

Decarbossilazione degli amminoacidi e ammine biogene

Una delle principali reazioni metaboliche a carico degli amminoacidi è la loro decarbossilazione. La reazione è catalizzata da un gruppo di enzimi noti come *amminoacido decarbossilasi* che utilizzano il piridossal fosfato come coenzima. I prodotti di questa reazione sono ammine spesso di notevole importanza biochimica o dotate di intense attività fisiologiche e pertanto indicate come **ammine biogene** (tabella).

Come si può vedere dalla tabella, molte di queste sostanze o loro derivati sono mediatori chimici (istamina, dopamina) oppure neurotrasmettitori (noradrenalina, serotonina, acido γ -amminobutirrico), ormoni (adrenalina, triptamina, melatonina) o intermedi metabolici utilizzati per la sintesi di molecole più complesse (etanolamina, cisteammina, β -alanina) o di organelli cellulari (putrescina, cadaverina, spermidina, spermina).

Queste considerazioni sottolineano l'importanza della decarbossilazione degli am-

minoacidi nell'economia del metabolismo cellulare; tuttavia le amminoacido decarbossilasi hanno una notevole importanza anche in medicina e farmacologia. Per esempio, il **morbo di Parkinson** è una grave malattia neurodegenerativa che colpisce le cellule di una particolare regione dell'ipotalamo, la *substantia nigra*. Queste cellule producono un neurotrasmettitore, la dopamina, responsabile del funzionamento delle sinapsi della via nigro-striatale che assicura la corretta attività contrattile di molti dei muscoli del corpo, in particolare di quelli locomotori. La morte di queste cellule causa anomalie neuromuscolari che si manifestano con irrigidimento muscolare e tremore a riposo che impediscono la corretta attività funzionale degli arti, in particolare riducendo progressivamente la possibilità di deambulazione. Uno dei trattamenti farmacologici più comuni di questa patologia è stata la somministrazione di *L-diidrossifenilalanina* (*L-DOPA* o *levodopa*),

Tabella Alcune ammine biogene

Amminoacido	Ammina formatasi	Distribuzione e funzione
Lisina	Cadaverina	Ribosomi, batteri
Ornitina	Putrescina	Ribosomi, batteri
Metionina	(\rightarrow Spermidina, spermina)	(Ribosomi, sperma)
Arginina	Agmatina	Batteri (flora intestinale)
Serina	Etanolamina	Fosfatidi
Treonina	Propanolamina	Vitamina B ₁₂
Cisteina	Cisteammina	Coenzima A
Acido aspartico	β -alanina	Coenzima A, acido pantotenico
Acido glutammico	Acido γ -amminobutirrico	Cervello (blocca i gangli)
Istidina	Istamina	Attiva sulla pressione del sangue
Tirosina	Tiramina	Fa contrarre l'utero
	Dopamina	Ormone tessutale
3,4-diidrossifenilalanina	(\rightarrow Adrenalina)	(\rightarrow Ormone)
Triptofano	Triptamina	Ormone?
5-idrossitriptofano	Serotonina (\rightarrow Melatonina)	Ormone tessutale

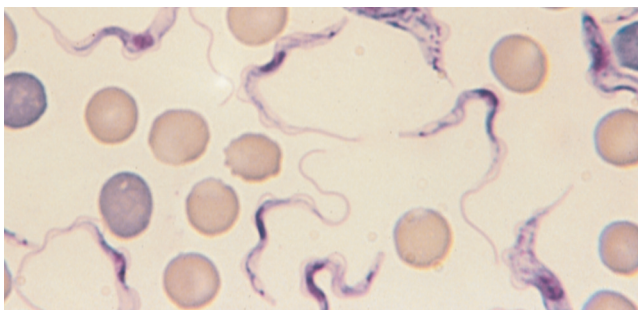


Figura 1 Cellule di *Trypanosoma brucei rhodiense* in circolo.

il precursore della dopamina, in cui viene trasformata una volta penetrata nel cervello attraverso la barriera emato-encefalica. Tuttavia le amminoacido decarbossilasi presenti nei tessuti e nel sangue circolante trasformavano prematuramente la molecola nel derivato attivo, che era successivamente metabolizzato prima di raggiungere il cervello. Per questo oggi la levodopa viene somministrata insieme a un inibitore delle decarbossilasi che permette al farmaco di non essere decarbossilato e degradato prima di raggiungere il cervello.

Un altro esempio dell'importanza in medicina delle amminoacido decarbossilasi è dato dalla terapia della **malattia del sonno africana**, una patologia che colpisce molte persone in Africa, causata dall'infezione di un protista parassita, *Trypanosoma brucei*, che causa febbre ricorrente cronica che indebolisce il paziente fino alla morte (**figura 1**).

La vaccinazione è inefficace come terapia perché una proteina di rivestimento del parassita, contro cui si sviluppa la reazione immunitaria, presenta un elevato tasso di mutazione, talché il vaccino diviene presto inefficace e l'infezione prodotta dalle cellule resistenti sopravvissute si riacutizza. Una terapia più efficace si basa sull'uso di *inibi-*

tori dell'ornitina decarbossilasi, una specifica amminoacido decarbossilasi che dall'ornitina produce spermina e spermidina, poliammine che favoriscono il corretto ripiegamento del DNA e pertanto necessarie in grande quantità alle cellule in attiva proliferazione come quelle di *T. brucei*. Al contrario dell'enzima di mammifero, l'enzima di tripanosoma è particolarmente stabile e non viene rimpiazzato facilmente quando si inattiva; pertanto un inibitore di tale enzima che vi si leghi permanentemente lascia a lungo la cellula priva della possibilità di produrre poliammine ostacolandone la riproduzione mentre non ha un effetto significativo sulle cellule dell'ospite. A tale scopo è stato studiato un derivato dell'ornitina, la *difluorometilornitina* (DFMO), capace di inattivare molto rapidamente l'ornitina decarbossilasi. Il meccanismo di inibizione consiste nell'iniziale formazione della normale base di Schiff tra DFMO e piridossal fosfato, il coenzima di questi enzimi, con la successiva decarbossilazione della base di Schiff stessa. Successivamente, il prodotto decarbossilato forma un addotto stabile con la catena laterale di un residuo amminoacidico presente nel sito attivo dell'enzima. Pertanto la reazione non può procedere ma resta bloccata a questo stadio e

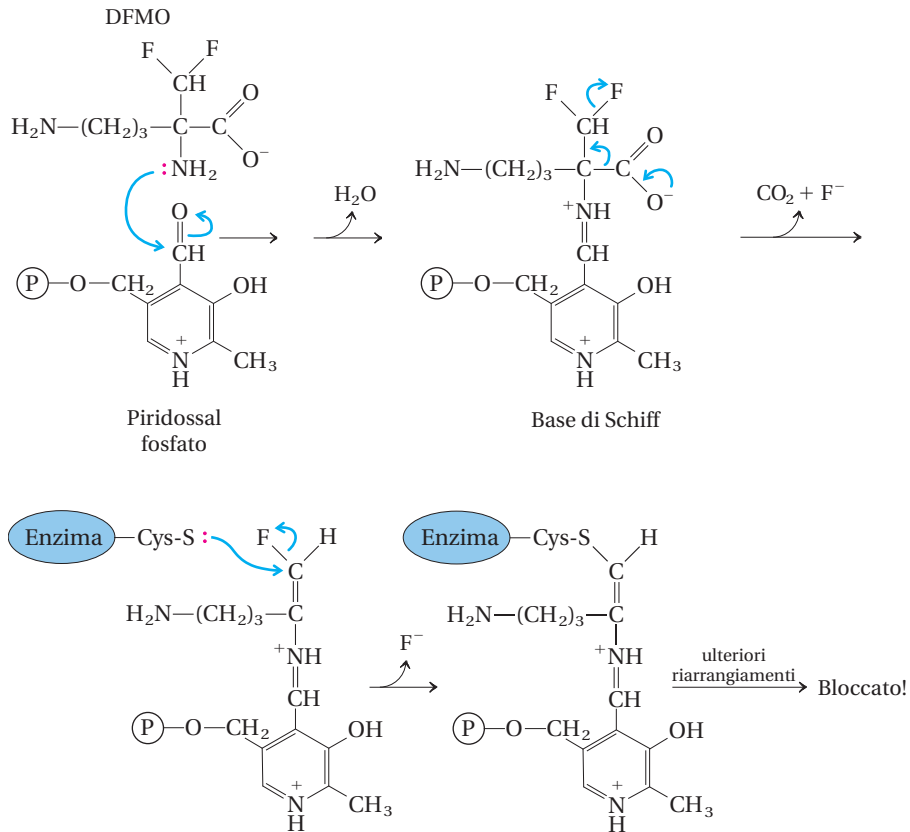


Figura 2 Il meccanismo di inibizione dell'ornitina decarbossilasi da parte della DFMO.

l'enzima viene inattivato irreversibilmente (figura 2).

La DFMO è un esempio di *inibitore suicida*, cioè di inibitore enzimatico che bloc-

ca irreversibilmente un enzima utilizzando lo stesso meccanismo di reazione con cui normalmente l'enzima catalizza la trasformazione del suo substrato fisiologico.