, της σεξουαλικής συμπεριφοράς και της αντίδρασης στον πόνο. Επιπλέον, η σεροτονίνη εμπλέκεται στον έλεγχο της διάθεσης.

Η σεροτονίνη σχηματίζεται με υδροξυλίωση και αποκαρβοξυλίωση τρυπτοφάνης, ενώ η άμεση αποκαρβοξυλίωση της τρυπτοφάνης οδηγεί στην τρυπταμίνη.

Η τρυπαμίνη υπάρχει στον εγκέφαλο σε πολύ χαμηλότερα επίπεδα, αλλά μπορεί να διαμορφώσει τη δράση της σεροτονίνης στους νευρώνες.

Στην επίφυση υπάρχει δραστική σύνθεση σεροτονίνης η οποία μεταβολίζεται περαιτέρω στη μελατονίνη. Η μελατονίνη εκκρίνεται από τον επίφυτο αδένα ενεργά κατά τη διάρκεια της νύχτας και η σύνθεση της παρεμποδίζεται από το φως. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η χορήγηση της τρυπτοφάνης στους ανθρώπους αυξάνει τα επίπεδα μελατονίνης στο αίμα. (Sainio et al 1996)

Η τρυπτοφάνη είναι ο μοναδικός πρόδρομος της περιφερικά και κεντρικά παράγομενης σεροτονίνης. Ωστόσο, η δεύτερη πιο διαδεδομένη μεταβολική οδός της τρυπτοφάνης μετά την σύνθεση πρωτεΐνης είναι η οδός κυνουρενίνης, που αντιπροσωπεύει περίπου το 90% του μεταβολισμού τρυπτοφάνης. (Trisha et al 2016)

Δύο ένζυμα εκκινούν αυτήν την οδό, η τρυπτοφάνη-2,3-διοξυγενάση στο ήπαρ και ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση η οποία υπάρχει σε μία ποικιλία ιστών και προκαλείται από τα γλυκοκορτικοειδή και την τρυπτοφάνη. Μια ποικιλία ενώσεων που προκαλούν απελευθέρωση γλυκοκορτικοειδών, συμπεριλαμβανομένου του νικοτιναμιδίου, μπορεί να προκαλέσει αυτό το ένζυμο. Η ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση υπάρχει σε ποικίλους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του εντέρου, του στομάχου, των πνευμόνων και του εγκεφάλου, καθώς και των μακροφάγων και μονοκυττάρων και προκαλείται από την ιντερφερόνη γ.

Στους ανθρώπους, τα γλυκοκορτικοειδή μπορούν να αυξήσουν τον ρυθμό καταβολισμού της τρυπτοφάνης, υποδηλώνοντας ότι η τρυπτοφάνη 2,3-διοξυγενάση είναι κανονικά το κύριο ένζυμο που καταλύει την τρυπτοφάνη.

Εντούτοις, όταν το ανοσοποιητικό σύστημα διεγείρεται, μπορεί να προκληθεί επαγωγή 2,3-διοξυγενάσης ινδολαμίνης με ιντερφερόνη γάμμα. Σε αυτή την κατάσταση η αποικοδόμηση της τρυπτοφάνης από 2,3-διοξυγενάση ινδολαμίνης μπορεί να γίνει σημαντική.

Υπάρχουν διάφοροι σημαντικοί μεταβολίτες κατά μήκος της οδού κυνουρενίνης, συμπεριλαμβανομένου του κινουρενικού οξέος, ο οποίος είναι ένας ανταγωνιστής στους υποδοχείς του γλουταμικού και το κινολινικό οξύ που είναι ένας αγωνιστής γλουταμικού. Η πλειονότητα της τρυπτοφάνης τελικά μετατρέπεται σε διοξείδιο του

άνθρακα, αλλά μια μικρή ποσότητα μπορεί να δράσει ως πρόδρομος των συνενζύμων NAD και NADP (Sainio et al 1996).

Μετά την πρόσληψή του στις διάφορες περιοχές, τους ιστούς και τα κύτταρα, η τρυπτοφάνη εισάγεται στο μεταβολισμό και τη σύνθεση πρωτεϊνών ή μπορεί να εισέλθει σε διάφορους μεταβολικούς οδούς ανάλογα με την έκφραση συγκεκριμένων ενζυμικών δραστηριοτήτων.

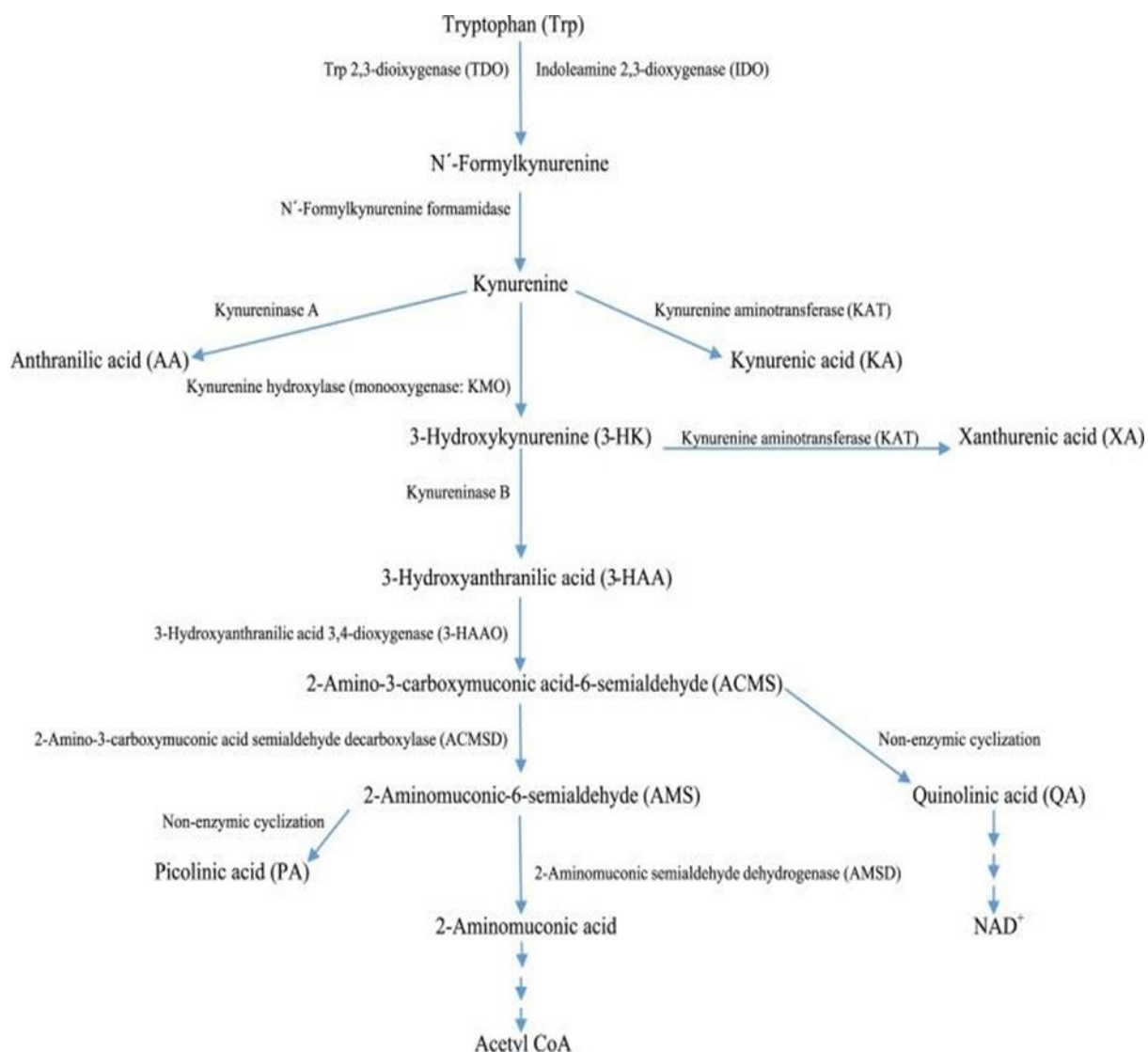
Στην ουσία, εκτός από τη μετατροφή πρωτεϊνών, ο μεταβολισμός τρυπτοφάνης μπορεί να χωριστεί σε δύο κύριους κλάδους:

1. Τον περιοριζόμενο σε περίπου 3-10% των βιομετασχηματισμών τρυπτοφάνης, ο οποίος διατηρεί άθικτο τον δακτύλιο ινδόλης ενώ παράγει χημικούς αγγελιαφόρους όπως οι ινδολαμίνες σεροτονίνη, νορμολατονίνη και μελατονίνη και τρυπταμίνη και των παραγώγων της
2. Το επικρατέστερο (περίπου 90% ή περισσότερο), το οποίο διασπά τον δακτύλιο ινδόλης που παράγει την διαδρομή κυνουρενίνης, νικοτινικό οξύ και διουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου (NAD⁺) (Palego et al 2016).

Στο ανθρώπινο σύστημα, η σεροτονίνη παράγεται από τρυπτοφάνη μέσω δύο βημάτων. Αρχικά, η τρυπτοφάνη μετατρέπεται σε 5-υδροξυτρυπτοφάνη (5-HW) με τη δράση υδροξυλάσης τρυπτοφάνης. Το 5-HW στη συνέχεια αποκαρβοξυλιώνεται για να σχηματίσει σεροτονίνη, μια αντίδραση στην οποία δρα η υδροξυλάση τρυπτοφάνης.

Στα φυτά, η σεροτονίνη συντίθεται μέσω μιας διαφορετικής οδού, όπου η τρυπτοφάνη μετατρέπεται αρχικά σε τρυπταμίνη με τρυπτοφάνη αποκαρβοξυλάση. Στη συνέχεια, η τρυπταμίνη μετατρέπεται σε σεροτονίνη μέσω της δράσης 5-υδροξυλάσης τρυπταμίνης (Islam et al 2016).

Το μονοπάτι κυνουρενίνης υπάρχει κυρίως στο ήπαρ, το οποίο περιέχει όλα τα ένζυμα που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση NAD⁺ από την τρυπτοφάνη και είναι υπεύθυνο για το 90% της συνολικής αποικοδόμησης τρυπτοφάνης υπό φυσιολογικές συνθήκες. Το μονοπάτι αυτό υπάρχει επίσης εξωηπατικά, αλλά η συνεισφορά της στην αποικοδόμηση τρυπτοφάνης είναι κανονικά ελάχιστη (5% -10%) αλλά γίνεται ποσοτικά πιο σημαντική υπό συνθήκες ανοσοποιητικής ενεργοποίησης και δεν περιλαμβάνει όλα τα ένζυμα της οδού (Abdulla Badawy 2017).



Σχήμα 2 Μεταβολικοί οδοί Τρυπτοφάνης

Θα ακολουθήσουμε έτσι αυτό το σχήμα για την περιγραφή των μεταβολικών οδών τρυπτοφάνης που παράγουν παράγωγα χαμηλού μοριακού βάρους. Το σχήμα συνοψίζει τη μεταφορά της τρυπτοφάνης στην κυκλοφορία του αίματος, την πρόσληψη σε διάφορους ιστούς και τις κύριες μεταβολικές μοίρες της.

Τόσο εξωγενείς όσο και ενδογενείς παράγοντες ρυθμίζουν λεπτομερώς την βιομετατροπή της τρυπτοφάνης. Η διατροφή αντιπροσωπεύει έναν από τους κύριους

παράγοντες που επηρεάζουν τη διαθεσιμότητα, τη διανομή και το μεταβολισμό της τρυπτοφάνης σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές (Palego et al 2016).

Εκτός από τον απαραίτητο ρόλο της στην πρωτεϊνική σύνθεση, το βασικό αμινοξύ τρυπτοφάνη είναι ο πρόδρομος πολλών φυσιολογικών σημαντικών μεταβολιτών που παράγονται κατά τη διάρκεια της αποικοδόμησής του κατά μήκος των 4 μονοπατιών. Οι 3 μικρές οδούς (και τα σημαντικά προϊόντα τους) είναι (1) υδροξυλίωση (σεροτονίνη, 5-υδροξυτρυπταμίνη ή 5-HT στον εγκέφαλο, και η μελατονίνη στην επίφυση), (2) αποκαρβοξυλίωση (τρυπταμίνη), (3) διαμεταμόλη (ινδολοπυρικοϊκό οξύ) (Palego et al 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ

Οι μεταβολίτες της τρυπτοφάνης ρυθμίζουν μια ποικιλία φυσιολογικών διεργασιών και οι μεταγενέστεροι μεταβολίτες τους εισέρχονται στο μονοπάτι κυνουρενίνης. Οι σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές των μεταβολιτών και οι δραστηριότητες των σχετιζόμενων ενζύμων σε αυτήν την οδό είναι ενδεικτικές και θα είναι στόχοι παρέμβασης.

Η μεταβολή της οδού κυνουρενίνης έχει περιγραφεί σε διάφορες ασθένειες όπως ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ασθένεια Alzheimer, Parkinson, Huntington και σκλήρυνση κατά πλάκας.

Τα επίπεδα του μεταβολίτη κυνουρενίνης αντιπροσωπεύουν τη συνολική κατάσταση του κεντρικού νευρικού συστήματος και η μέτρηση των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο βιοδείκτη της γήρανσης του κεντρικού νευρικού συστήματος. (Keon et al 2017)

2.1. ΣΕΡΟΤΟΝΙΝΗ

Η τρυπτοφάνη είναι ο μοναδικός πρόδρομος της περιφερικά και κεντρικά παραγόμενης σεροτονίνης, δηλαδή το υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη) και θεωρείται ένας πολύ γνωστός νευροδιαβιβαστής στα θηλαστικά. (Islam et al 2016)

Η κεντρική παραγωγή σεροτονίνης αντιπροσωπεύει μόλις το 5% της ολικής σύνθεσης με τη συντριπτική πλειοψηφία της σεροτονίνης να παράγεται στην περιφέρεια. (Jenkins et al 2016).

Για να εμφανιστεί η κεντρική παραγωγή σεροτονίνης, η τρυπτοφάνη πρέπει πρώτα να αποκτήσει πρόσβαση στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Η τρυπτοφάνη ανταγωνίζεται για μεταφορά με αρκετά άλλα αμινοξέα απαραίτητα για τη λειτουργία του εγκεφάλου. Αυτός ο ανταγωνισμός για τη μεταφορά αποτελεί τη βάση για ορισμένες οξείες διατροφικές συνήθειες μείωσης της τρυπτοφάνης.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι το μεγαλύτερο μέρος της τρυπτοφάνης δεσμεύεται στην αλβουμίνη του πλάσματος και ως εκ τούτου δεν είναι διαθέσιμο για μεταφορά στον εγκέφαλο. Αυτό κανονικά περιορίζει την διαθέσιμη τρυπτοφάνη για κεντρική σύνθεση σεροτονίνης, αλλά η απελευθέρωση της τρυπτοφάνης από την αλβουμίνη θα μπορούσε να αυξήσει τη μεταφορά. Εκτός από τα ελεύθερα επίπεδα τρυπτοφάνης, τα ευρήματα από μελέτες αποδεικνύουν ότι πρέπει να υπάρχουν άλλοι, επί του παρόντος άγνωστοι, μηχανισμοί που ελέγχουν την κεντρική πρόσληψη τρυπτοφάνης.

Η ελεύθερη τρυπτοφάνη πλάσματος διεισδύει μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στον εγκέφαλο (θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 3) και μετασχηματίζεται ενζυματικά στα πευελοκύτταρα από 5-υδροξυτρυπτοφάνη σε 5-υδροξυτρυπταμίνη.

Πολλοί παράγοντες σε αυτήν την πορεία είναι περιοριστικοί για τη σύνθεση της σεροτονίνης. Η σύνθεση σεροτονίνης επηρεάζεται από τρεις παράγοντες.

- την συγκέντρωση της ελεύθερης τρυπτοφάνης πλάσματος,
- ο ρυθμός μεταφοράς της ελεύθερης τρυπτοφάνης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και από
- τη δραστηριότητα της τρυπτοφάνης υδροξυλάσης.

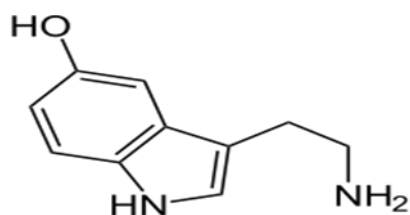
Απ' την άλλη πλευρά η περιφερική σύνθεση εμφανίζεται σε ιστούς όπως στα οστά, στους μαστικούς αδένες, στο πάγκρεας, αλλά στο γαστρεντερικό επιθήλιο εμφανίζεται η μεγαλύτερη πηγή σύνθεσης.

Ο άξονας του εγκεφάλου είναι ένα αμφίδρομο σύστημα επικοινωνίας μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού σωλήνα, συνδέοντας τα συναισθηματικά και γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου με τον περιφερειακό έλεγχο και τη λειτουργία του εντέρου. Η σεροτονίνη είναι ένα βασικό στοιχείο αυτού του άξονα, που ενεργεί ως νευροδιαβιβαστής στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στο εντερικό νευρικό σύστημα που υπάρχει στο τοίχωμα του εντέρου. Επιπλέον η σεροτονίνη παράγεται από ενδοκρινικά κύτταρα και δρα ως παρακρινική ορμόνη στο έντερο και ως ενδοκρινής ορμόνη που μεταφέρεται μέσω του αίματος που συνδέεται με τα αιμοπετάλια. Ο ρόλος της ως ορμόνης περιλαμβάνει την σύνδεση των δύο άκρων του εγκεφάλου-εντέρου καθώς επίσης συνεπιδρά στην ρύθμιση της οστικής πυκνότητας και του μεταβολισμού.

Οι υποδοχείς σεροτονίνης βρίσκονται στις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη μάθηση και στη μνήμη, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, της αμυγδαλής και του ιππόκαμπου. Ο υποδοχέας 5-HT₃ είναι μοναδικός μεταξύ των επί του παρόντος γνωστού υποτύπων σεροτονεργικών υποδοχέων. Οι σεροτονινεργικοί νευρώνες διεγείρουν μεγάλες περιοχές του ανθρώπινου εγκεφάλου. Μέσω αυτού του διάχυτου δικτύου στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η σεροτονίνη ρυθμίζει μια ευρεία σειρά λειτουργιών, όπως ο ύπνος, ο έλεγχος της όρεξης, τη θερμοκρασία, την διάθεση και την γνώση.

Η επίδραση της σεροτονίνης στη διάθεση έχει διερευνηθεί χρησιμοποιώντας μια τεχνική οξείας εξάντλησης της τρυπτοφάνης μέσω της αναστολής του ενζύμου σύνθεσης σεροτονίνης, δηλαδή την αφαίρεση του υποστρώματος της τρυπτοφάνης από τον εγκέφαλο. Η μείωση των επιπέδων τρυπτοφάνης σε τρόφιμα προκαλεί μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στον εγκέφαλο, επιτρέποντας την ανάλυση της εξαρτώμενης από σεροτονίνη συμπεριφοράς. Ωστόσο, η μείωση των κεντρικών επιπέδων σεροτονίνης μέσω της εξάντλησης της τρυπτοφάνης πειραματικά επέτρεψε κάποια διευκρίνιση του ρόλου της σεροτονίνης σε διαφορετικούς τρόπους εκμάθησης.

Η ταχεία εξάντληση της τρυπτοφάνης από τη διατροφή επιτρέπει τη διερεύνηση της επίδρασης των μειωμένων επιπέδων τρυπτοφάνης και ως εκ τούτου παρέχει ένα παράδειγμα για τη μελέτη του ρόλου της σεροτονίνης στις κεντρικές διεργασίες (Jenkins et al 2016).



Σχήμα 3 Σεροτονίνη

Η τεχνική οξείας εξάντλησης τρυπτοφάνης έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα για να μελετήσει την επίδραση της χαμηλής σεροτονίνης στον ανθρώπινο εγκέφαλο.

Μελέτες μείωσης της τρυπτοφάνης δείχνουν ότι η χαμηλή σεροτονίνη μπορεί να μειώσει τη διάθεση και επίσης να αυξήσει την επιθετικότητα, αν και τα αποτελέσματα ποικίλλουν μεταξύ των μελετών με παρόμοιους συμμετέχοντες. Ορισμένοι είχαν μείωση στην διάθεση τους και άλλοι δεν παρουσίασαν καμία επίδραση στη διάθεση. Αυτό δείχνει ότι η χαμηλή σεροτονίνη μπορεί να συμβάλει στη μειωμένη διάθεση, αλλά δεν μπορεί από μόνη της να προκαλέσει μειωμένη διάθεση, εκτός αν άλλα άγνωστα συστήματα αλληλεπιδρούν με τη σεροτονίνη την μειώσουν.

Μελέτες που χρησιμοποιούν συμπλήρωμα τρυπτοφάνης καταδεικνύουν ότι η αυξημένη σεροτονίνη μπορεί να μειώσει την αμφιβολία και να αυξήσει την ευχάριστη διάθεση. Οι κοινωνικές αλληλεπιδράσεις που είναι πιο ευχάριστες και λιγότερο αμφιλεγόμενες συνδέονται με την καλύτερη διάθεση. Έτσι, η σεροτονίνη μπορεί να έχει άμεσες επιπτώσεις στη διάθεση, αλλά μπορεί επίσης να είναι σε θέση να επηρεάσει τη διάθεση μέσω αλλαγών στην κοινωνική συμπεριφορά.

Δεδομένου ότι η κοινωνική στήριξη και η κοινωνική απομόνωση έχουν μια σημαντική σχέση τόσο με τη σωματική όσο και με την ψυχική υγεία, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για τις επιπτώσεις της ικανότητας της σεροτονίνης να διαμορφώνει την κοινωνική συμπεριφορά για τη ρύθμιση της διάθεσης και για τη μελλοντική σωματική και ψυχική υγεία.

Η σεροτονίνη ως νευροδιαβιβαστής μονοαμίνης λειτουργεί ως ορμόνη, νευροδιαμορφωτής και ψυχοδραστικό μέσο. Η περιφερική σεροτονίνη εμπλέκεται στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης και μπορεί να εμποδίσει την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Η σεροτονίνη βιοσυντίθεται από τρυπτοφάνη και μπορεί να ληφθεί από ορισμένα τρόφιμα. Ωστόσο, οι πληροφορίες σχετικά με τη διαιτητική πρόσληψη σεροτονίνης είναι σπάνιες.

Πρώτη φορά ανακαλύφθηκε ως αγγειοσυσταλτικό που απελευθερώνεται από τα αιμοπετάλια κατά τη διάρκεια πήξη του αίματος και αργότερα, ως νευροδιαβιβαστής μονοαμίνης στο αίμα και στον εγκέφαλο. Η δραστηριότητα των νευροδιαβιβαστών της σεροτονίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα επηρεάζει την όρεξη, τον ύπνο, το άγχος, τη σεξουαλική συμπεριφορά, τη διάθεση και τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.

Σχεδόν το 2% της σεροτονίνης του σώματος βρίσκεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενώ το υπόλοιπο 98% υπάρχει περιφερειακά. Η περιφερική σεροτονίνη συντίθεται από τα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπου ενεργεί ως περιφερική ορμόνη.

Σε μια μελέτη πραγματοποιήθηκε ανάλυση σχετικά με τα επίπεδα σεροτονίνης σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά με την μέθοδο φθορισμού HPLC, βρέθηκε πως τα υψηλότερα επίπεδα σεροτονίνης στα φρούτα ανιχνεύθηκαν στο ακτινίδιο και στον ανανά και μέτρια επίπεδα να υπάρχουν στο αβοκάντο.

Βέβαια η κατανομή της σεροτονίνης στα φρούτα και τους ιστούς των φυτών δεν είναι ομοιόμορφη, και τα επίπεδα είναι γνωστό ότι αυξάνονται καθώς τα φρούτα ωριμάζουν σε πολλά είδη, συμπεριλαμβανομένης της τομάτας, αν και το αντίστροφο ισχύει για τον ανανά.

Αντίστοιχα στα φυλλώδη λαχανικά όπως σπανάκι, μαρούλι, λάχανο και κινέζικο λάχανο ανιχνεύτηκαν ποσότητες σεροτονίνης μικρότερες 0,19 μg/ γρ. Όλα τα λαχανικά ρίζας και βλαστών είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα σεροτονίνης όπως σπαράγγια, καρότο και κρεμμύδι μεταξύ άλλων.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι τα περισσότερα από τα φρούτα μπορούν να θεωρηθούν καλές πηγές σεροτονίνης (Islam et al 2016).

Υψηλά επίπεδα τρυπτοφάνης απαιτούνται για τη σύνθεση σεροτονίνης και έχει υπάρξει προηγούμενη μελέτη πρότειναν ότι τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης συνδέονται στενά με αυξημένα επίπεδα τρυπτοφάνης.

Η σεροτονίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του ανθρώπινου μεταβολισμού, στην ομοιόσταση, καθώς και στη ρύθμιση της διαφοροποίησης των λιποκυττάρων και των λιπιδίων στο σώμα.

Ωστόσο, αν η κατανάλωση φυτικών προϊόντων που περιέχουν σεροτονίνη έχει οφέλη για την υγεία χρειάζεται περαιτέρω έρευνα. Λαμβάνοντας υπόψη τις επιδράσεις της σεροτονίνης στους ανθρώπους, δίαιτες εμπλουτισμένες σε τρόφιμα με σεροτονίνη όπως φρούτα και λαχανικά μπορεί να αποτρέψει ορισμένες ασθένειες όπως το μεταβολικό σύνδρομο.

Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την περαιτέρω κατανόηση της διατροφικής αξίας του φαγητού μας, επιτρέποντάς

μας έτσι να κάνουμε επιλογές τροφίμων που μεγιστοποιούν τα οφέλη για την υγεία (Islam et al 2016).

2.2. ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ

Η μελατονίνη (N-ακετυλ-5-μεθοξυτρυπταμίνη) είναι μία νευροορμόνη που συντίθεται κυρίως στον επιγονώδη αδένα και έχει πολλά αποτελέσματα σε ένα ευρύ φάσμα φυσιοπαθολογικών λειτουργιών. (Boutin et al 2005). Συντίθεται από το αμινοξύ τρυπτοφάνη στα θηλαστικά κατά τη διάρκεια της νύχτας (Saleh et al 2017).

Στους ανθρώπους η μελατονίνη παράγεται από την επίφυση, που βρίσκεται μεν στον εγκέφαλο, αλλά έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το «σήμα» της μελατονίνης αποτελεί μέρος του συστήματος που ρυθμίζει τον κύκλο του ύπνου προκαλώντας χημικά υπνηλία και μειώνοντας τη θερμοκρασία του σώματος, αλλά το κεντρικό νευρικό σύστημα (συγκεκριμένα ο υπερχιασματικός πυρήνας) είναι αυτό που ελέγχει κυρίως τον ημερήσιο κύκλο (Rishardson et al 2005).

Τα επίπεδα της μελατονίνης στα βρέφη αυτορυθμίζονται περίπου τον τρίτο μήνα μετά τη γέννηση, οπότε τα υψηλότερα επίπεδα αρχίζουν να μετρώνται μεταξύ του μεσονυκτίου και της 8ης πρωινής ώρας. (Ardura et al 2003).

Η μελατονίνη είναι μια ένωση που είναι πανταχού παρόν σε όλους τους οργανισμούς. Έχει βρεθεί σε βακτήρια, μονοκύτταρα ευκαρυωτικά, μακροφύκη, μύκητες, φυτά και ζώα. Μια πρωταρχική βιολογική λειτουργία της μελατονίνης σε πρωτόγονους μονοκύτταρους οργανισμούς είναι η αντιοξειδωτική άμυνα για την προστασία από την τοξική βλάβη των ελεύθερων ριζών.

Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, η μελατονίνη έχει υιοθετηθεί από πολυκύτταρους οργανισμούς για να εκτελέσει πολλές άλλες βιολογικές λειτουργίες. Αυτές οι λειτουργίες πιθανόν περιλαμβάνουν την περιβαλλοντική ανοχή στους μύκητες και τα φυτά, τη σεξουαλική σηματοδότηση στα πτηνά και τα ψάρια, την εποχική αναπαραγωγική ρύθμιση στα θηλαστικά και την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα σε όλα τα σπονδυλωτά που εξετάστηκαν.

Επιπλέον, η πτώση της παραγωγής της μελατονίνης κατά τη διάρκεια της γήρανσης μπορεί να υποδηλώνει γήρανση σε όρους βιο-ρολογιού σε πολλούς οργανισμούς. Αντίστροφα, τα υψηλά επίπεδα μελατονίνης μπορούν να χρησιμεύσουν ως σήμα ζωτικότητας και υγείας. (Tan et al 2010).

Έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και διάφορες βιολογικές επιδράσεις όπως η ανοσολογική άμυνα και οι αντινεοπλασματικές δραστηριότητες. Ανιχνεύεται στους σπόρους, ρίζες, φρούτα και σε φύλλα φυτών. Ο ρόλος της στα φυτά είναι παρόμοια με εκείνη στα ζώα και η περιεκτικότητά της σε φυτικούς ιστούς είναι πολύ υψηλότερη από ό, τι στους ζωικούς ιστούς. (Saleh et al 2017).

Η μελατονίνη απομονώθηκε για πρώτη φορά από βόειο κωνοειδή αδένα και πιστεύεται ότι παράγεται αποκλειστικά στον επίφυτο αδένα που ενεργεί τοπικά ως μια ορμόνη που ρυθμίζει τους κίρκαδικούς κύκλους.

Περαιτέρω μελέτες έχουν ανακαλύψει ένζυμα που σχετίζονται με την μελατονίνη σε διάφορους άλλους ιστούς. Αυτά τα γεγονότα, σε συνδυασμό με την ανακάλυψη του ισχυρού αντιοξειδωτικού της μελατονίνης και τις ιδιότητες της στην διαμόρφωση των κυττάρων, προήγαγε την κατάσταση της μελατονίνης από μια ορμόνη που περιορίζεται στον εγκέφαλο, σε ένα πανταχού παρόν μόριο που εμπλέκονται στη ρύθμιση πολλών βιολογικών λειτουργιών όπως ο κίρκαδικός ρυθμός, η εποχιακή αναπαραγωγή, το καρδιαγγειακό σύστημα, το ανοσοποιητικό σύστημα, το νευρικό σύστημα, το ενεργειακό ισοζύγιο και τη γήρανση.

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες έχουν αποκαλύψει τη συμμετοχή της μελατονίνης στην προστασία από ένα φάσμα ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, της παχυσαρκίας, των γαστρεντερικών διαταραχών, των ανοσολογικών διαταραχών, των καρδιαγγειακών παθήσεων, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών και πολυάριθμων καρκίνων όπως ο καρκίνος του παγκρέατος ο καρκίνος του ήπατος, ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη και ο καρκίνος του στόματος.

Η γαστρεντερική οδός είναι μια σημαντική πηγή παραγωγής μελατονίνης και αποθήκευσης της, καθώς περιέχει μέχρι και 400 φορές περισσότερη μελατονίνη από ότι ο επίφυτος αδένας με επίπεδα να υπερβαίνουν 100 φορές περισσότερα τα επίπεδα του ορού.

Η περιεκτικότητα της γαστρεντερικής οδού σε μελατονίνη προέρχεται από πολλές πηγές όπως:

1. ενδογενής παραγωγή στα μιτοχόνδρια των γαστρεντερικών κυττάρων
2. η παραγωγή από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου,
3. τη διατροφική πρόσληψη τροφών πλούσιων σε μελατονίνη και
4. πρόσληψη μελατονίνης από άλλους ιστούς

Οι φυσιολογικές λειτουργίες της μελατονίνης στην γαστρεντερική οδό περιλαμβάνουν την αναστολή της συστολής των λείων μυών, την ρύθμιση ιόντων και την μεταφορά και έκκριση νερού, προκαλώντας εξουδετέρωση γαστρικού οξέος με όξινο ανθρακικό άλας, έλεγχο στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αύξηση λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, και διαμόρφωση του μυεντεριτικού νευρικού συστήματος (Asgharia et al 2017).

Η μελατονίνη είναι ικανή να καταλύει ενδογενώς αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως καταλάση και δισμουτάση υπεροξειδίου. Μία θετική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων μελατονίνης στο πλάσμα και το οξειδωτικό στρες. (Boutin et al 2005) Διαθέτει εξαιρετική άμεση και έμμεση αντιοξειδωτική δραστηριότητα η οποία με τη σειρά της περιορίζει την οξειδωτική βλάβη του DNA. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η καρκινογένεση. Επιπλέον, η μελατονίνη μπορεί να προκαλέσει τον αποκλεισμό σηματοδότησης αυξητικού παράγοντα σε καρκινικά κύτταρα και τον αποκλεισμό κυτταρικού κύκλου προκαλώντας μείωση του πολλαπλασιασμού. Μειώνει επίσης, τις μεταστάσεις μέσω διαμόρφωσης των διακυτταρικών αλληλεπιδράσεων και διαταράσσει τις κυτταροσκελετικές δομές οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος με μελατονίνη ενισχύει τα αντικαρκινικά αποτελέσματά του.

Οι αντιοξειδωτικές δράσεις της μελατονίνης διεξάγονται από πολλούς μηχανισμούς. Η μελατονίνη μειώνει το οξειδωτικό στρες στο κύτταρο με α) άμεση δραστηριότητα δέσμευσης ριζών β), αναστολή των προ-οξειδωτικών ενζύμων και γ) προστασία των μιτοχονδρίων μειώνοντας τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών. (Asgharia et al 2017)

Στα όσπρια βιοδραστικές ενώσεις όπως οι φαινολικές ενώσεις και η μελατονίνη αυξάνουν κατά τη διάρκεια της βλάστησης και τα επίπεδα τους ποικίλουν ανάλογα με

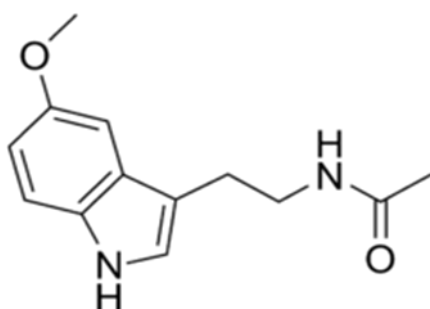
τα φυτικά είδη, τις ποικιλίες σπόρων και τις συνθήκες βλάστησης (Paucar Menacho et al 2010; Aguilera et al 2016).

Η κατανάλωση βλαστημένων σπόρων μειώνουν το οξειδωτικό στρες αυξάνοντας τα επίπεδα των αντιοξειδωτικών ενζύμων στο πλάσμα του αίματος και τις αντιοξειδωτικές ενζυματικές δραστηριότητες σε διαφορετικούς ζωικούς ιστούς.

Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες σχετικά με την επίδραση της διαδικασίας βλάστησης σχετικά με την περιεκτικότητα σε μελατονίνη σε βρώσιμους σπόρους (φασόλια, φακές, σπόροι, μηδική, κιχώριο, βιασμός, κόκκινος καρπός και ηλιόσποροι) (Kim, Cho 2011; Aguilera 2015).

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια έρευνα σε σπόρους κατα την διάρκεια βλάστησης και βρέθηκε πως οι σπόροι ρεβιθιών είχαν την υψηλότερη περιεκτικότητα σε μελατονίνη και στην συνέχεια οι σπόροι σέσκουλας, οι σπόροι φακής, οι σπόροι λούπινου και τελικά τα φασόλια (Saleh et al 2017).

Γενικότερα η μελατονίνη (5-μεθοξυ-N-ακετυλοπυταμίνη) είναι μια ορμόνη επιγονιδιακή και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου. Έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία για την πρόκληση ύπνου με ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα σε ενήλικες και παιδιά σε κέντρα στο εξωτερικό (Ibekwe et al 2017).



Σχήμα 4 Μελατονίνη

2.3. ΤΡΥΠΤΑΜΙΝΗ

Τα παράγωγα τρυπταμίνης είναι κοινώς γνωστά και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ημικρανίας και της παχυσαρκίας. Παρόλα αυτά, η ίδια η τρυπταμίνη είναι

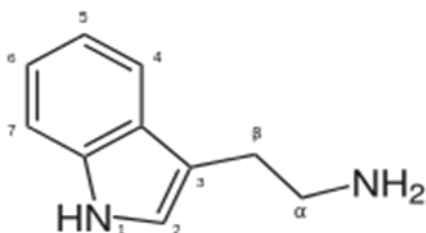
νευροτοξική και πιστεύεται ότι προκαλεί νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Ταυτόχρονα, οι τρυπταμίνες συμπεριλαμβανομένης της μελατονίνης, έχουν δείξει αντικαρκινική δράση με υψηλούς φαρμακολογικούς δείκτες. Συνολικά, τα παράγωγα της τρυπταμίνης έχουν υψηλό δυναμικό για τη θεραπεία όγκων. (Salikov et al 2015)

Η τρυπταμίνη (ινδολ-3-αιθυλαμίνη) είναι ένα παράγωγο ινδόλης και είναι ένωση χαμηλή μοριακού βάρους (160,2 g mol). Σχηματίζεται με την αποκαρβοξυλίωση του αμινοξέος τρυπτοφάνη, και είναι πρόδρομος της σεροτονίνης, ένας νευροδιαβιβαστής που δρα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στον γαστρεντερικό σωλήνα.

Τρόφιμα με περιεκτικότητα σε τρυπταμίνη έχουν οι μπανάνες, ντομάτες, το τυρί (μοτσαρέλα) και το κρέας. Εντοπίζεται επίσης σε ορισμένα φρούτα και λαχανικά, στο τυρί, τα αυγά, τα αλκοολούχα ποτά, και άλλα ζυμωμένα τρόφιμα, σε ένα ευρύ φάσμα συγκεντρώσεων.

Η συγκέντρωση των αμινών στα τρόφιμα εξαρτάται από τους υπάρχοντες μικροοργανισμούς, το ένζυμο αποκαρβοξυλάσης τη δραστηριότητα συγκεκριμένων αμινοξέων και την ευνοϊκότητα του ενζυμικών συνθηκών. Μόλις, σχηματιστούν βιογενείς αμίνες στα τρόφιμα, για να καταστραφούν απαιτείται είτε παστερίωση είτε μαγείρεμα. Ο προσδιορισμός των βιογενών αμινών σε προϊόντα διατροφής έχει λάβει παγκοσμίως προσοχή λόγω των επικίνδυνων επιπτώσεών τους στον άνθρωπο όπως είναι το εξάνθημα, η ημικρανία, η υπέρταση και η υπόταση. Επομένως αποτελούν έναν δείκτη ποιότητας τροφίμων.

Βρίσκονται σε μια ποικιλία τροφίμων και ποτών, ειδικά σε τρόφιμα πλούσια σε πρωτεΐνες (ψάρι και κρέας) και σε ζυμωμένα τρόφιμα (τυρί, σαλάμι), σε ποτά (κρασί, μύρα), φρούτα, λαχανικά χυμούς εσπεριδοειδών, σοκολάτες, σάλτσες ψαριών και λουκάνικα (Costa et al 2016).



Σχήμα 5 Τρυπταμίνη

Μαζί με άλλες βιογενείς αμίνες, η τρυπταμίνη είναι πιθανό μόριο νευροδιαβιβαστή. (Marochkin et al 2017).

Η τρυπταμίνη και τα σχετικά ανάλογα έχουν μια ποικιλία σημαντικών βιολογικών δραστηριοτήτων. Για παράδειγμα, η 5-υδροξυτρυπταμίνη (σεροτονίνη) παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές θεμελιώδεις διαδικασίες, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της διάθεσης, του ύπνου και της συστολής των μυών.

Η μελατονίνη έχει διάφορες λειτουργίες στον άνθρωπο, όπως ρύθμιση του ύπνου, αλληλεπιδράσεις με το ανοσοποιητικό σύστημα και λειτουργεί ως αντιοξειδωτικό. (Yeo et al 2012)

Πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση σχετικά με τα επίπεδα τρυπταμίνης σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά με την μέθοδο φθορισμού HPLC και βρέθηκε πως τα υψηλότερα επίπεδα τρυπταμίνης στα φρούτα ανιχνεύθηκαν στο ακτινίδιο και χαμηλές ποσότητες ανιχνεύθηκαν στο ροδάκινο. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι τρυπταμίνη βρέθηκε σε σχετικά χαμηλά επίπεδα σε όλα τα τρόφιμα. (Islam et al 2016).

2.4. ΚΙΝΟΛΙΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το κινολινικό οξύ είναι ένας μεταβολίτης αποικοδόμησης τρυπτοφάνης που λαμβάνεται μέσω της οδού κυνουρενίνης (Kalaska et al 2016) και παράγεται φυσικά στον εγκέφαλο των θηλαστικών, στο ανθρώπινο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Singh et al 2017) και ι στο ήπαρ. Το μονοπάτι κυνουρενίνηςτο οποίο έχει υποδειχθεί ότι εμπλέκεται στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών, περιλαμβάνει τον καταβολισμό της τρυπτοφάνης στην κυνουρενίνη, η οποία με τη σειρά της μεταβολίζεται περαιτέρω σε κυνουρενικό οξύ ή κινολινικό οξύ.

Μεταβολές στα επίπεδα της τρυπτοφάνης, της κυνουρενίνης, του κυνουρενικού οξέως και κινολινικού οξέως έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που πάσχουν από κατάθλιψη, σχιζοφρένεια και νόσο του Alzheimer, μεταξύ άλλων. (Lopez. et al 2016).

Το κινολινικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση πολλών ασθενειών. Η συγκέντρωση του στον ορό αυξάνεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, κίρρωση

του ήπατος και πολλές άλλες φλεγμονώδεις ασθένειες. (Kalaska et al 2016). Έχει προταθεί να εμπλέκεται σε λοιμώξεις, φλεγμονώδεις νευρολογικές διαταραχές και στην ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών. Κατά την άποψη αυτή, υπήρξαν αρκετές μελέτες που διεξήχθησαν για να διερευνηθεί ο εντοπισμός του κινολινικού οξέως στον εγκέφαλο και οι νευροτοξικές του επιδράσεις. (Lopez et al 2016)

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, ο μεταβολισμός τρυπτοφάνης λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ. Σε περίπτωση φλεγμονής η αποικοδόμηση της τρυπτοφάνης μέσω της οδού κινουρενίνης εμφανίζεται κυρίως στο αίμα και στους λεμφοειδείς ιστούς. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες ενεργοποιούν την κινουρενίνη-3-μονοοξυγενάση. Αυτές οι συνθήκες οδηγούν σε αύξηση παραγωγή ορού κινολινικού οξέως σε ασθενείς με διάφορες φλεγμονώδεις ασθένειες. (Kalaska et al 2016).

Η παρουσία του κινολινικού οξέως σε επίπεδα 10-40 μM είναι ένας σαφής δείκτης πολλών νευρολογικών διαταραχών καθώς και ανεπάρκειας της βιταμίνης B6 στον άνθρωπο. Τα φυσιολογικά επίπεδα του βρίσκονται κάτω από 100 nM, ενώ το αυξημένο επίπεδο αυτού του μορίου (10- 40 μM) μπορούν να ανιχνευθούν σε παθολογικές καταστάσεις. Τα αυξημένα επίπεδα του αποτελούν <<σημάδι>> για πολλές νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος Alzheimer, ή η ασθένεια Huntington.

Εκτός από αυτά τα αποτελέσματα, τα αυξημένα επίπεδα (30- 164 μM) έχουν επίσης αναγνωριστεί ως σαφής ένδειξη ανεπάρκειας της βιταμίνης B6 στον άνθρωπο.

Επομένως όλες αυτές οι αναφορές αποκαλύπτουν ότι το αυξημένο επίπεδο του κινολινικού οξέως μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση της παρουσίας πολλών ασθενειών. (Singh et al 2017).

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε μειωμένη ανοσοαντιδραστικότητα του κινολινικού οξέως στον ιππόκαμπο ασθενών που υποφέρουν από κατάθλιψη. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι η παραγωγή και η συσσώρευση του κινολινικού οξέως στο κεντρικό νευρικό σύστημα εμπλέκεται σε πολλές φλεγμονώδεις νευρολογικές διαταραχές και λοιμώξεις.

Επιπλέον, κατά την κατάθλιψη που σχετίζεται με μια προ-φλεγμονώδη κατάσταση, η ανοσοδραστικότητα του κινολινικού οξέως βρέθηκε ότι είναι αυξημένη. (Lopez. et al 2016)

2.5. ΚΥΝΟΥΡΕΝΙΚΟ ΟΞΥ

Το κυνουρενικό οξύ είναι ένας τελικός μεταβολίτης της οδού κυνουρενίνης από την αποικοδόμηση τρυπτοφάνης. (Turski et al 2016; Kegela et al 2017). Βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις (10-150 μM) τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά και συντίθεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. (Tuboly et al 2015).

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κυνουρενικό οξύ ρυθμίζει τόσο τις φυσιολογικές όσο και τις συμπεριφορικές παραμέτρους που σχετίζονται με ψυχωσικές διαταραχές. (Kegela et al 2017).

Το κινουρενικό οξύ είναι αυξημένο στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μετά από λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος και σε ψυψωτικές διαταραχές (Holmberg et al 2017), όπως στην σχιζοφρένεια και την διπολική διαταραχή (Kegela et al 2017).

Το κινουρενικό οξύ ασκεί νευροπροστατευτική δράση και αντιοξειδωτική δράση. Υπό παθολογικές συνθήκες, η παρουσία του αναφέρεται για την πρώτη στον εγκέφαλο των θηλαστικών από τις πρώτες φάσεις του εγκεφαλικού επεισοδίου.

Σε αυτή την μελέτη τα σημαντικότερα ευρήματα είναι ότι, στο εγκεφαλικό επεισόδιο, η έκφραση του συμβαίνει από τα πρώτα στάδια και βρίσκεται αποκλειστικά στις περιοχές που έχουν προσβληθεί. Έτσι, υπάρχει μια τέλεια ανατομική σχέση μεταξύ του εμφράγματος και την έκφραση του (Mangas et al 2017).

2.6. ΣΥΝΕΝΖΥΜΑ NAD ΚΑΙ NADP

Τα NAD και NADP είναι σημαντικοί συμπαράγοντες για τις περισσότερες κυτταρικές οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις και ως εκ τούτου είναι απαραίτητες για τη διατήρηση της κυτταρικής αναπνοής.

Το NAD (δινουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου) είναι βασικός μεταβολίτης καθώς συμμετέχει σε έναν τεράστιο αριθμό οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, αλλά εμπλέκεται επίσης σε μια ποικιλία αντιδράσεων. Είναι ένα συνένζυμο που βρίσκεται σε όλα τα ζωντανά κύτταρα. Η ένωση είναι ένα δινουκλεοτίδιο, επειδή αποτελείται από δύο νουκλεοτίδια ενωμένα μέσω των φωσφορικών τους ομάδων. Ένα νουκλεοτίδιο περιέχει

μια βάση αδενίνης και το άλλο νικοτιναμίδιο. Το δινουκλεοτίδιο αδενίνης νικοτιναμιδίου υπάρχει σε δύο μορφές: μία οξειδωμένη και μειωμένη μορφή συντομεύεται ως NAD + και NADH αντίστοιχα (Gossmanna et al 2014).

2.7. ΝΙΑΣΙΝΗ

Το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο, που αναφέρονται συλλογικά ως νιασίνη, είναι πρόδρομοι διατροφής των βιοδραστικών μορίων δινουκλεοτιδίου αδενίνης νικοτιναμιδίου NAD και NADP.

Η διαθεσιμότητα της διατροφικής νιασίνης στους ανθρώπους αντανακλάται άμεσα από την περιεκτικότητα NAD στο σώμα με βιοχημικό προσδιορισμό αίματος ή ιστού.

Η περιεκτικότητα σε νιασίνη ποικίλλει σε διάφορες ομάδες τροφίμων. Τα ψάρια, το κρέας, το γάλα, τα φιστίκια και το εμπλουτισμένο αλεύρι είναι καλές πηγές νιασίνης για κατανάλωση από τον άνθρωπο. (Kirkland et al 2018).

Η νιασίνη ταξινομείται ως βιταμίνη, αλλά αυτή η ένωση μπορεί να παραχθεί μέσω των μεταβολικών μετασχηματισμών της τρυπτοφάνης. Αυτό εξηγεί γιατί ασκεί προστατευτική δράση κατά της εμφάνισης συμπτωμάτων πελλάγρας σε δίαιτες χαμηλής νιασίνης (Baranyi et al 2017).

Το νικοτινικό οξύ, μια μορφή βιταμίνης B3, είναι ένα υδατοδιαλυτό θρεπτικό συστατικό που απαντάται σε ζωικές και χορτοφαγικές τροφές. Η βιταμίνη B3 για υγιείς ανθρώπους θεωρείται απαραίτητη σε δόσεις 20 mg ημερησίως. Σε υψηλότερες δόσεις, έχει περιγραφεί ως ωφέλιμο σε μερικούς ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές (Jonsson et al 2018).

Η νιασίνη, είναι ένας ασφαλής, ευρέος φάσματος παράγοντας μείωσης λιπιδίων που χρησιμοποιείται για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η νιασίνη αναστέλλει την απελευθέρωση ελεύθερου λιπαρού οξέως από τα λιποκύτταρα και μειώνει τα επίπεδα του στο πλάσμα στους ανθρώπους κατά τη νηστεία. Η νιασίνη καταστέλλει επίσης την ηπατική λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, τη λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας και τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και αυξάνει τη χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) πλάσματος. Επιπλέον, η νιασίνη εμφανίζει

πολλαπλές αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, μέσω μηχανισμών που δεν σχετίζονται με τις επιδράσεις της στην HDL. Επιπλέον, η νιασίνη καταστέλλει την αθηρογένεση σε υπερλιπιδαιμικά ποντίκια (Kong et al 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

3.1. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗ

Μια βασική θεώρηση που προκύπτει από τις προηγούμενες παραγράφους είναι ότι η τρυπτοφάνη είναι πολύτιμη για τη ζωή. Η βιοσυνθετική της πορεία είναι στην πραγματικότητα πολύ δαπανηρή και απαιτεί την έκφραση αρκετών ενζύμων και υποστρωμάτων.

Οι συνιστώμενες διατροφικές ημερήσιες δόσεις τρυπτοφάνης για τους ανθρώπους ενήλικες κυμαίνονται από 250 έως 425 mg / ημέρα, που αντιστοιχούν σε βάρος σώματος 3,5-6 mg/ kg (κατά μέσο όρο 4 mg/kg) την ημέρα. Τα νεογνά και τα παιδιά απαιτούν από τη διατροφή πολύ υψηλότερα επίπεδα τρυπτοφάνης από τους ενήλικες, περίπου 12 mg/kg ημέρα (Jenkins et al 2016).

Μια καθημερινή διατροφική πρόσληψη σε περίπου 20 mmol λέγεται ότι απαιτείται για να διατηρήσει τα κανονικά επίπεδα στο πλάσμα. Η πλειονότητα της τρυπτοφάνης χρησιμοποιείται για τη σύνθεση των ιστικών πρωτεϊνών, ενώ περίπου το 1% της διαιτολογικής τρυπτοφάνης χρησιμεύει ως υπόστρωμα για τη βιοσύνθεση της σεροτονίνης. (Bipath et al 2016).

Μαζί με την κυστεΐνη, η τρυπτοφάνη είναι το βασικό αμινοξύ που απαιτείται σε μικρότερη ποσότητα στην ανθρώπινη διατροφή. Αυτό θεωρείται ένα παράδοξο φαινόμενο, λόγω της ποικιλίας σημαντικών ενζυματικών αντιδράσεων στο σώμα και της παραγωγής μεταβολιτών που προέρχονται από την τρυπτοφάνη, θα έδειχνε ότι μόνο μια "σωστή" ποσότητα αυτού του αμινοξέως είναι απαραίτητη για τον άνθρωπο, χωρίς να χρειάζεται να συσσωρευτεί και να αποθηκευτεί., καθώς η χημεία του είναι απαραίτητη για την υγεία, αλλά όχι για τη συσσώρευσή της στους ιστούς.

Το αμινοξύ τρυπτοφάνη εισάγεται όπως όλα τα άλλα αμινοξέα στο σώμα με τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες, κυρίως φυτικής ή ζωικής προέλευσης. Τα ζωικά τρόφιμα σε υψηλότερη περιεκτικότητα τρυπτοφάνης είναι το γάλα, το τυρί και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά (άσπρα), κρέας και θαλασσινά (ψάρια και καρκινοειδή). Φυτικής προέλευσης είναι οι πατάτες, τα ρεβίθια, η σόγια, το κακάο και οι ξηροί καρποί (καρύδια, φουντούκια και κάσιους). Χαμηλότερα επίπεδα τρυπτοφάνης μπορούν να

βρεθούν σε ορισμένες ποικιλίες δημητριακών και αραβοσίτου. Παράλληλα έχει βρεθεί πως ο υψηλός γλυκαιμικός δείκτης και τα γλυκαιμικά γεύματα αυξάνουν επίσης τη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης (Jenkins et al 2016).

Έτσι, μια κανονική, ποικίλη και ισορροπημένη διατροφή, όπως αυτή στις ανεπτυγμένες χώρες, μπορεί να εξασφαλίσει σε μεγάλο βαθμό την καθημερινή απαίτηση τρυπτοφάνης.

Μια κύρια διατροφική επίδραση της τρυπτοφάνης για την ανθρώπινη διατροφή αντιπροσωπεύεται από χρόνια έκθεση σε μια διατροφή χαμηλή σε νιασίνη (βιταμίνη Β3) και τρυπτοφάνη, η οποία παράγει πελλάγρα, μια μεταβολική δυσλειτουργία που ορίζεται από σοβαρές αλλοιώσεις του δέρματος, του εντέρου και της εγκεφαλικής δραστηριότητας.

Η ανάλυση των θρεπτικών ουσιών, των βιταμινών, των βασικών στοιχείων και των αμινοξέων αποτελεί τη βάση για την καλή υγεία και την ανάπτυξη των παιδιών. Εκτός αυτού, η ποσότητα τρυπτοφάνης στη διατροφή αντιπροσωπεύει μια πρόκληση για την ανθρώπινη υγεία και τη διατροφική κατάσταση παγκοσμίως, ειδικά όσον αφορά τη ρύθμιση της συγκέντρωσης στο πλάσμα καθώς και την πρόσληψη σε ιστούς και εγκέφαλο.

Μία ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι η επίδραση του πλούσιου πρωινού σε τρυπτοφάνη και της έκθεσης στο φως κατά τη διάρκεια της ημέρας, με την έκκριση μελατονίνης τη νύχτα. Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από τον επίφυδο αδένα στον εγκέφαλο. Η έκκριση ελέγχεται από τον υποθάλαμο και αποτελεί το κεντρικό βιολογικό ρολόι των κερκαδικών ρυθμών στους ανθρώπους. Στο κλινικό πεδίο, οι κλινικοί γιατροί και οι ερευνητές χρησιμοποιούν τη μελατονίνη για τη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου: για την θεραπεία της αϋπνίας και της κατάθλιψης, και συνιστάται από μερικούς κλινικούς γιατρούς ως προληπτικό παράγοντα για τον καρκίνο του μαστού.

Η τρυπτοφάνη μπορεί να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μετασχηματίζεται σε σεροτονίνη στον εγκέφαλο, όπου στη συνέχεια μετατρέπεται στη μελατονίνη. Η βιοσύνθεση της μελατονίνης περιορίζεται από την δραστηριότητα της N-ακετυλοτρανσφεράσης αρυλαλκυλαμίνης της οποίας η δραστηριότητα επηρεάζεται από

το φως. Η έκκριση μελατονίνης στο σάλιο το βράδυ αλλάζει σημαντικά και έτσι το πλούσιο σε τρυπτοφάνη πρωινό και η έντονη έκθεση στο φως κατά τη διάρκεια της ημέρας προωθούν την έκκριση μελατονίνης και ως συνέπεια βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου. (Fukushige et al 2014)

Πραγματοποιήθηκε μια ανάλυση σχετικά με τα επίπεδα τρυπτοφάνης σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά με την μέθοδο φθορισμού HPLC και βρέθηκε πως τα υψηλότερα επίπεδα τρυπτοφάνης στα φρούτα βρέθηκαν στο καρπούζι, στα πράσινα σταφύλια, στο πικρό πεπόνι, στην μπανάνα, στον ανανά, στην φράουλα και στο αβοκάντο. Μέτρια επίπεδα τρυπτοφάνης ανιχνεύτηκαν στο γκρειπφρουτ, στο ροδάκινο, στο κεράσι και χαμηλά επίπεδα στο μήλο και στα αχλάδια. Αντίστοιχα στα φυλλώδη λαχανικά υψηλότερες ποσότητες ανιχνεύθηκαν στο σπανάκι, στο μπροκολο και μέτριες στο μαρούλι. Στα λαχανικά ρίζας και βλαστών υψηλά επίπεδα βρέθηκαν στην πατάτα, στο σπαράγγι, στο κρεμμύδι, στην πιπεριά και στο τζίντζερ.

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι τα περισσότερα από τα λαχανικά που αναλύθηκαν βρέθηκαν ότι είναι καλές πηγές τρυπτοφάνης (Islam et al 2016).

3.2. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ

Η πρόσληψη αμινοξέων λαμβάνει χώρα σε όλους τους ιστούς και τα κύτταρα ανάλογα με την ανάγκη για πρωτεϊνική σύνθεση ή αποικοδόμηση, κυρίως στο έντερο, το συκώτι και τον μυϊκό ιστό στην διαμορφωση του. Μόλις προσληφθούν μαζί με τα τρόφιμα, όλα τα αμινοξέα, συμπεριλαμβανομένης της τρυπτοφάνης, απορροφώνται από το έντερο, περνούν στην κυκλοφορία του αίματος, μεταφέρονται σε όλες τις κύριες περιοχές ιστών, τους συνολικούς μυς και το ήπαρ και τελικά λαμβάνονται από τα κύτταρα για να αποτελούν τμήμα της χρησιμοποιούμενης ομάδας αμινοξέων για τη σύνθεση και τη μετατροπή των πρωτεϊνών.

Η πρωτεόλυση και ο καταβολισμός των πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα αναστέλλουν, εν μέρει, το ενδοκυτταρικό απόθεμα των αμινοξέων (και της τρυπτοφάνης) για την επακόλουθη πρωτεϊνική σύνθεση και εν μέρει προκαλούν την απελευθέρωσή τους στην κυκλοφορία του αίματος.

Η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και η κορτιζόλη είναι οι ρυθμιστικές ορμόνες της ενδογενούς μεταστροφής της πρωτεΐνης: η ινσουλίνη αναστέλλει την πρωτεολυτική δράση και προάγει την ανάκτηση των αμινοξέων από την κυκλοφορία του αίματος για την πρωτεϊνική σύνθεση στους ιστούς (ολικός μυς), ενώ η γλυκαγόνη μειώνει τα πλασματικά αμινοξέα ως αλανίνη, γλυκίνη και προλίνη, για χρήση στη σύνθεση γλυκόζης στο ήπαρ. Η κορτιζόλη αυξάνει τα επίπεδα αμινοξέων στο πλάσμα (εκροή από τους μυς), αλλάζοντας την ισορροπία προς την πρωτεόλυση.

Ταυτόχρονα, κάθε αμινοξύ μπορεί να υποβληθεί σε δική του ρύθμιση, προκαλώντας τη δική του κυτταρική εισροή και έξοδο, σε σχέση με την σύνθεση αμινοξέων τόσο των ενδογενών πρωτεϊνών όσο και εκείνων που προέρχονται από τη διατροφή. Επίσης, πολλοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο ή η σωματική δραστηριότητα συμπίπτουν για να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις πλάσματος των αμινοξέων.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την διαιτητική τρυπτοφάνη, πρέπει να επισημανθεί ότι ο βαθμός της σχετικής συμβολής της στην σύνθεση / υποβάθμιση πρωτεϊνών παραμένει ασαφής. (Palego et al 2016)

Η Τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που βρίσκεται σε πολλά τρόφιμα όπως στο κρέας, στα γαλακτοκομικά, στα φρούτα και στους σπόρους. Η διατροφή είναι όχι μόνο αναγκαία ως μεταβολικό καύσιμο για το σώμα, γίνεται όλο και πιο φανερό ότι υπάρχει μια σύνδεση μεταξύ της διατροφής και της εγκεφαλικής λειτουργίας όπως η διάθεση και τη γνωστική λειτουργία.

Η τρυπτοφάνη αντιπροσωπεύει ένα βασικό στοιχείο για τη λειτουργία του εγκεφάλου, λόγω του ρόλου του ως πρόδρομος για την παραγωγή του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη).

Διατροφικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα τρυπτοφάνης στο αίμα και άλλα αμινοξέα μπορούν να τροποποιήσουν την πρόσληψη τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο, και κατά συνέπεια του ρυθμού σχηματισμού σεροτονίνης.

Ένα διάχυτο δίκτυο εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, σχηματίζει και παίζει ένα σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και της γνωστικής λειτουργίας. Η μετατόπιση των επιπέδων τρυπτοφάνης, είτε οξεία είτε χρόνια μετά από εξάντληση ή χρήση συμπληρωμάτων, είναι μια πειραματική διαδικασία για την τροποποίηση των

περιφερικών και κεντρικών επίπεδων σεροτονίνης. Χαμηλά επίπεδα σεροτονίνης στον εγκέφαλο σχετίζονται με την κακή μνήμη και καταθλιπτική διάθεση ωστόσο αυτό θα πρέπει να είναι σε συμφωνία με κάποια βιολογική ή γενετική προδιάθεση που αλληλεπιδρά με την μειωμένη σεροτονίνη και μειώνει την διάθεση. Μέσα από το διάχυτο δίκτυο εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος, η σεροτονίνη ρυθμίζει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών, όπως τον ύπνο, τον έλεγχο της όρεξης και της θερμοκρασίας, τη διάθεση και τη γνωστική λειτουργία.

Δίαιτες ή διάλυμα που περιέχουν μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα αλλά είναι ανεπαρκή σε τρυπτοφάνη επάγουν μια μείωση της τρυπτοφάνης πλάσματος. Η επίδραση αυτή πιστεύεται ότι οφείλεται στο ότι η απομάκρυνση της τρυπτοφάνης από τη διατροφή διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών στο ήπαρ, το οποίο εξαντλεί την διαθέσιμη τρυπτοφάνη πλάσματος. Εκτός από την αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών του ήπατος, τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα περιλαμβάνονται στη διατροφή ανταγωνίζονται με τρυπτοφάνη για μεταφορά κατά μήκος του φραγμού αίματος του εγκεφάλου και έτσι περιορίζουν την είσοδο της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Αυτό μειώνει τρυπτοφάνη, και ως εκ τούτου τη σεροτονίνη, σε κεντρικό επίπεδο.

Η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης τρυπτοφάνης μπορεί να επηρεάσει την κατάθλιψη και τη διάθεση των υγιών συμμετεχόντων με αποτέλεσμα λιγότερο καταθλιπτικά συμπτώματα και καλύτερες καταστάσεις στην διάθεση, όταν φυσιολογικά επίπεδα τρυπτοφάνης ήταν παρούσα στη διατροφή τους. Ακόμα, κατανάλωση λιγότερης διαιτητικής τρυπτοφάνης οδήγησε σε περισσότερη ευερεθιστότητα και άγχος σε σύγκριση με όταν τα ίδια άτομα κατανάλωναν περισσότερο τρυπτοφάνη. (Palego et al 2016).

3.3. ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ ΣΤΟ ΠΛΑΣΜΑ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ

Τα επίπεδα της τρυπτοφάνης πλάσματος καθορίζονται από την ισορροπία μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης και της απομάκρυνσής της από το πλάσμα ως μέρος του βασικού ρόλου της στη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών. (Jenkins et al 2016).

Τα μη βασικά αμινοξέα, για τα οποία εκτός από τη διατροφή ο ρυθμός σύνθεσης τους είναι σε θέση να ελέγξει την ομοιοστατική ισορροπία των ενδογενών επιπέδων, τα βασικά αμινοξέα και οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται πιο άμεσα με την ποσότητα τους στη διατροφή.

Μια πρωταρχική και ενδιαφέρουσα πτυχή της ανθρώπινης βιολογίας της τρυπτοφάνης ορίζεται στην πραγματικότητα από την παρατήρηση ότι η διατροφή και ο τύπος γεύματος μπορούν να αλλάξουν τα επίπεδα στο πλάσμα καθώς και την πρόσληψη από διαφορετικούς τύπους κυττάρων. (Palego et al 2016).

Οι συγκεντρώσεις τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο επηρεάζονται από την απορρόφηση τρυπτοφάνης από την κυκλοφορία (Fernstrom et al 2013). Ένα ευρέως μελετημένο μοντέλο μηχανισμού πρόσληψης τρυπτοφάνης είναι ότι ρυθμίζει τη μεταφορά του μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Kollmann et al 2008). Για το λόγο αυτό, έχει διαπιστωθεί ότι η ινσουλίνη και άλλα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα όπως, η βαλίνη, η λευκίνη, η ισολευκίνη, η τρυπτοφάνη, η φαινυλαλανίνη, η τυροσίνη, η ιστιδίνη, η μεθεινίνη και η θρεονίνη διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο και στην πραγματικότητα, αυτά τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα ανταγωνίζονται μεταξύ τους για τον ίδιο μηχανισμό μεταφοράς μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, υπό τον έλεγχο της ινσουλίνης (Kollmann et al 2008; Fernstrom et al 2013). Συνεπώς, επηρεάζεται η πρόσληψη τρυπτοφάνης εγκεφάλου και η σύνθεση σεροτονίνης με μεταβολές στις συγκεντρώσεις της τρυπτοφάνης πλάσματος και άλλων μεγάλων ουδέτερων αμινοξέων.

Τα τρόφιμα που περιέχουν υδατάνθρακες και πρωτεΐνες τροποποιούν τις συγκεντρώσεις πλάσματος των ουδέτερων αμινοξέων, η κατάποσή τους από τους αρουραίους μεταβάλλει την πρόσληψη τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο και τη σύνθεση σεροτονίνης (Fernstrom et al 2013).

Αυτό εξηγεί γιατί ένα πλούσιο σε πρωτεΐνη γεύμα αυξάνει τα επίπεδα της τρυπτοφάνης στο πλάσμα, αλλά όχι την πρόσληψη του στον εγκέφαλο.

Η πρόσληψη τρυπτοφάνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα ευνοείται από πλούσια σε υδατάνθρακες γεύματα. Μετά από ένα γεύμα με υδατάνθρακες, η βιοσύνθεση σεροτονίνης αυξάνεται. Αυτός ο μηχανισμός έχει μελετηθεί εκτενώς σε θηλαστικά, καθώς η κατάποση υδατανθράκων αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης και την κάθαρση

των αμινοξέων από το πλάσμα, ιδίως των αμινοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας (BCAAs: βαλίνη, λευκίνη και ισολευκίνη), που μεταφέρονται από την κυκλοφορία του αίματος στους μύες, αυξάνοντας την διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης για πρόσληψη στο κεντρικό νευρικό σύστημα και, όπως περιγράφεται νωρίτερα, σε σύνθεση σεροτονίνης.

Η απελευθέρωση σεροτονίνης στο υποθαλαμικό επίπεδο ενεργοποιεί συγκεκριμένους υποτύπους υποδοχέα σεροτονίνης που αποδίδονται για να αναστέλλουν τους πυρήνες εγκεφάλου της όρεξης. Έτσι, η σύνθεση των γευμάτων, τα εύγευστα τρόφιμα και τα φτωχά πρωτεϊνικά τρόφιμα συμβάλλουν όλα στην πρόσληψη τρυπτοφάνης σε όλο τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό υπέρ της σύνθεσης σεροτονίνης.

Πλούσια σε πρωτεΐνες τρόφιμα περιέχουν στην πραγματικότητα τρυπτοφάνη, αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα από άλλα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα, τα οποία, γενικά, προκαλούν μάλλον αναστολή της πρόσληψης τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Εν συντομία ένα πλούσιο σε πρωτεΐνη γεύμα αυξάνει τη διαθεσιμότητα των αμινοξέων και της τρυπτοφάνης, αλλά ο ανταγωνισμός μεταξύ τους για μεταφορά στον εγκέφαλο μειώνει την είσοδο τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο σε σύγκριση με την ποσότητα που διασχίζει ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός μετά από δίαιτα χαμηλών πρωτεϊνών.

Από την άλλη πλευρά, μερικές πρωτεΐνες που περιέχουν υψηλότερη αναλογία τρυπτοφάνης / μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα από άλλες, όπως η α-γαλακτοαλβουμίνη που προέρχεται από το γάλα, μπορούν αντίθετα να αυξήσουν την πρόσληψη τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο. Επομένως, οι πρωτεΐνες μπορούν να ενισχύσουν τη σύνθεση σεροτονίνης αλλά σε σχέση με τη χαμηλή ή υψηλή περιεκτικότητά τους σε τρυπτοφάνη.

Μια άλλη σημαντική ρυθμιστική άποψη απορρόφησης αντιπροσωπεύεται από το γεγονός ότι η τρυπτοφάνη είναι ιδιαίτερα λιπόφιλη και ελάχιστα διαλυτή σε υδατικά διαλύματα στο φυσιολογικό pH, έτσι ώστε η μεταφορά του στο αίμα απαιτεί δέσμευση λευκωματίνης στο πλάσμα. Η τρυπτοφάνη είναι το μόνο αμινοξύ που μεταφέρεται από αλβουμίνη. Επομένως, στο πλάσμα υπάρχει ισορροπία μεταξύ ελεύθερων και δεσμευμένων επιπέδων τρυπτοφάνης.

Ο λόγος μεταξύ της ελεύθερης και δεσμευμένης με αλβουμίνη τρυπτοφάνης έχει επίσης βρεθεί ότι ρυθμίζει την διέλευση τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο υπό διάφορες συνθήκες, συμπεριλαμβανομένης της έντονης αθλητικής δραστηριότητας, της ενεργοποίησης του νευρικού συμπαθητικού συστήματος, της λιπόλυσης και των αυξημένων επιπέδων ελεύθερων λιπαρών οξέων (Palego et al 2016). Είναι γενικά αποδεκτό ότι το μεγαλύτερο μέρος της τρυπτοφάνης δεσμεύεται στην αλβουμίνη του πλάσματος και ως εκ τούτου δεν είναι διαθέσιμο για μεταφορά στον εγκέφαλο (Jenkins et al 2016).

Η ενδοεγκεφαλική πρόσληψη τρυπτοφάνης διευκολύνεται από την μετατόπιση της συνδεδεμένης με τρυπτοφάνης-αλβουμίνης προκαλώντας, ως αποτέλεσμα, την αυξημένη διαθεσιμότητα των ελεύθερων αμινοξέων. Η συνδεδεμένη τρυπτοφάνης-αλβουμίνη μετατοπίζεται επίσης μέσω αλληλεπιδράσεων με το ενδοθήλιο τριχοειδών αγγείων (Palego et al 2016).

Επιπλέον, μια δίαιτα ή ένα διάλυμα που περιέχει μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα αλλά με ανεπάρκεια της τρυπτοφάνης προκαλεί οξεία και αξιόπιστη μείωση της τρυπτοφάνης πλάσματος. Αυτό το φαινόμενο θεωρείται ότι οφείλεται στο ότι η απομάκρυνση της τρυπτοφάνης από τη διατροφή διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών στο ήπαρ, η οποία καταναλώνει την διαθέσιμη τρυπτοφάνη πλάσματος. Αυτή η επίδραση παρατηρήθηκε πειραματικά σε ζώα όπως ποντίκια, αρουραίοι, πρωτεύοντα θηλαστικά αλλά και στους ανθρώπους.

Εκτός από την αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών του ήπατος, τα μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα που περιλαμβάνονται στη δίαιτα ανταγωνίζονται την τρυπτοφάνη για μεταφορά στο αιματοεγκεφαλικό φράγμα και έτσι περιορίζουν την είσοδο της τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο όπως αναφέρθηκε προηγουμένως. Αυτό εξαντλεί την τρυπτοφάνη, και επομένως την κεντρική σύνθεση σεροτονίνης.

Οι μελέτες με τρωκτικά έδειξαν ότι η οξεία μείωση της τρυπτοφάνης μείωσε τα επίπεδα τρυπτοφάνης στον εγκέφαλο έως και 70%, με σχετικές μειώσεις στην κεντρική σεροτονίνη. Στον άνθρωπο η οξεία μείωση της τρυπτοφάνης αναστέλλει τη σύνθεση της σεροτονίνης και επίσης, μειώνει τις συγκεντρώσεις τρυπτοφάνης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και το 5-υδροξυϊνδολοξικό οξύ (5-HIAA), τον κύριο μεταβολίτη σεροτονίνης (Jenkins et al 2016).

Δεδομένου ότι το μεταβολική δραστηριότητα της μικροχλωρίδας που βρίσκεται στο ανθρώπινο έντερο επηρεάζει τη διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης και συνεπώς και την σεροτονινεργική σηματοδότηση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, πιθανώς η τρυπτοφάνη μεσολαβεί στην επικοινωνία μεταξύ του εντέρου και του εγκεφάλου και η συμμετοχή στη διαμόρφωση της ανθρώπινης συμπεριφοράς φαίνεται εύλογη (Pavlova et al 2017). Το σεροτονινεργικό σύστημα σχηματίζει ένα διάχυτο δίκτυο μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διάθεσης και της γνώσης.

Ο άξονας του εντέρου είναι ένα αμφίδρομο σύστημα μεταξύ του εγκεφάλου και του γαστρεντερικού σωλήνα, που συνδέει τα συναισθηματικά και γνωστικά κέντρα του εγκεφάλου με την περιφερειακή λειτουργία του πεπτικού συστήματος. Η επιρροή της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου στη συμπεριφορά καθίσταται όλο και πιο εμφανής, δημιουργώντας έτσι την πιθανότητα οι αλλοιώσεις στο έντερο να είναι σημαντικές στην παθοφυσιολογία των διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος του ανθρώπου. (Jenkins et al 2016).

Η εσωτερική εντερική επικοινωνία αποτελεί βασικό παράγοντα για τη ρύθμιση της όρεξης, της πρόσληψης τροφής και του μεταβολισμού. Η πέψη πρωτεϊνών σε διπεπτίδια ή τριπεπτίδια και ελεύθερα αμινοξέα ρυθμίζει πεπτικές λειτουργίες, γλυκαιμία και όρεξη. Η πρωτεΐνη πιστεύεται επί του παρόντος ότι ασκεί το μεγαλύτερο κατασταλτικό της όρεξης από τα τρία μακροθρεπτικά συστατικά (υδατάνθρακες, λίπη και πρωτεΐνες) σε ζώα και ανθρώπους. Οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες έχουν μελετηθεί εκτενώς για την ικανότητά τους να μειώνουν την συνολική κατανάλωση ενέργειας και το σωματικό βάρος.

Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν διέγερση απελευθέρωσης ινσουλίνης, μεταγευματική θερμογένεση, εντερική γλυκονεογένεση, και άμεσες επιδράσεις αμινοξέων σε περιοχές του εγκεφάλου.

Ήδη το 1956, προτάθηκε ότι μια αυξημένη συγκέντρωση αμινοξέων πλάσματος χρησιμεύει ως σήμα κορεσμού για την πρόσληψη τροφής και ως εκ τούτου οδηγεί σε μειωμένη πρόσληψη τροφής.

Τα αμινοξέα, όπως η L-λευκίνη η L-γλουταμίνη και η L-φαινυλαλανίνη, διαμορφώνουν την όρεξη και / ή τη γλυκαιμία σε άτομα με διαβήτη τύπου 2, σε

παχύσαρκους και φυσιολογικούς. Το αρωματικό αμινοξύ, L-τρυπτοφάνη, έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει επιδράσεις στις πεπτικές λειτουργίες και στην πρόσληψη τροφής.

Δεν είναι γνωστό πώς τα αμινοξέα επηρεάζουν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Μετά το φαγητό, ο εγκέφαλος αισθάνεται μια βιοχημική αλλαγή και στη συνέχεια σηματοδοτεί την κορεσμό, αλλά η ακριβής ακολουθία των συμβάντων δεν έχει καθοριστεί. Ακόμη και για τα καθιερωμένα φυσιολογικά συστήματα όπως η ρύθμιση της γλυκόζης-ινσουλίνης, ο συγχρονισμός της αλληλεπίδρασης μεταξύ ορμονικών διεργασιών και νευρικών συμβάντων έχει προέλθει κυρίως από μελέτες δειγματοληψίας αίματος. Πρόσφατα, μελέτες νευροαπεικόνισης έδωσαν πληροφορίες σχετικά με τις νευροανατομικές συσχετίσεις της ρύθμισης της πρόσληψης ενέργειας.

Ωστόσο, η χρονική ενορχήστρωση τέτοιων συστημάτων είναι ζωτικής σημασίας για την ενσωμάτωση των ορμονικών σημάτων που ελέγχουν τη διατροφική συμπεριφορά. Όπως αποδείχθηκε τα περισσότερα αμινοξέα επάγουν αύξηση της ινσουλίνης, τα αμινοξέα θα μπορούσαν να είναι ένα από τα σήματα από το έντερο που αλληλεπιδρούν με τον εγκέφαλο μέσω πεπτιδίων.

Πραγματοποιήθηκε μια έρευνα για την χορήγηση L-τρυπτοφάνης και L-λυσίνης και τις διαφορετικές επιδράσεις τους στις λειτουργίες του εγκεφάλου. Η επιλογή των δόσεων της L-τρυπτοφάνης βασίστηκε στην ημερήσια πρόσληψη που συνιστά ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ).

Συγκεκριμένα, σχετικά με τα επίπεδα ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης βρέθηκαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ινσουλίνης από ό, τι με L-τρυπτοφάνη, L-λευκίνη ή με εικονικό φάρμακο. Σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης βρέθηκαν μετά από χορήγηση L-τρυπτοφάνης και L-λευκίνης παρά με εικονικό φάρμακο. Δεν βρέθηκαν στατιστικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων ινσουλίνης μετά τη χορήγηση L-τρυπτοφάνης και L-λευκίνης.

Τα αποτελέσματα αποκαλύπτουν ότι η χορήγηση αμινοξέων έχει εκτεταμένες επιδράσεις στον εγκέφαλο, τροποποιώντας τη συνδεσιμότητα συγκεκριμένων λειτουργικών δικτύων, καθώς και μια σύνδεση μεταξύ του ρόλου των ορμονών κορεσμού και των αλλαγών στον εγκέφαλο μετά από χορήγηση αμινοξέων.

Τα αποτελέσματα από εργαστηριακές αναλύσεις δείχνουν ότι τα διαφορετικά αμινοξέα επηρεάζουν συγκεκριμένες ορμόνες κορεσμού. Συγκεκριμένα, η L-τρυπτοφάνη και η L-λευκίνη οδηγούν σε σημαντική αύξηση των επιπέδων πλάσματος ινσουλίνης σε σύγκριση με το νερό, αλλά στις χορηγούμενες δόσεις δεν επηρεάζουν τα επίπεδα γλυκόζης. Οι διαφορικές επιδράσεις των αμινοξέων στην ινσουλίνη αλλά όχι στη γλυκόζη έχουν δειχθεί προηγουμένως σε αρκετές μελέτες. Οι L-τρυπτοφάνη και L-λευκίνη έχουν προταθεί να εμπλέκονται στην πρόσληψη τροφής και στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι η L-τρυπτοφάνη και η L-λευκίνη είναι βασικά αμινοξέα που επηρεάζουν την κορεσμό και την αντίληψη της όρεξης.

Η L-τρυπτοφάνη μπορεί να είναι ένα βασικό αμινοξύ που αυξάνει τη συνδεσιμότητα εγκεφάλου σε περιοχές που ελέγχουν την μεταβολική κατάσταση του ατόμου.

Συμπερασματικά η L-τρυπτοφάνη επηρεάζει τις γνωστικές λειτουργίες και τη ρύθμιση της διάθεσης. Όπως αποδεικνύεται από διάφορες μελέτες που μελετούν τα επίπεδα σεροτονίνης, οι αλλαγές στη δραστηριότητα σε προμετωπικές περιοχές μπορεί να επηρεάσουν τον γνωστικό έλεγχο και την επεξεργασία των συναισθημάτων. Συγκεκριμένα, η μείωση της L-τρυπτοφάνης συνδέεται με τη μειωμένη δραστηριότητα, η οποία με τη σειρά της ρυθμίζει τη λήψη αποφάσεων σε πιθανές επιθετικές καταστάσεις. Από την άλλη πλευρά, η ρύθμιση της L-τρυπτοφάνης οδηγεί σε αλλαγές που μπορεί να μειώσουν την καταθλιπτική διάθεση. Μετά από αυτή την ερμηνεία, οι μεταβολές μετά την πρόσληψη L-τρυπτοφάνης μπορούν να συνδεθούν με αλλαγές στις γνωστικές λειτουργίες και την επεξεργασία των συναισθημάτων. (Zanchi et al 2016).

3.4. ΕΛΛΕΙΨΗ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Μια κύρια διατροφική επίδραση της τρυπτοφάνης για την ανθρώπινη διατροφή αντιπροσωπεύεται από χρόνια έκθεση σε μια διατροφή χαμηλή σε νιασίνη (βιταμίνη B3) και τρυπτοφάνη, η οποία προκαλεί πελλάγρα, μια μεταβολική δυσλειτουργία που ορίζεται από σοβαρές αλλοιώσεις του δέρματος, του εντέρου και της εγκεφαλικής δραστηριότητας (θα αναλυθεί παρακάτω). Η Πελλάγρα ήταν συχνή στους

προηγούμενους αιώνες, στους ανθρώπους που κατανάλωναν σχεδόν αποκλειστικά ποικιλίες αραβοσίτου χαμηλής περιεκτικότητας σε νιασίνη/τρυπτοφάνη.

Στην πραγματικότητα, η νιασίνη ταξινομείται ως βιταμίνη, αλλά αυτή η ένωση μπορεί να παραχθεί μέσω των μεταβολικών μετασχηματισμών του L-τρυπτοφάνης στο πρόδρομο του κινολινικό οξέως. Αυτό εξηγεί γιατί το L-τρυπτοφάνη ασκεί προστατευτική δράση κατά της εμφάνισης συμπτωμάτων πελλάγρας σε δίαιτες χαμηλής νιασίνης. Έτσι, στις οικονομικά μειονεκτούσες χώρες, η περιεκτικότητα τρυπτοφάνης στα τρόφιμα, μαζί με άλλα βασικά απαραίτητα αμινοξέα, μπορεί να έχει μεγάλη σημασία.

Η έλλειψη τρυπτοφάνης-σεροτονίνης για μείζονα κατάθλιψη επικεντρώνεται στη δυσλειτουργία του νευροδιαβιβαστή σεροτονίνης (5-HT) στην παθοφυσιολογία ασθενών με μείζονα κατάθλιψη. Επιπλέον, οι ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη έχουν χαμηλά επίπεδα πλάσματος L-τρυπτοφάνης διαθέσιμα για τη σύνθεση σεροτονίνης. Οι φυσιολογικές μεταβολές στις συγκεντρώσεις του στο πλάσμα μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα σεροτονίνης του εγκεφάλου, λόγω της ικανότητας του να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω ενός συστήματος εγκεφαλικής μεταφοράς, το οποίο περιλαμβάνει τα ανταγωνιστικά μεγάλα ουδέτερα αμινοξέα (Baranyi et al 2017).

Μελέτες μείωσης της τρυπτοφάνης δείχνουν ότι η χαμηλή σεροτονίνη μπορεί να μειώσει τη διάθεση και επίσης να αυξήσει την επιθετικότητα. Όμως, η χαμηλή σεροτονίνη μπορεί να συμβάλει στη μειωμένη διάθεση, αλλά δεν μπορεί από μόνη της να προκαλέσει μειωμένη διάθεση, εκτός αν άλλα άγνωστα συστήματα αλληλεπιδρούν με τη σεροτονίνη για να μειώσουν τη διάθεση.

Αποτελεί ενδιαφέρον η επίδραση της αύξησης και της μείωσης των επιπέδων τρυπτοφάνης στην ανθρώπινη διάθεση και την κοινωνική συμπεριφορά. Για να μελετηθούν αυτές οι επιδράσεις σε ερευνητικό επίπεδο χρησιμοποιείται η τεχνική εξάντλησης τρυπτοφάνης.

Η ιδέα πίσω από την οξεία τεχνική εξάντλησης τρυπτοφάνης είναι απλοϊκή - προσωρινά χαμηλότερη σεροτονίνη στον ανθρώπινο εγκέφαλο από τη μείωση των επιπέδων τρυπτοφάνης και μελέτη των επιδράσεων στη διάθεση και την επιθετική απόκριση σε εργαστηριακό περιβάλλον.

Τα αποτελέσματα των μελετών δείχνουν ότι η μείωση της σύνθεσης της σεροτονίνης μπορεί να μειώσει τη διάθεση σε ορισμένες περιπτώσεις και ότι το μέγεθος του αποτελέσματος τείνει να είναι μεγαλύτερο σε άτομα με μεγαλύτερη ευαισθησία στην κατάθλιψη. Η χαμηλή σεροτονίνη από μόνη της δεν αρκεί για να προκαλέσει καταθλιπτική διάθεση, αλλά φυσικά θα ήταν εκπληκτικό αν το έκανε, δεδομένου ότι ο αριθμός των νευρώνων της σεροτονίνης στον εγκέφαλο είναι μικρός. Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη διαφορετική ανταπόκριση σε εκείνους που παρουσιάζουν μείωση της διάθεσης και εκείνους που δεν το κάνουν. Σε εκείνους που δεν δείχνουν μείωση της διάθεσης, άλλα νευρωνικά συστήματα που ρυθμίζουν τη διάθεση μπορεί να είναι σε θέση να αποτρέψουν τις επιπτώσεις της χαμηλής σεροτονίνης, ενώ σε εκείνους που εμφανίζουν μειωμένη διάθεση, μπορεί να υπάρχει υποβέλτιστη λειτουργία αυτών των άλλων συστημάτων.

Δεύτερον, η έλλειψη επίδρασης στη διάθεση σε ορισμένους ανθρώπους μπορεί να οφείλεται σε προσαρμοστικές αλλαγές. Η μειωμένη σύνθεση της σεροτονίνης σε διάστημα μερικών ωρών μπορεί να μην είναι πάντα αρκετή για να εξαντλήσει τις αποθήκες σεροτονίνης επαρκώς για να μειώσει την απελευθέρωση της σεροτονίνης από τους νευρώνες. Η μειωμένη απελευθέρωση σεροτονίνης υποδηλώνει πιθανώς μείωση της ποσότητας σεροτονίνης που αποθηκεύεται σε κάθε κυστίδιο στην ομάδα κυψελίδων που κατά προτίμηση απελευθερώνεται σε νευρωνική έψηση. Ο τρόπος με τον οποίο αυτό μπορεί να επηρεαστεί από τη μειωμένη σύνθεση σεροτονίνης δεν είναι σαφής, αλλά πιθανότατα θα εξαρτηθεί εν μέρει από το ρυθμό πυροδότησης των νευρώνων σεροτονίνης και από το βαθμό στον οποίο η σεροτονίνη που απελευθερώνεται ανακυκλώνεται σε κυστίδια. Η οξεία μείωση τρυπτοφάνη είναι πιθανό να έχει μεγαλύτερη επίδραση όταν υπάρχει μεγαλύτερη απελευθέρωση σεροτονίνης, η οποία θα πρέπει να εξαντλεί τα αποθέματα σεροτονίνης πιο γρήγορα. Στα πειραματόζωα, η απελευθέρωση της σεροτονίνης αυξάνεται με την αυξανόμενη διέγερση.

Επομένως, μια εύλογη υπόθεση είναι ότι η μεγαλύτερη διέγερση είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε μεγαλύτερη επίδραση στη διάθεση. Ωστόσο, η διέγερση δεν έχει μελετηθεί ακόμα ως ένας παράγοντας που θα μπορούσε να εξηγήσει κάποια από τη μεταβλητότητα ως απάντηση στην οξεία εξάντληση. Πιθανώς, εάν οι νευρώνες της σεροτονίνης εκτοξεύονται με πολύ χαμηλό ρυθμό, οποιαδήποτε επίδραση είναι πιθανό

να είναι μικρή. Στα πειραματόζωα, οι νευρώνες σεροτονίνης ουσιαστικά παύουν τη δραστηριότητα κατά τον ύπνο ταχείας κίνησης των ματιών (REM) Εάν το ίδιο ισχύει και για τον άνθρωπο, τότε οι άνθρωποι που έχουν μια έντονη μείωση της διάθεσης μετά από την οξεία εξάντληση όταν είναι ξύπνιοι δεν πρέπει να δείχνουν μείωση της διάθεσης κατά τη διάρκεια των ονείρων, εάν την υποστούν πριν από τον ύπνο.

Μια ανασκόπηση που συνδυάζει τα αποτελέσματα από μια σειρά μελετών που διερεύνησαν μεταβλητές που θα μπορούσαν να εξηγήσουν γιατί μερικοί αποκατεστημένοι ασθενείς με κατάθλιψη παρουσιάζουν μια έντονη μείωση της διάθεσης μετά την εξάντληση τρυπτοφάνης, ενώ άλλοι όχι. Η μείωση των επιπέδων τρυπτοφάνης πλάσματος ήταν $77 \pm 15\%$ και, σε αυτό το επίπεδο εξάντλησης, δεν υπήρχε σχέση μεταξύ του βαθμού εξάντλησης της τρυπτοφάνης πλάσματος και του βαθμού ελάττωσης της διάθεσης. Αυτό υποδηλώνει ότι, πάνω από ένα ορισμένο όριο στην εξάντληση της τρυπτοφάνης, η σύνθεση σεροτονίνης είναι αρκετά μικρή ώστε η διακύμανσή της δεν είναι πλέον λειτουργικά σημαντική για τον έλεγχο της διάθεσης.

Μεταξύ των κλινικών μεταβλητών, η χρόνια κατάθλιψη ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της υποτροπής στη διάθεση, το γυναικείο φύλο, η έκθεση στον αντικαταθλιπτικό SSRI (επιλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης) και οι προηγούμενες σοβαρές αυτοκτονικές σκέψεις ή απόπειρες ήταν επίσης σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες.

Οι γυναίκες μπορεί να είναι πιο ευαίσθητες στην επίδραση της εξάντλησης τρυπτοφάνης, επειδή η διαδικασία μειώνει περισσότερο τη σύνθεση σεροτονίνης στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Η μείωση της διάθεσης σε ασθενείς με SSRIs μπορεί να σχετίζεται περισσότερο με το μηχανισμό δράσης των SSRIs παρά με το ρόλο της σεροτονίνης στην αιτιολογία της κατάθλιψης. Οι άλλες μεταβλητές είναι όλες σύμφωνες με την ιδέα ότι η ευαισθησία στην κατάθλιψη είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ανταπόκριση της εξάντλησης αυτής.

Η επιθετικότητα είναι μια ακραία αλλά σημαντική μορφή κοινωνικής συμπεριφοράς και η ρύθμιση της επιθετικότητας είναι μια φυλογενετικά παλιά λειτουργία της σεροτονίνης. Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων υποστηρίζει την ιδέα ότι η χαμηλή σεροτονίνη προάγει την επιθετικότητα στα θηλαστικά. Η ιδέα ότι η χαμηλή σεροτονίνη μπορεί να συνεισφέρει στην επιθετικότητα οδήγησε σε κλινικές δοκιμές που

συγκρίνουν τη συμπλήρωση με τρυπτοφάνη με εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία της επιθετικότητας, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η αλλοιωμένη σεροτονίνη μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά σε όλο το φάσμα της συμπεριφοράς από την ευχάριστη έως την αμφιλεγόμενη έως την εμφανή επιθετικότητα (Young 2013).

Οι σεροτονινεργικοί μηχανισμοί μεσολαβούν στην έκφραση των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας (όπως η παρορμητικότητα, η επιθετικότητα και το άγχος) που συνδέονται με την ευπάθεια στις ψυχολογικές ασθένειες και ρυθμίζουν την αναγνώριση των συναισθηματικών εκφράσεων στο πρόσωπο καθώς και τη μάθηση για ευρύτερες τάξεις ορεκτικών και αποσπασματικών σημάτων.

Τα πρόσωπα με ουδέτερες εκφράσεις σηματοδοτούν μια ποικιλία κοινωνικά σημαντικών πληροφοριών, έτσι ώστε τα συμπεράσματα σχετικά με τα πέντε μεγάλα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της προσωπικότητας, συμπεριλαμβανομένου του Νευροτουρισμού, της Εξωστρέφειας και της Συμφωνίας, μπορούν να γίνουν με ακρίβεια με βάση τις συναισθηματικά ουδέτερες φωτογραφίες του προσώπου. Η κεντρική δραστηριότητα σεροτονίνης ρυθμίζει την αναγνώριση όχι μόνο της αρνητικής συναισθηματικής έκφρασης του προσώπου αλλά και μιας ευρύτερης κατηγορίας σημάτων σχετικά με τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας που συνδέονται με την ψυχολογική δυσφορία. τα δεδομένα αυτά παρέχουν προκαταρκτικές αποδείξεις ότι οι παροδικές μειώσεις της δραστηριότητας σεροτονίνης, που παράγονται με την εξάντληση της τρυπτοφάνης, μειώνουν τη διάκριση μεταξύ υψηλού και χαμηλού νευροϊσμού με βάση τα σημάδια του προσώπου. Αυτά τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι η δραστηριότητα σεροτονίνης ρυθμίζει την αντίχνευση φυσικών σημάτων ευπάθειας στην κατάθλιψη και την ψυχολογική δυσφορία (Ward et al 2017).

Η κατανάλωση αλκοόλ επηρεάζει τον μεταβολισμό και τη διάθεση της τρυπτοφάνης. Συγκεκριμένα, η βιοδιαθεσιμότητα της σεροτονίνης (5-HT), που πιστεύεται ότι είναι βασική στην παθογένεση των καταθλιπτικών διαταραχών, είναι επιδεκτική κατανάλωσης οίνοπνεύματος.

Πράγματι, τόσο η οξεία όσο και η χρόνια πρόσληψη αλκοόλης έχουν βαθιά επίδραση στον μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, που είναι ο βασικός πρόδρομος αμινοξέος για τη σύνθεση σεροτονίνης. Ένα μικρό μέρος της κυκλοφοριακής τρυπτοφάνης χρησιμοποιείται για τη σύνθεση σεροτονίνης, ενώ τα περισσότερα μεταβολίζονται

μέσω της οδού κινουρενίνης που παράγει βιολογικά δραστικούς μεταβολίτες, συμπεριλαμβανομένου του κινολινικού οξέος και του ανθρανιλικού οξέος που μπορεί να είναι νευροτοξικό.

Η εξάντληση της τρυπτοφάνης από το συστηματικό και κεντρικό νευρικό σύστημα και ο νευροεκφυλισμός που σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή των νευροτοξικών καταβολιτών τρυπτοφάνης έχουν προταθεί ως πιθανοί μηχανισμοί κατάθλιψης. Πράγματι, μειωμένες συγκεντρώσεις τρυπτοφάνης πλάσματος και εγκεφαλικού νωτιαίου υγρού και μειωμένη αναλογία τρυπτοφάνης προς άλλα αμινοξέα που μοιράζονται τον ίδιο μεταφορέα για είσοδο στον εγκέφαλο έχουν από καιρό συσχετιστεί με την κατάθλιψη. Είναι ενδιαφέρον ότι η προκαλούμενη από αλκοόλ ηπατική βλάβη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μεταβληθείσα δραστηριότητα (2,3-διοξυγενάση της τρυπτοφάνης) οδηγώντας σε διαταραχή του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης και μεταβολή των επιπέδων κυκλοφορούντων τρυπτοφάνης και κινουρενίνης. Στο πλαίσιο της κακής χρήσης αλκοόλ, παράγοντες όπως η διάρκεια και ο χρόνος από την πρόσληψη αλκοόλ έχουν αποδειχθεί ότι καθορίζουν τη φύση της δυσλειτουργίας της τρυπτοφάνης.

Όταν ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης επηρεάζεται από την παραγωγή κινουρενίνης, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοφοριακής τρυπτοφάνης θα έχει ως αποτέλεσμα ανεπάρκεια σεροτονίνης στον εγκέφαλο και θα οδηγήσει σε κατάθλιψη με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση (Neurane et al 2015).

Επιπλέον μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε σε άτομα με HIV και AIDS βρέθηκε πως τα επίπεδα τρυπτοφάνης των ασθενών σε υποανάπτυκτες χώρες ήταν γενικά σημαντικά χαμηλότερα από αυτά που αναφέρθηκαν για τις ανεπτυγμένες χώρες.

Η αυξημένη οξειδωση της τρυπτοφάνης στην οδό κινουρενίνης θεωρείται η κύρια αιτία της εξάντλησης τρυπτοφάνης σε ασθενείς μολυσμένους με HIV και AIDS. Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της τρυπτοφάνης κατά μήκος της οδού κινουρενίνης αυξάνεται κατά τη διάρκεια φλεγμονωδών καταστάσεων και ρυθμίζεται από το περιοριστικό του ρυθμού ένζυμο, το οποίο διεγείρεται από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες.

Τα στοιχεία για μειωμένα επίπεδα τρυπτοφάνης σε ασθενείς με HIV από πληθυσμούς στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν αποδειχθεί από διάφορες μελέτες.

Στις υποανάπτυκτες χώρες ο υποσιτισμός θεωρείται παγκόσμιο φαινόμενο στον ιό HIV, ειδικά όταν έχει προχωρήσει στο AIDS. Πολλοί παράγοντες της μόλυνσης από τον ιό HIV και του AIDS μπορεί να συμβάλουν σε αυτήν την κατάσταση υποσιτισμού, συμπεριλαμβανομένης της διαθεσιμότητας θρεπτικών ουσιών, γαστρεντερικών προβλημάτων (όπως διάρροια, δυσφαγία, ονυνοφαγία, ναυτία, έμετος, γαστρεντερική αιμορραγία και νεοπλασίες), κατασταλτική όρεξη και αλλοιωμένες μεταβολικές διεργασίες, σε μεταβολικό ρυθμό, αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών και αύξηση των διατροφικών απαιτήσεων. Στις ανεπτυγμένες χώρες, η διατροφική διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης δεν φαίνεται να αποτελεί μείζον πρόβλημα (Birpath et al 2016).

3.5. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Η ημερήσια πρόσληψη τρυπτοφάνης από τη διατροφή μπορεί να είναι έως και 1 g και οι δόσεις μεγαλύτερες από 1 g που έχουν ληφθεί εκτός από τη φυσιολογική λήψη διατροφής είναι απίθανο να προκαλέσουν δυσμενείς επιπτώσεις. Μικρές δόσεις χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία της ήπιας αϋπνίας. Μία δόση 1,6 g / kg είναι ισοδύναμη με μια πρόσληψη πάνω από 100 g για έναν άνθρωπο 70 kg.

Η περίσσεια τρυπτοφάνης, δηλ. Σε επίπεδα πάνω από την απαίτηση για σύνθεση πρωτεΐνης και σεροτονίνης, οξειδώνεται στο ήπαρ υπό την επίδραση του ειδικού για το ήπαρ ένζυμο I-τρυπτοφάνης 2,3-διοξυγενάσης (IDO), σε ATP, διοξειδίο του άνθρακα και νερό. Αντίθετα, η οξείδωση τρυπτοφάνης υπό την επίδραση του επαγόμενου από φλεγμονή ενζύμου 2,3-διοξυγενάση (IDO) εμφανίζεται σε διάφορους κυτταρικούς τύπους και δεν περιορίζεται από μείωση των επιπέδων θρυπτοφάνης (Birpath et al 2016).

3.6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΗΣ ΤΡΥΠΤΟΦΑΝΗΣ

Το μονοπάτι κυνουρενίνης του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης έχει λάβει μεγαλύτερη προσοχή τα τελευταία χρόνια με την ανακάλυψη νέων και σημαντικών ρόλων που

παίζουν τα προϊόντα της στην υγεία και την ασθένεια και, ιδιαίτερα, στις καταστάσεις που συνδέονται με την ανοσολογική δυσλειτουργία και τις διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (Abdulla Badawy 2017).

Θεραπευτικές στρατηγικές που βασίζονται σε χημικές ιδιότητες της τρυπτοφάνης βρίσκονται σε εξέλιξη. Όπως αναφέρθηκε ήδη, συνθετικά παράγωγα ινδόλης έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών του ανθρώπου. Οι νέες ενώσεις μελετώνται επί του παρόντος για την ανθρώπινη υγεία. Για παράδειγμα, πεπτίδια που περιέχουν τρυπτοφάνη ή παράγοντες που περιέχουν τρυπτοφάνη διερευνώνται ως θεραπευτικοί παράγοντες έναντι συσσωμάτωσης πρωτεΐνης σε διαδικασίες νευροεκφυλισμού.

Οι εναλλακτικές στρατηγικές για τη θεραπεία των νόσων του ΚΝΣ συνίστανται αντ' αυτού στη στοχοθέτηση της διακλάδωσης κινουρενίνης και της διαμόρφωσής της, ενεργώντας συνεπώς στον πυρήνα της ισορροπίας των μορίων τρυπτοφάνης. Δεδομένου ότι τα παράγωγα της κινουρενίνης σχετίζονται τόσο με αγωνισμό N-μεθυλο- α -ασπαρτικό οξύ είτε με ανταγωνισμό και διαδρομές νικοτινικού οξέος, ο μεταβολισμός τους μπορεί να αξιολογηθεί για τη θεραπεία γνωστικών ελλειμμάτων, άνοιας και άλλων σοβαρών νευροψυχιατρικών καταστάσεων.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο μεταβολισμός τρυπτοφάνης παίζει σημαντικό ρόλο στον καρκίνο. Όσον αφορά την ανοσολογική ανοχή που σχετίζεται με για τα αντιγόνα του καρκίνου, τα παράγωγα μεθυλο- τρυπτοφάνης και οι αναστολείς της είναι πολλά υποσχόμενες ενώσεις για θεραπεία έναντι ανάπτυξης όγκων και σχηματισμού μεταστάσεων. Τα νέα παράγωγα υδροξυλο-ινδολίου επίσης αξιολογούνται για την ανασταλτική επίδραση γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και αντικαρκινικές ιδιότητες.

Ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης, καθώς και η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες έχουν συσχετιστεί με διάφορες καταστάσεις, όπως ψυχιατρικές διαταραχές, νευρολογικές παθήσεις, χρόνια νεφρική νόσο, πρόωμη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου και ακόμη και απόρριψη άλλου μοσχεύματος νεφρού (Karu et al 2016).

Ο μεταβολισμός του εμπλέκεται σε διαφορετικές καταστάσεις, όπως π.χ. καρδιαγγειακές παθήσεις, καρκίνο, ανοσορρύθμιση ή κατάθλιψη. Ως εκ τούτου, ο

ποσοτικός προσδιορισμός των καταβολιτών τρυπτοφάνης, από τις δύο οδούς κινουρενίνης και σεροτονίνης, μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανακάλυψη νέων διαγνωστικών και παρακολούθησης βιοδεικτών (Boulet et al 2017).

3.7. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ που έχει πωληθεί σε μορφή δισκίου, κάψουλας και σκόνης ως συμπλήρωμα διατροφής. Μεταβολίζεται σε σεροτονίνη, έναν νευροδιαβιβαστή και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της αϋπνίας, της κατάθλιψης και άλλων διαταραχών. Τον Οκτώβριο του 1989, οι γιατροί στο Νέο Μεξικό και τη Μινεσότα ανέφεραν ότι τρεις ασθενείς με αυτό το σύνδρομο είχαν καταναλώσει όλα τα προϊόντα που περιείχαν τρυπτοφάνη πριν από την εμφάνιση της ασθένειάς τους. Ύστερα πραγματοποιήθηκαν κάποιες έρευνες που κατέδειξαν μια επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης προϊόντων τρυπτοφάνης και του συνδρόμου ηωσινοφιλίας-μυαλγίας (Belongia et al 1990), το οποίο θα αναλυθεί στο κεφάλαιο 5.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η τρυπτοφάνη και οι μεταβολίτες της εμπλέκονται σε πολλούς διαφορετικούς τύπους παθολογίας. Ωστόσο, θα καλύψουμε μόνο εκείνες τις συνθήκες στις οποίες η μειωμένη διαθεσιμότητα της τρυπτοφάνης μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο στη συμπτωματολογία της διαταραχής. Ενώ οι κανονικές οξείες μεταβολές στη διαιτητική πρόσληψη είναι απίθανο να επηρεάσουν τις φυσιολογικές λειτουργίες μέσω αλλοιώσεων στη διαθεσιμότητα τρυπτοφάνης, η χρόνια διατροφική ανεπάρκεια μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία.

Η L-τρυπτοφάνη είναι ένα απαραίτητο αμινοξύ, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο ακόμα και στον νευροεκφυλισμό, εάν ο καταβολισμός του είναι λειτουργικά εξασθενημένος. Η νεφρική απέκκριση της τρυπτοφάνης και η φαρμακοκινητική της στον άνθρωπο έχει διερευνηθεί σε προηγούμενες αναφορές και πρέπει να εξαρτάται από τη χρονική εμφάνιση της κυνουρενίνης και της 3-υδροξυ-κυνουρενίνης στο πλάσμα και τα ούρα, που σχετίζονται με την επίδραση του νικοτιναμιδίου. Η αύξηση στην ινδολαμίνη-2,3-διοξυγενάση (IDO), το ένζυμο που μεταβολίζει την τρυπτοφάνη, έχει συσχετιστεί με ανοσολογικές και φλεγμονώδεις διαταραχές, τουλάχιστον σε ζωικά μοντέλα (Wirthgen et al 2016).

Στην πραγματικότητα, τα επίπεδα τρυπτοφάνης στα ούρα μπορούν να βοηθήσουν τους ερευνητές να επισημάνουν τη σχέση μεταξύ αυτού του αμινοξέος και της σχέσης του με τους καταβολίτες όπως η κυνουρενίνη με νευρολογικές και γνωστικές διαταραχές που σχετίζονται με την ανοσο-σχετική παθολογία (Gabbay 2010; Keegan 2016).

Η σχέση μεταξύ τρυπτοφάνης και νευρολογικών διαταραχών μπορεί να εξηγηθεί από την απόδειξη ότι αυτό το αμινοξύ είναι γνωστό πρόδρομο των θεμελιωδών νευροδιαμορφωτών και μπορεί ακόμη και να εξηγήσει τα πρόσφατα στοιχεία για τη θεραπευτική του χρήση στη νευροεπιστήμη, παρά την ύπαρξη αμφιλεγόμενων αποτελεσμάτων (Wang 2016; Nagashima 2017; Silva et al 2017). Οι πρόδρομοι της L-τρυπτοφάνης μπορούν να βρεθούν σε αυγά, κρέας, δημητριακά, γάλα, μπανάνες, ψάρια, θαλασσινά και δαμάσκηνα, αν και το αμινοξύ συντίθεται επίσης από μικροχλωρίδα του εντέρου, το οποίο θα πρέπει να συμβάλλει στον μεταβολικό

μεταβολισμό της τρυπτοφάνης, δίνοντας αυξημένα επίπεδα ινδολυλλίου 3 -οξικό οξύ και γαλακτικό ινδολύλιο (Richard 2009; Gevi et al 2016).

Η τρυπτοφάνη παίζει ρόλο στην πορεία της σεροτονίνης και της κυνουρενίνης, της πρωτεϊνικής σύνθεσης και της βακτηριακής αποδόμησης, καθώς η τρέχουσα βιβλιογραφία ανέφερε ενδείξεις σχετικά με το ρόλο των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης, ιδιαίτερα της σεροτονίνης, στην παθοφυσιολογία του εντέρου, μέσω των πολλών μηχανισμών στους οποίους βασίζονται αυτές οι συνδέσεις.

4.1. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑΣ ΜΥΑΛΓΙΑΣ

Το σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας (ΣΗΜ) χαρακτηρίζεται από υποξεία έναρξη μυαλγιών και περιφερική ηωσινοφιλία, ακολουθούμενη από χρόνια νευροπάθεια και σκληρότητα του δέρματος. Μια επιδημία του ΣΗΜ το 1989 συνδέθηκε με την κατανάλωση L-τρυπτοφάνης. Μετά την απαγόρευση της πώλησης L-τρυπτοφάνης από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), η συχνότητα εμφάνισης του EMS μειώθηκε ραγδαία. Επιπλέον, δεν έχουν δημοσιευθεί νέες περιπτώσεις μετά την άρση της απαγόρευσης της FDA το 2005. (Allen 2011; Belongia et al 1990).

Μια επιδημική έξαρση μιας ασυνήθιστης κατάστασης, που χαρακτηρίστηκε από μία οξεία έναρξη μυαλγίας ανικανότητας και περιφερικής ηωσινοφιλίας (αριθμός ηωσινοφίλων ≥ 109 / L χωρίς γνωστές αιτίες ηωσινοφιλίας) και ονομάστηκε σύνδρομο ηωσινοφιλίας-μυαλγίας. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες πρότειναν ότι οι περισσότεροι ασθενείς που ανέπτυξαν ΣΗΜ στα τέλη του 1989 είχαν καταναλώσει L-τρυπτοφάνη που παράγεται από έναν μόνο κατασκευαστή (1-3). Λίγο αργότερα, μια ειδοποίηση εισαγωγής από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) απομάκρυνε αποτελεσματικά από την αγορά των ΗΠΑ και η επιδημία επιλύθηκε.

Μελέτες έδειξαν ότι, εκτός από την πηγή, αυξημένη δοσολογία, μεγάλη ηλικία και χρήση του ως βοήθεια για ύπνο ήταν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΗΜ. Οι μεθοδολογικοί περιορισμοί στις επιδημιολογικές μελέτες και η αδυναμία ταυτοποίησης των ακριβών παθογόνων συστατικών των εμπλεκόμενων παρτίδων LT έχουν παρεμποδίσει την κατανόηση της παθογένειας της νόσου. Επιπλέον, υπήρχαν

σποραδικές περιπτώσεις που πληρούσαν τα κριτήρια επιτήρησης του ΣΗΜ πριν από το 1989, συνεχίστηκαν μετά το 1989 και έχουν αναφερθεί σε άτομα που δεν έλαβαν την θεραπεία με τρυπτοφάνη

Δεδομένου ότι μόνο ένα κλάσμα ατόμων που έπιναν εμπλεκόμενες παρτίδες ανέπτυξαν ασθένεια, πρόσθετοι παράγοντες παίζουν πιθανώς παθογονετικούς ρόλους. Λίγες έρευνες, ωστόσο, έχουν αξιολογήσει την γενετική ευαισθησία για το ΣΗΜ. Με γνώμονα την κατανόηση πρόσθετων παραγόντων κινδύνου και προστασίας που μπορεί να έχουν επιπτώσεις για μελλοντικές παρόμοιες επιδημίες, διερευνάται ο πιθανός ρόλος της δόσης, ηλικίας, φύλου και ανοσογενετικών δεικτών για την ευαισθησία στην ανάπτυξη του ΣΗΜ που σχετίζεται με την θεραπεία και τα συναφή κλινικά ευρήματα.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η δόση του, ανεξάρτητα από την πηγή LT, αποτελούσε παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη του ΣΗΜ και βρέθηκε επίσης ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για διαταραχή του φάσματος ΣΗΜ. Απο έρευνες βρέθηκε ότι εκείνοι που ήταν μεγαλύτεροι από 45 ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν διαταραχή φάσματος ΣΗΜ, το φύλο δεν βρέθηκε παράγοντας κινδύνου σε καμία ανάλυση. Τα ευρήματα έρευνων και μελέτες που δείχνουν ότι η δόση, η ηλικία και ορισμένα γονίδια μεταβολισμού και ανοσοαπόκρισης σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΗΜ, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η δόση του, ηλικία του υποκειμένου και τόσο οι μεταβολικοί όσο και οι ανοσοδιαμεσολαβούμενοι μηχανισμοί μπορεί να είναι σημαντικοί για την παθογένεση του ΣΗΜ. Ενώ οι λόγοι για τους γενετικούς συσχετισμούς παραμένουν άγνωστοι. Το ΣΗΜ μπορεί να παρουσιαστεί με διάφορους τρόπους και με διαφορετικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένης της ανικανότητας για μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, πάχυνση του δέρματος και περιφερική νευροπάθεια. Τα ευρήματά μας υποδεικνύουν ότι διαφορετικά γονίδια ανοσοαπόκρισης σε χρήστες φαίνεται να σχετίζονται με την ανάπτυξη μυαλγίας και ηωσινοφιλίας σε σύγκριση με την ανάπτυξη των άλλων εκδηλώσεων της διαταραχής φάσματος ΣΗΜ που σχετίζεται με την θεραπεία με τρυπτοφάνη.

Έτσι, το γενετικό υπόβαθρο ενός ατόμου μπορεί να εξηγήσει κάποια από τη μεταβλητότητα στην ανάπτυξη συγκεκριμένων εκδηλώσεων μετά την κατάποση του LT, γιατί διαπιστώθηκαν διαφορές στον γενετικό κίνδυνο και τους προστατευτικούς παράγοντες σε περιπτώσεις ΣΗΜ που αναπτύχθηκαν μετά την κατάποση του από

οποιαδήποτε πηγή σε σύγκριση με τις περιπτώσεις που αναπτύσσονται μετά την έκθεση σε εμπλεκόμενες παρτίδες παραμένει άγνωστη, αν και τα σχετικά μικρά μεγέθη δείγματος διαθέσιμα για αυτή τη μελέτη και η έλλειψη οποιεσδήποτε επιπλέον υποκείμενα μελέτης περιορίζουν την ικανότητά μας να αξιολογούμε πληρέστερα αυτά τα δεδομένα αυτή τη στιγμή. Λόγω της περιορισμένης κατανόησης της παθογένειας του ΣΗΜ και επειδή το ΣΗΜ έχει αναπτυχθεί σε άτομα που δεν έλαβαν την θεραπεία καθώς και σε άτομα που λαμβάνουν την θεραπεία από διαφορετικούς κατασκευαστές, είναι πιθανό ότι υπάρχουν πολλοί πιθανοί μηχανισμοί για την ανάπτυξη αυτού του συνδρόμου.

Δεν είναι σαφές εάν οι γενετικοί κίνδυνοι και οι προστατευτικοί παράγοντες που περιγράφονται στην παρούσα έρευνα διαδραματίζουν επίσης κάποιο ρόλο στις περιπτώσεις του ΣΗΜ που έχουν αναπτυχθεί χωρίς έκθεση. Περαιτέρω μελέτες τέτοιων περιπτώσεων είναι απαραίτητες για να κατανοήσουμε εάν μια ποικιλία αλληλεπιδράσεων γονιδίου-περιβάλλοντος μπορεί να υπογραμμίζει την εξέλιξη της ηωσινοφιλίας και της μυαλγίας σε διαφορετικά άτομα. (Okada et al 2009)

Παραμένει ασαφές ποια ένωση ή ενώσεις είναι υπεύθυνα για το ΣΗΜ, είτε ενεργούν μόνοι είτε σε συνδυασμό με τρυπτοφάνη και αν οι μεταβολικοί παράγοντες προδιαθέτουν ορισμένα άτομα. Η θεραπεία του ΣΗΜ είναι εντελώς συμπτωματική και συχνά περιλαμβάνει ένα γλυκοκορτικοειδές (πρεδνιζολόνη). Ωστόσο, πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη θεραπεία. (Okada et al 2009)

4.2. ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Η αιτιολογία των φλεγμονωδών ασθενειών του εντέρου (ΦΝΕ) της νόσου του Crohn και της ελκώδης κολίτιδας παραμένει άγνωστη. Η δραστηριότητα της ασθένειας αξιολογείται από τα συμπτώματα, τις φλεγμονώδεις αλλαγές στην εμφάνιση του βλεννογόνου και από τους βιοδείκτες συμπεριλαμβανομένου του ορού C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και την κοπρανδεκτίνη των κοπράνων.

Πολλοί ασθενείς δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε εγκεκριμένα φάρμακα ή αναπτύσσουν σοβαρές παρενέργειες. Συνεπώς, επιπλέον θεραπευτικές προσεγγίσεις

πρέπει να βρεθούν. Ειδικά σε CD, υπάρχει μια μη ικανοποιημένη ανάγκη για μια βασική θεραπεία.

Προηγούμενες μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών υποδεικνύουν χαμηλά επίπεδα ορού του αρωματικού αμινοξέος τρυπτοφάνη σε αρκετές αυτοάνοσες διαταραχές, ειδικά στο ΦΝΕ.

Το αντιφλεγμονώδες αποτέλεσμα της διαιτητικής παρέμβασης με τρυπτοφάνη και των μεταβολιτών μπορεί να βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα κολίτιδας ανεξάρτητα από τη θρεπτική κατάσταση. Οι ενδογενείς μεταβολίτες τρυπτοφάνη προστατεύουν από φλεγμονή με τη διατήρηση της ανοσοποιητικής ομοιόστασης του εντέρου και της εντερικής μικροβιακή ποικιλομορφίας.

Σε μοντέλο κολίτιδας, οι ποντικοί με έλλειψη τρυπτοφάνης εμφάνισαν επιδείνωση της κολίτιδας, αυξημένη απώλεια βάρους και μειωμένα επίπεδα αντιμικροβιακών πεπτιδίων στο έντερο.

Η μελέτη διαπίστωσε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του ορού επίπεδα τρυπτοφάνης και δραστηριότητας νόσου. Ωστόσο ανεπάρκεια τρυπτοφάνης θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη του IBD (Nicolaus et al 2017).

4.3. ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Η ανακάλυψη ότι η αύξηση της σεροτονίνης μπορεί να αυξήσει τις κοινωνικές συμπεριφορές είναι σχετικά πρόσφατη και μέχρι στιγμής δεν έχει δοθεί μεγάλη προσοχή σε αυτό το θέμα. Αυτό συμβαίνει παρά το μεγάλο εύρος δεδομένων που αφορούν πτυχές της κοινωνικής συμπεριφοράς τόσο στη σωματική όσο και στην ψυχική υγεία και το γεγονός ότι οι περισσότερες ψυχιατρικές διαταραχές συνδέονται κατά κάποιο τρόπο με τις διαταραχές των φυσιολογικών μορφών κοινωνικών αλληλεπιδράσεων.

Οι μελέτες που περιγράφονται σε αυτήν την ανασκόπηση υποδηλώνουν ότι ενώ οι αλλαγές στη σεροτονίνη δεν μεταβάλλουν πάντοτε τη διάθεση στους ανθρώπους, μπορεί να προκύψουν επιδράσεις στην κοινωνική συμπεριφορά.

Οι επιδράσεις της σεροτονίνης στη διάθεση και την κοινωνική συμπεριφορά υποτίθεται ότι προκαλούνται από διαφορετικά νευροανατομικά συστήματα. Ωστόσο, ο τόνος των κοινωνικών αλληλεπιδράσεων μπορεί να έχει επιπτώσεις στη διάθεση και η διάθεση μπορεί να έχει επιπτώσεις στην κοινωνική συμπεριφορά. Για παράδειγμα, η ευερεθιστότητα είναι ένα σύνηθες σύμπτωμα στην κλινική κατάθλιψη. Η αμφίδρομη αλληλεπίδραση μεταξύ ψυχικής διάθεσης και κοινωνικής συμπεριφοράς θα μπορούσε να είναι ένας γόνιμος χώρος έρευνας που μπορεί να αποκαλύψει περισσότερα για τον τρόπο με τον οποίο ρυθμίζονται και τα δύο. (Young 2013)

Τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης παρουσιάζουν ανεπαίσθητες ανωμαλίες στην επεξεργασία κοινωνικών ερεθισμάτων. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά τη διαπροσωπική λειτουργία τους και να συμβάλει στον κίνδυνο κατάθλιψής τους.

Η επανειλημμένη χορήγηση του προδρόμου της σεροτονίνης τρυπτοφάνης έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ευχάριστη συμπεριφορά και μειώνει την αμφιλεγόμενη συμπεριφορά σε ευερέθιστους ανθρώπους, οι οποίοι επίσης θεωρούνται ότι διατρέχουν κίνδυνο κατάθλιψης.

Η σεροτονίνη παραμένει ένας σημαντικός στόχος στην έρευνα και τη θεραπεία της κατάθλιψης (Albert et al 2012). Οι μεταβολές στο σύστημα της σεροτονίνης του εγκεφάλου, που προκαλούνται από τους γενετικούς παράγοντες και τις αγχωτικές εμπειρίες, θεωρείται ότι μειώνουν την ικανότητά τους να ρυθμίζουν τη διάθεση, προτρέποντας έτσι την ανάπτυξη MDD (Major depressive disorder) (Albert et al., 2012; Talati et al 2013).

Η σεροτονίνη κανονικά βοηθά στη ρύθμιση της διάθεσης προσαρμόζοντας τις συναισθηματικές αντιδράσεις στα περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Young 2013; Harmer and Cowen 2013). Οι περιβαλλοντικές επιρροές είναι συχνά κοινωνικού χαρακτήρα (Kiser et al 2012). Σε αυτό το πλαίσιο, είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι συναισθηματικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν σε άτομα με ΟΥ (Familial Hypercholesterolemia) (Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία) μπορούν να επιδεινωθούν τόσο από τις αρνητικές καταστάσεις διάθεσης όσο και από την προσωρινή μείωση των επιπέδων σεροτονίνης στον εγκέφαλο.

Η θεραπεία με ένα σεροτονεργικό αντικαταθλιπτικό έχει βρεθεί ότι μειώνει τις επιθέσεις οργής. Σε άλλη μελέτη θεραπείας, οι πρώιμες μειώσεις στην υποκειμενική εχθρότητα προέβλεπαν αργότερα αντικαταθλιπτική ανταπόκριση (Farabaugh et al 2010).

Αν και τα αντικαταθλιπτικά έχουν άμεσες συναπτικές επιδράσεις, απαιτούνται αρκετές εβδομάδες θεραπείας για θεραπευτική αποτελεσματικότητα. τα αντικαταθλιπτικά βελτιώνουν με ακρίβεια την επεξεργασία των κοινωνικο-συναισθηματικών ερεθισμάτων. Με την πάροδο του χρόνου, αυτό αποκαθιστά τις αρνητικές αντιληπτικές αντιδράσεις και τελικά συμβάλλει στη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Με την πάροδο του χρόνου, αυτές οι συμπεριφορικές αλλαγές ενδέχεται να προκαλέσουν παρόμοιες αλλαγές της κοινωνικής αλληλεπίδρασης και να οδηγήσουν σε σταδιακή βελτίωση της διάθεσης, καθώς και να συμβάλλουν στην κλινική αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών. (Hogenels et al 2015)

4.4. ΠΕΛΛΑΓΡΑ

Η ασθένεια πελλάγρα περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1763 από τον Ισπανό γιατρό Casal, αμέσως μετά όπου το αραβόσιτο (καλαμπόκι), έγινε σημαντικό μέρος της ευρωπαϊκής διατροφής.

Το 1771, ο Francesco Frapolli, Ιταλός γιατρός, εφάρμοσε τον όρο "Pellagra" (κυριολεκτικά: ξινό ή τραχύ δέρμα) για να περιγράψει το φλοιό και τη φλεγμονή σαν χαρακτηριστικό του δέρματος σε ανθρώπους που πάσχουν από έλλειψη διατροφικής νιασίνης.

Η πελλάγρα έγινε γνωστή ως η ασθένεια με τα 4 D, αναφερόμενη σε τρία συμπτώματα (διάρροια, δερματίτιδα και άνοια) που κορυφώνεται με το θάνατο (diarrhea, dermatitis, and dementia, death).

Η διάρροια, ως η γαστρεντερική παρουσίαση της πελλάγρα, είναι αποτέλεσμα από τη φλεγμονή του εντέρου, όταν οι μεταβολικά ενεργοί ιστοί του βλεννογόνου επηρεάζονται. Οι ασθενείς φαίνονται ναυτικοί, έχουν κακή όρεξη και κοιλιακό άλγος.

Η ανορεξία και η δυσπεψία σε συνδυασμό με διάρροια επιδεινώνει την κατάσταση και οδηγεί σε υποσιτισμό.

Η δερματίτιδα, αναφέρεται σε εκτεταμένες αλλοιώσεις του δέρματος. Μετά την αρχική ερυθροματώδη φάση που μοιάζει με ηλιακό έγκαυμα με φυσαλίδες, το δέρμα γίνεται πυκνωμένο και υπερχρωματισμένο όταν εξελίσσεται η δερματίτιδα.

Η πελλάγρα είναι μια συμμετρική και διμερής κατανομή των περιοχών που πλήττονται εκτεθειμένο στον ήλιο δέρμα, π.χ., ραχιαία τμήματα των χεριών, των ποδιών, των μάγουλων, του μετώπου και που εκτίθενται στον ήλιο περιοχές του λαιμού, μερικές φορές αναφέρεται ως "κολιέ Casal".

Η άνοια αναφέρεται σε συχνά παρατηρούμενα νευρολογικά συμπτώματα, π.χ., μυϊκή αδυναμία και η συχνή επιδείνωση της ψυχικής υγείας που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πελλάγρα, προχωρώντας από λήθαργο, απάθεια και κατάθλιψη, άγχος και ευερεθιστότητα. Ενώ αυτά τα συμπτώματα δεν προκαλούν έκπληξη κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού υποσιτισμού, πολλοί ασθενείς με εμπειρία άνοιας από πελλάγρα έχουν οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις και εμφανίζουν παρανοϊκές και επιθετικές συμπεριφορές, που μπορεί να εξαφανιστούν μέσα σε λίγες ώρες από τη συμπλήρωση νιασίνης.

Τέλος ο θάνατος, υποδηλώνει το υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που παρατηρείται σε σοβαρές περιπτώσεις πελλάγρας όταν αποτρέπεται η εξάντληση του συνένζυμου με βάση τη νιασίνη NAD σε συντήρηση ζωτικών λειτουργιών του σώματος.

Εκτός από μια δίαιτα με ανεπάρκεια στη νιασίνη ή τον πρόδρομο της, την τρυπτοφάνη, υπάρχουν και άλλες αιτίες που προκαλούν πελλάγρα. Οι πρωταρχικές αιτίες της πελλάγρας περιλαμβάνουν την εξάρτηση από το καλαμπόκι στη διατροφή ή τον γενικό υποσιτισμό (που σχετίζεται με τη φτώχεια, την παραμέληση, την κακομεταχείριση και την πείνα, καθώς και την νευρική ανορεξία). Ορισμένες δευτερεύουσες αιτίες περιλαμβάνουν τον χρόνια αλκοολισμό και γενικά μη απορροφητικές καταστάσεις όπως η παρατεταμένη διάρροια.

Σε επιστημονικές και ιατρικές εκθέσεις των περιπτώσεων της πελλάγρας, ο αλκοολισμός είναι η πιο συχνά ταυτοποιημένη αιτιολογία (35%) σε σύγκριση με τα

φάρμακα (56%), την ανεπαρκή πρόσληψη και τη δυσαπορρόφηση (16% και 13% αντίστοιχα), μεταβολικές διαταραχές (8%) και σπάνιες άγνωστες αιτιολογίες.

Επιπλέον, άλλοι δευτερεύοντες παράγοντες προκαλούν συμπτώματα που μοιάζουν με αυτά της πελλάγρας και συμβάλλουν στην υποβάθμιση της σύνθεσης NAD, όπως διαίτα πλούσια σε λευκίνη, μπορεί να οδηγήσει σε πελλάγρα λόγω του μεταβολικού μεταβολισμού της τρυπτοφάνης σε παρουσία υπερβολικής λευκίνης.

Οι γυναίκες έχουν περίπου το διπλάσιο κίνδυνο ανεπάρκειας νιασίνης σε σύγκριση με τους άνδρες. Μια μελέτη των ειδικών για το φύλο και τις επιπτώσεις της μετατροπής της τρυπτοφάνης στη νιασίνη σε αρουραίους εμφάνισε μείωση της αποδοτικότητας από την εξαρτώμενη από ορμόνες φύλου της τρυπτοφάνης σε νιασίνη σε θηλυκά ζώα. Αυτή η διαφορά θέτει τις γυναίκες, και ιδιαίτερα τις έγκυες γυναίκες, σε ένα αυξημένο κίνδυνο για έλλειψη νιασίνης και πελλάγρα.

Πράγματι, μια πρόσφατη μελέτη σε ανθρώπους μέτρησε τις συγκεντρώσεις βιταμινών στο αίμα έγκυων γυναικών κατά τη διάρκεια του τριμήνου της εγκυμοσύνης. Οι γυναίκες ήταν υγιείς και είχαν μια καλή διατροφή συμπληρωμένη με βιταμίνες. Παρά τα υψηλά επίπεδα φολικού, βιοτίνης, παντοθενίου και ριβοφλαβίνης, τα επίπεδα του αίματος της βιταμίνης Α, της νιασίνης, της θειαμίνης και της βιταμίνης Β12 ήταν ανεπαρκή.

Τα επίπεδα της νιασίνης ήταν ιδιαίτερα έντονα. Ένα ψηλό το ποσοστό των εγκύων γυναικών ήταν ανεπαρκές ήδη στο πρώτο τρίμηνο και η ανεπάρκεια αυτή επιδεινώθηκε στα επόμενα τρίμηνα (Kirkland et al 2018).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η βιοχημεία L-τρυπτοφάνης βρίσκεται στην καρδιά της σύγκλισης των διατροφικών, νευροενδοκρινικών και ανοσοποιητικών διαδρομών, που συμβάλλουν πιθανώς σε σχετικές, σύνθετες και σοβαρές ασθένειες και σύνδρομα, όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες παραγράφους.

Οι πρόοδοι στις τεχνολογίες εφαρμοσμένης βιοχημείας και μοριακής βιολογίας έχουν βελτιώσει σημαντικά τη μελέτη του μεταβολισμού τρυπτοφάνης και τις επιπτώσεις της στην κλινική έρευνα και την ιατρική γενετική. Στην πραγματικότητα φαίνεται ολοένα και πιο προφανές ότι οι παθολογίες με ασαφή αιτιολογία /παθογένεια χρειάζονται διεπιστημονικές και πολυπαραγοντικές διαδικασίες.

Η στόχευση της βιοχημείας τρυπτοφάνης στο πλαίσιο άλλων μεταβολικών οδών θα επέτρεπε να εξηγηθούν οι επικαλύψεις των συμπτωμάτων όπως η χρόνια κόπωση και η κατάθλιψη, οι διαταραχές του πόνου. Αυτός ο τομέας έρευνας θα παρέχει επίσης χρήσιμες πληροφορίες για την έρευνα και τη θεραπεία του καρκίνου, που περιλαμβάνει κυρίως, τη γονιδιωματική, τη μεταγραφική, την πρωτεϊνωματική και τη μεταβολολογία.

Οι τεχνικές μεταβολισμού επιτρέπουν ειδικότερα την εκτίμηση πολλαπλών οδών και ενός αριθμού μεταβολικών ενδιάμεσων, γνωστών και άγνωστων, ακολουθώντας μια αντίθετη προσέγγιση της κλασσικής. Αυτό θα επέτρεπε τον εντοπισμό των μεταβολικών υπογραφών των ασθενών, την εκτίμηση των επιγενετικών και γενετικών παραγόντων που καθορίζουν μια παθολογική κατάσταση, καθώς και τον εντοπισμό νέων συσχετίσεων φαρμακολογικών αποκρίσεων ή νέων χαρακτηριστικών ευαισθησίας της νόσου.

Ένα άλλο βασικό πλεονέκτημα αυτών των προσεγγίσεων είναι ότι μπορούν να εφαρμόσουν τη χρήση εξατομικευμένων φαρμακολογικών θεραπειών, επίσης σε σχέση με την ηλικία, το φύλο και τον τρόπο ζωής των ασθενών, εξετάζοντας ενδεχομένως τις διατροφικές συνήθειες και τη συμπλήρωση με συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά και στοιχεία.

Η τρυπτοφάνη εμφανίζει μια ιδιότυπη χημεία μεταξύ όλων των άλλων πρωτεϊνών αμινοξέων και τα παράγωγά της διατηρούνται σε όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, συνδέονται με την ανταπόκριση στο στρες / το περιβάλλον.

Στους ανθρώπους, η διατήρησης της ινδόλης διαταράσσεται από πολλαπλούς παράγοντες που μπορούν να διαδραματίσουν ρόλο σε πολλές ανθρώπινες σύνθετες ασθένειες και σύνδρομα.

Οι τεχνικές και η γενετική της μοριακής βιολογίας ερευνούν τα συστατικά των οδών τρυπτοφάνης ενώ η εφαρμογή των τεχνικών υψηλής διαστάσεως βιολογίας παρέχει περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη ρύθμιση της περιεκτικότητας τρυπτοφάνης στα κύτταρα, τη διαθεσιμότητά της για ανθρώπινη διατροφή και το ρόλο της στην παθογένεση της ασθένειας.

Άλλες προοπτικές στην έρευνα της τρυπτοφάνης αφορούν την αποτελεσματικότητα, την παρακολούθηση και την εξατομίκευση των φαρμακολογικών θεραπειών καθώς και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών ενώσεων (Palego et al 2016).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abdulla A-B Badawy (2017). “Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects” *International Journal of Tryptophan Research* 10: 1178646917691938.
- Albert PR, Benkelfat C, Descarries L. (2012) The neurobiology of depression--revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 367:2378–2381.
- Allen J.A., Peterson A., Sufit R., Hinchcliff M.E., Mahoney M.J., Wood T.A., Miller F.W., Whitfield M.L., Varga J., (2011) “ Post-epidemic eosinophilia myalgia syndrome associated with L-Tryptophan ” *HHS Public Access* 63 (11): 10
- Ardura J., Gutierrez R., Andres J., Agapito T (2003). “Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children”. *Horm. Res* 59 (2): 66-72
- Asgharia MH., Moloudizargaric M., Ghobadib M., Fallahd M., Abdollahi M (2017). “Melatonin as a multifunctional anti-cancer molecule: Implications in gastric cancer”. *Life Sciences* 185: 38-45.
- Baranyi A., Amouzadeh-Ghadikolai O., Lewinski D., Breitenecker R. et al (2017). “Revisiting the tryptophan-serotonin deficiency and the inflammatory hypotheses of major depression in a biopsychosocial approach”. *PeerJ* 5: 39-68.
- Belongia E., Hedberg C., Gleich G., White G., Mayeno A., Loegering D., Dunnette S., Pirie P., MacDonald K., Osterholm M. (9 August, 1990) “An Investigation of the Cause of the Eosinophilia–Myalgia Syndrome Associated with Tryptophan Use”. *N Engl J Med* 323:357-365.
- Bipath P., Levay P., Viljoen M (2016). “Tryptophan depletion in context of the inflammatory and general nutritional status of a low-income South African HIV-infected population”. *J Health Popul Nutr* 35: 5.
- Boulet L., Faurea P., Florea P., Montérémala J., Ducros V (2017). “Simultaneous determination of tryptophan and 8 metabolites in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry”. *Journal of chromatography B* 1054:

36-43.*

- Boutin JA., Audinot V., Ferry G., Delagrande P (2005). “Molecular tools to study melatonin pathways and actions”. Trends Pharmacol Sci 26 (8):412-9.
- Costa DJ., Martínez AM., Ribeiro WF., Bichinho KM., Nezio MA., Pistonesi MF., Araujo MC (2016). ‘Determination of tryptamine in foods using square wave adsorptive stripping voltammetry’. Talanta Volume 154: 134-140.
- Dukes A., Davis C., El Refaey M., Upadhyay S., Mork S., Arounleut P., et al (17 Mar 2015). “The aromatic amino acid tryptophan stimulates skeletal muscle IGF1 / p70s6k / mTor signaling in vivo and the expression of myogenic genes in vitro”. Nutrition (7-8):1018-24.
- Farabaugh A, Sonawalla S, Johnson DP, Witte J, Papakostas GI, Goodness T, Clain A, Baer L, Mischoulon D, Fava M, Harley R. (2010). Early improvements in anxiety, depression, and anger/hostility symptoms and response to antidepressant treatment. Ann Clin Psychiatry 22:166–171.
- Fun L., Doreswamy V., Prakash R (15 Aug 2014). “ The biochemical pathways of central nervous system neural degeneration in niacin deficiency”. Neural Regen Res 9 (16): 1509–1513.
- Fukushige H., Fukuda Y., Tanaka M., Inami K., et al (2014). “Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night”. J Physiol Anthropol 19;33:33.
- Gossmanna TI., Ziegler M (2014). “Sequence divergence and diversity suggests ongoing functional diversification of vertebrate NAD metabolism”. DNA Repair 23: 39–48.
- Hertzman P., M.D., Blevins W., Mayer J., Greenfield B., Ting M., Gleich G. (29 March 1990) "Association of the Eosinophilia–Myalgia Syndrome with the Ingestion of Tryptophan". N Engl J Med 322: 869-873.
- Hogenelst K., Schoevers R., Kema I., Sweep F., Rot M (2016). “Empathic accuracy and oxytocin after tryptophan depletion in adults at risk for depression”. Psychopharmacology 233: 111-120.

- Hogelst K., Robert A. Schoevers., Rot M. (2015). “The Effects of Tryptophan on Everyday Interpersonal Encounters and Social Cognitions in Individuals with a Family History of Depression” *International Journal of Neuropsychopharmacology* 18 (8): pyv012.
- Holmberg D., Franzen-Rohl E., Idro R., Opoka RO., Bangirana P., et al (2017). “Cerebrospinal fluid kynurenine and kynurenic acid concentrations are associated with coma duration and long-term neurocognitive impairment in Ugandan children with cerebral malaria”. *Malaria Journal* 16: 303.
- Ibekwe R., Jeaven L., Wilmshurst J-M (October 2017). “The role of melatonin to attain electroencephalograms in children in a sub-Saharan African setting”. *Seizure* Volume 51: 87-94.
- Islam J., Shirakawa H., Nguyen TN., Aso H., Komai M (2016). “ Simultaneous analysis of serotonin, tryptophan and tryptamine levels in common fresh fruits and vegetables in Japan using fluorescence HPLC”. *Food Bioscience* 13: 56–59.
- Jenkins T., Nguyen J., Polglaze K., Bertrand P. (20 January 2016) “ Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis “*Nutrients*8 (1): 56.
- Jonsson Bo H. (2018). “Nicotinic Acid Long-Term Effectiveness in a Patient with Bipolar Type II Disorder: A Case of Vitamin Dependency”. *Nutrients* 10 (2): 134.
- Kalaska B., Ciborowski M., Domaniewski T., Czyzewska U., Godziene J., Milyk W., Kretowski A., Pawlak D (2016). “Serum metabolic fingerprinting after exposure of rats to quinolinic acid”. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 131: 175–182.
- Karu N., McKercher C., Nichols D., Davies N., Shellie R., Hilder E., Jose MD (2016). “Tryptophan metabolism, its relation to inflammation and stress markers and association with psychological and cognitive functioning: Tasmanian Chronic Kidney Disease pilot study.” *BMC Nephrol* 17: 171.
- Keegan M., Chittiprol S., Letendre S., Winston A., Fuchs D., Boasso A., Iudicello J., Ellis R (26 Oct 2016). “Tryptophan Metabolism and Its Relationship with Depression and Cognitive Impairment Among HIV-infected Individuals.” *Int J*

Tryptophan Res 9: 79–88.

- Kegela MA., Johansson V., Wetterberg L., Bhat B., Schwieler L., Cannon TD., Schuppe-Koistinen I., Engberg G., Landén M., et al (2017). “Kynurenic acid and psychotic symptoms and personality traits in twins with psychiatric morbidity”. *Psychiatry Research* 247: 105–112.
- Keon J.L., Keun-Hwa J., Joo-Youn Cho, Tae Lee, Hwa Suk Kim, Hwa Shim, Sang Kun Lee, Manho Kim, Kon Chu (2017) “High-Fat Diet and Voluntary Chronic Aerobic Exercise Recover Altered Levels of Aging-Related Tryptophan Metabolites along the Kynurenine Pathway” *Experimental Neurobiology* 26 (3): 132–14.
- Kirkland JB, Meyer-Ficca ML (2018). “Chapter Three: Niacin”. *Advances in Food and Nutrition Research* Volume 83: 1043-4526.
- Kiser D, Steemers B, Branchi I, Homberg JR. (2012). “The reciprocal interaction between serotonin and social behaviour”. *Neurosci Biobehav Rev* 36:786–798.
- Kollmann M.T., Locher M., Hirche F., Eder K., Meyer H.H.D., Bruckmaier R.M (2008). “Effects of tryptophan supplementation on plasma tryptophan and related hormone levels in heifers and dairy cows”. *Domestic Animal Endocrinology* 34: 14–24.
- Kong D, Li J, Shen Y, Liu G, Zuo S, Tao B, Ji Y, Lu A, Lazarus M, Breyer R, Yu Y (2017). “Niacin Promotes Cardiac Healing after Myocardial Infarction through Activation of the Myeloid Prostaglandin D2 Receptor Subtype”. *Journal Pharmacology Experimental Theory* 360 (3): 435–444.
- Lanz T., Williams S., Stojic A., Iwantsceff S., Sonner J., et al (2017). “Tryptophan-2,3-Dioxygenase (TDO) deficiency is associated with subclinical neuroprotection in a mouse model of multiple sclerosis”. *Sci Rep* 7: 41271.
- Lesniak WG., Jyoti A., Mishra MK., Louissaint N., Romero R., Chugani DC., Kannan S., Kannan RM (2013). “Concurrent quantification of tryptophan and its major metabolites”. *Analytical Biochemistry* Volume 443 Issue 2: 222-231.
- Lopez YP., Kenis G., Rutten BP., Myint AM., Steinbusch HW., Van den Hove DL (2016). “Quinolinic acid-immunoreactivity in the naïve mouse brain”. *Journal of*

Chemical Neuroanatomy 71: 6–12.

Lindseth G., Helland B., Caspers J (1 April 2016). “The Effects of Dietary Tryptophan on Affective Disorders”. Arch Psychiatr Nurs 29 (2): 102-107.

Mangas A., Yajeya J., González N., Ruiz I., Duleu S., Geffard M., Covenas R (2017). “Overexpression of kynurenic acid in stroke: An endogenous neuroprotector”. Annals of Anatomy 211:33–38.

Mangge H., Stelzer I., Reininghaus E., Weghuber D., Postolache T., Fuchs D (2014). “Disturbed Tryptophan Metabolism in Cardiovascular Disease”. Curr Med Chem 21 (17): 1931-1937.

Marochkin I., Altova EP., Rykov AN., Shishkov IF (2017). ‘Molecular structure of tryptamine in gas phase according to gas electron diffraction method and quantum chemistry calculations’. Journal of Molecular Structure Volume 1148: 179-184.

Murr C., Tanja B., Grammer, Marcus E., Meinitzer A., März W., Fuchs D. (3 February 2015) “Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease”. Eur J Clin Invest 2015; 45 (3): 247–254

Neupane S.P., Lien L., Martinez P., Hestad K., Bramness J.R., (2015) “ The relationship of alcohol-use disorders and depressive symptoms to tryptophan metabolism: cross-sectional data from a Nepalese alcohol treatment sample ” Alcohol Clinical and Experimental Research 39 (3): 514–521.

Nikolaus S., Schulte B., Al-Massad N., Thieme F., Schulte D., et al (19 August 2017). “Increased Tryptophan Metabolism is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases”. Gastroenterology

Okada S., Kamb M.L., Pandey J.P., Philen R.M., Love L.A., Miller F.W., (2009). “ Immunogenetic Risk and Protective Factors for Development of L-tryptophan-associated Eosinophilia-Myalgia Syndrome and Associated Symptoms ” HHC Public Access 61 (10): 1305–1311.

Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G (2016). “Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans.” Journal Amino acids.

- Pavlova T., Vidova V., Bienertova-Vasku J., Janku P., Almasi M., Klanova J., Spacil Z (2017). “Urinary intermediates of tryptophan as indicators of the gut microbial metabolism”. *Analytica Chimica Acta* 987: 72-80. * ++ ασθενειε
- Pfeffer M., Korf HW., Wicht H (2017). “Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms”. *General and Comparative Endocrinology*.
- Quak J., Doornbos B., Roest A., Duivis H., Vogelzangs N., Nolen Q., Penninx B., Kema I., Jonge P. (5 April 2014) “Does tryptophan degradation along the kynurenine pathway mediate the association between pro-inflammatory immune activity and depressive symptoms?” *45*: 202-210.
- Richardson GS (2005). “The human circadian system in normal and disordered sleep”. *Clin Psychiatry* 66 Suppl 9:3-9; quiz 42-3.
- Sainio E-L., Pulkk K., Young S (9 September 1995). “L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects”. *Amino Acids* 10:21-47.
- Saleh HM., Hassan A., Mansour E., Fahmy H., Bedawey A (2017). ‘Melatonin, phenolics content and antioxidant activity of germinated selected legumes and their fractions’. *Journal of the Saudy Society of Agricultural Sciences*.
- Salikov RF., Belyy AY., Khusnutdinova NS., Vakhitova YV., Tomilov YV (2015). ‘Synthesis and cytotoxic properties of tryptamine derivatives”. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 25: 3597–3600.
- Sadok L., Gamian A., Staniszewska M. (2017). “Chromatographic analysis of tryptophan metabolites”. *Journal of Separation Science* 40 (15): 3020–3045.
- Satoshi O., Kamp M., Pandey J., Philen R., Love R., Miller F (15 Oct 2010). “Immunogenetic Risk and Protective Factors for Development of L-tryptophan-associated Eosinophilia-Myalgia Syndrome and Associated Symptoms.” *Arthritis Rheum* 61;10: 1305-1311.
- Silva L., Viana M., Andrade J., Souza MA., CÉSPEDES IC., D' almedia V (2017).”Tryptophan overloading activates brain regions involved with cognition, mood and anxiety”.
- Simon N. Young (2013) “Acute tryptophan depletion in humans: a review of

- theoretical, practical and ethical aspects” *Journal of Psychiatry Neuroscience* 38 (5): 294–305.
- Singh R., Kashyap S., Kumar S., Abraham S., Gupta TK., Kayastha AM., Malhotra BD., Saxena PS., Srivastava A., Singh RK (2017). “Excellent storage stability and sensitive detection of neurotoxin quinolinic acid”. *Biosensors and Bioelectronics* 90:224-229
- Tan DX., Hardeland R., Manchester LC., Paredes SD., Korkmaz A., Saintz RM., Mayo JC. et al (2010). “ The changing biological roles of melatonin during evolution: from an antioxidant to signals of darkness, sexual selection and fitness”. *Biol Rev Camb Philos Soc* 85 (3):607-23.
- Talati A, Weissman MM, Hamilton SP. (2013) Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 368:20120129.
- Trisha A. J., Jason CD., Nguyen KE., Polglaze., Paul P. (2016). ”Influence of Tryptophan and Serotonin on Mood and Cognition with a Possible Role of the Gut-Brain Axis”. Published online *Nutrients*; 8 (1): 56
- Turski MP., Chwil S., Turska M., Chwil M., Kocki T., Rajtar G., Parada-Turska J (2016). “An exceptionally high content of kynurenic acid in chestnut honey and flowers of chestnut tree”. *Journal of Food Composition and Analysis* 48: 67–72.
- Tuboly G., Tar L., Bohar., Safrany-Farkc A., Petrovszki Z., Kekesi G., Vecsei L., Pardutz A., Horvath G (2015). “The inimitable kynurenic acid: The roles of different ionotropic receptors in the action of kynurenic acid at a spinal level”. *Brain Research Bulletin* 112: 52-60.
- Ward R., Sreenivas S., Read J., Saunders K.E.A., Rogers R.D., (2017). “The role of serotonin in personality inference: tryptophan depletion impairs the identification of neuroticism in the face” *Psychopharmacology* 234 (14): 2139–2147.
- Weinstein J., Rogers B., Taylor W., Boyd B., Cowan R., Shelton K., Salomon R (Nov 2015). “Effects of acute tryptophan depletion on raphé functional connectivity in depression.” *Psychiatry Res* 234 (2): 164-171.

- Worbe Y., Savulich G., Sanne de Wit., Fernadndez-Egea E., Robbins T (Sep 2015).“Tryptophan Depletion Promotes Habitual over Goal-Directed Control of Appetitive Responding in Humans”. *Int J Neuropsychopharmacol* 18 (10): pyn013.
- Yeo SJ., Liu Y., Wang X (2012). “A one-pot three-component reaction for the preparation of highly functionalized tryptamines”. *Tetrahedron* 68: 813-818.
- Young SN. (2013) The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 68:20110375.
- Young SN, Moskowitz DS, aan het Rot M. (2014) Possible role of more positive social behaviour in the clinical effect of antidepressant drugs. *J Psychiatry Neurosci* 39:60–65.
- Zanchi D., Gerspach A., Suenderhauf C., Janach K., le Roux C., Haller S.,Drewe J., Beglinger C., Wolnerhanssen B., Borgwardt S (2016). “Differential effects of L-tryptophan and L-leucine administration on brain resting state functional networks and plasma hormone levels”. *Sci Rep* 6: 35727.

Υπέθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.