بررسی اثر متابولیت‌های فنیل‌آلانین بر میزان اتصال هگزوکیناز تیپ I به میتوکندری مغز موش صحرایی

نسرین ضیامجیدی I
***دکتر عبدالوهاب احسانی‌زنوز** II
دکتر محسن فیروزرأی III

چکیده

زمینه و هدف: هگزوکیناز تیپ I، عمده‌ترین ایزوآنزیم موجود در بافت مغز است که به طور برگشت‌پذیر به غشا خارجی میتوکندری متصل می‌شود. در شرایط طبیعی، مقدار زیادی از HK-I(Hexokinase-I) به غشا متصل است. فرم متصل آنزیم، فعال‌تر از فرم محلول آن است و با این مکانیسم، فعالیت آنزیم کنترل می‌شود. متابولیت‌هایی که بر روی نشستن و بلند شدن آنزیم از سطح میتوکندری موثرند، اثر تنظیمی بر روی مصرف گلوکز در مغز دارند. از آنجایی که در بیماری فنیل کتونوری(Phenylketonuria=PKU)، افزایش فنیل‌آلانین و متابولیت‌های آن منجر به عقب‌ماندگی ذهنی می‌شود، در این مطالعه، اثرات این متابولیت‌ها روی اتصال هگزوکیناز به میتوکندری و جداشدن آن مورد بررسی قرار گرفت تا رابطه متابولیسم گلوکز با اثر تخریبی این متابولیت‌ها بر روی سلولهای مغزی مشخص شود.

روش بررسی: این بررسی از نوع مطالعات تجربی است. فعالیت هگزوکیناز با روش اسپکتروفتومتری و جفت شده با فعالیت G6PD(Glucose-6-phosphate dehydrogenase) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که فنیل‌آلانین و فنیل لاکتیک اسید، هیچ تاثیری بر فعالیت آنزیم و جدا شدن آن از میتوکندری و همچنین اتصال مجدد آن به میتوکندری ندارند، در حالی که فنیل پیرویک اسید، فعالیت آنزیم را کاهش می‌دهد و رها شدن آنزیم از میتوکندری را در غیاب گلوکز ٦ -فسفات افزایش می‌دهد.

نتیجه‌گیری: بنابراین، این احتمال وجود دارد که فنیل پیرویک اسید با کاهش فعالیت هگزوکیناز و افزایش فرم محلول آن، باعث کاهش مصرف گلوکز و تولید ATP(Adenosine triphosphate) شود و در نتیجه سلولهای مغز در اثر کمبود انرژی و عناصر ضروری دیگر، قادر به رشد و تکامل نگردند.

کلیدواژه‌ها: ۱ – هگزوکیناز تیپ I ۲ – فنیل کتونوری ۳ – فنیل پیرویک اسید ۴ – میتوکندری مغز

تاریخ دریافت: ۸٤/٤/١٤، **تاریخ پذیرش:** ۸٤/۱۲/۱

مقدمه

در پستانداران، آنزیم هگزوکیناز(ATP: D-hexose 6-phosphotransferase EC 2.7.1.1) چهار ایزوآنزیم دارد (I-IV) که علاوه بر اختلاف در تحرک الکتروفورتیکی، در توزیع بین بافتی و میزان K_m، نسبت به گلوکز با هم متفاوتند. هگزوکیناز تیپ I(Hexokinase-I=HK-I) جزء هگزوکینازهای Low K_m است و ایزوآنزیم اصلی بافت مغز محسوب می‌شود. قسمت اعظم هگزوکیناز تیپ I، متصل به غشا خارجی میتوکندری است که این اتصال، برگشت‌پذیر

I) کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی.
II) استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران(*مؤلف مسؤول).
III) دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران، ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]

است. در واقع فعالیت این ایزو آنزیم، با متصل شدن به سطح غشا میتوکندری و جدا شدن از آن، مورد تنظیم قرار می‌گیرد. فرم متصل به غشا آن به دلیل دسترسی آسان به ATP، فعال‌تر از فرم محلول(soluble) آن است. از آنجایی که HK-I اولین واکنش گلیکولیز را کاتالیز می‌کند، فعالیت آن در سلولهای مغز کاملاً تحت کنترل است. بنابراین تغییر در توزیع آنزیم بین حالت محلول و متصل، نقش اصلی در مصرف گلوکز و تولید ATP دارد.[۱و۲] گلوکز ٦- فسفات(Glucose-6-phosphate=G6P) که محصول آنزیم است با متصل شدن به جایگاه آلوستریک، می‌تواند آنزیم را از حالت متصل به غشاء به حالت محلول درآورده و فعالیت آن را کاهش دهد.[۳] آنزیم محلول شده توسط G6P، به کمک یون منیزیم، مجدداً به غشا میتوکندری متصل می‌گردد.[٤]

در بیماری فنیل کتونوری(Phenylketonuria=PKU)، غلظت فنیل‌آلانین خون و متابولیت‌های آن، یعنی فنیل‌پیرورویک اسید و فنیل لاکتیک اسید افزایش می‌یابد که نتیجه آن، عقب‌ماندگی ذهنی در کودکان مبتلا می‌باشد.[۵] در این مطالعه، به منظور پی بردن به علت بروز عقب‌ماندگی ذهنی، تاثیر این متابولیت‌ها بر تنظیم فعالیت آنزیم هگزوکیناز یا به عبارت دیگر، اثر آنها بر میزان اتصال و جدا شدن این آنزیم به میتوکندری در مغز موش صحرایی، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعات تجربی است. قسمتی از مواد استفاده شده [HEPES(Hydroxyethylpiperazine ethanesulphonic acid)، $NADP^+$(-Nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate)، G6PD، G6P، ATP، فنیل‌پیرورویک اسید، تانیک اسید و آلبومین سرم گاوی] از شرکت Sigma تهیه شد و بقیه مواد [فنیل‌آلانین، EDTA(Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid)، DTT(Dithiothreitol)، تریس، تریتون X-100، سوکروز، گلوکز، فسفات دی سدیک، کلرید منیزیم، فنل و KSCN(Potassium thiocyanate-broth)] از Merck خریداری شدند.

تهیه میتوکندری بر اساس سانتریفوژ تمایزی و بر اساس روش Chau و wilson انجام شد.[٦] مغز موش‌های صحرایی بلافاصله پس از سر بریدن، از جمجمه، خارج و در داخل نیتروژن مایع قرار گرفتند. زمان تهیه میتوکندری، مغزهای منجمد در مدیوم SHED(Sucrose 0.25M، HEPES 10mM، EDTA 0.1mM و DTT 10mM با pH=7.4)، از حالت انجماد خارج شده و پس ازهموژنیزه شدن، حجم هموژن با مدیوم SHED به ۱۰ برابر وزن مغز (از نظر عددی) رسانده شد. طی چند مرحله سانتریفوژ (توسط اولترا سانتریفوژ)، سوسپانسیون میتوکندری در حجم ۵ میلی‌لیتر به ازای هر گرم مغز، تهیه گردید.

اندازه‌گیری فعالیت آنزیم هگزوکیناز، با استفاده از روش سنجش جفت شده با آنزیم گلوکز٦-فسفات دهیدروژناز (G6PD) انجام گرفت(G6PD-coupled assay). در این روش، محصول آنزیم، یعنی گلوکز٦-فسفات(G6P)، سوبسترای آنزیم دوم(G6PD) قرار گرفت و تشکیل NADPH(Reduced form of nicotinamide-adenine-dinucleotide phosphate) در واحد زمان، با اسپکتروفتومتر UV دو پرتوی CECIL مدل ۹۰۰۰ در طول موج ۳٤۰ نانومتر در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد تعیین شد. یک واحد فعالیت آنزیم هگزوکیناز به صورت آن مقدار فعالیت آنزیمی تعریف گردید که یک میکرومول NADPH در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد(معادل یک میکرومول گلوکز٦- فسفات) و در طی یک دقیقه تولید کند.[۷و ۸]

به سوسپانسیون میتوکندری با غلظت پروتئین ٤-۳ میلی‌گرم در میلی‌لیتر، آنقدر گلوکز٦- فسفات ۰/۱ مولار اضافه شد تا غلظت نهایی G6P، ۲ میلی‌مولار شد. بعد از انکوباسیون ۳۰ دقیقه‌ای در دمای ۲۸ درجه سانتی‌گراد، سانتریفوژ(۱۳۵۰۰g در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد و طی ۲۰ دقیقه) انجام شد. محلول رویی و رسوب، جدا شدند و فعالیت هگزوکیناز در هر یک از آنها، اندازه‌گیری شد، تا میزان جداسازی آنزیم توسط گلوکز٦- فسفات یا درصد Release

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]

محاسبه شود. در صورت لزوم برای خارج کردن گلوکز٦- فسفات از محیط، از دیالیز استفاده شد.[٨]

هگزوکیناز محلول شده توسط گلوکز٦- فسفات مجدداً قابل اتصال به میتوکندری‌های تخلیه شده از هگزوکیناز می‌باشد. برای این کار، یک واحد آنزیم محلول شده با سوسپانسیون میتوکندری(٢ میلی‌گرم پروتئین) در حضور کلرید منیزیم با غلظت نهایی ٢ میلی‌مولار به مدت ٣٠ دقیقه در دمای ٢٨ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده و سپس مورد سانتریفوژ (١٣٥٠٠g در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد و طی ١٠ دقیقه) قرار گرفت. با اندازه‌گیری فعالیت هگزوکیناز در محلول رویی و رسوب، درصد اتصال مجدد(Rebinding) محاسبه گردید.[٨و٩]

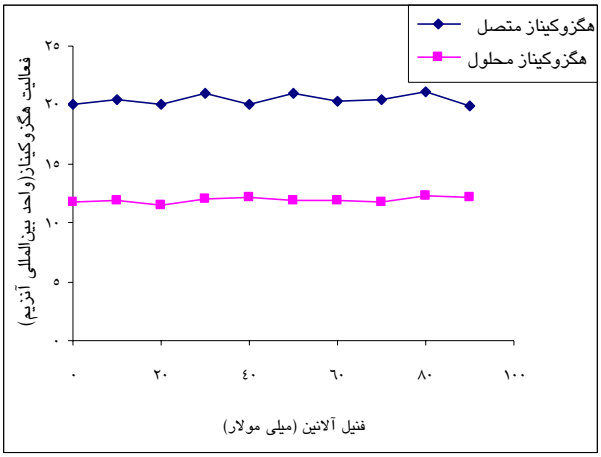
لازم به ذکر است که در تمام آزمایشات، یک کنترل در کنار تستها مورد آزمایش قرار می‌گرفت و همه به صورت دوتایی(Douplicated) انجام شدند. هر آزمایش حداقل ٣ بار تکرار شد.

مقدار پروتئین در سوسپانسیون میتوکندری با روش تانیک اسید اندازه‌گیری شد.[١٠] استاندارد مورد استفاده، آلبومین سرم گاوی بود.

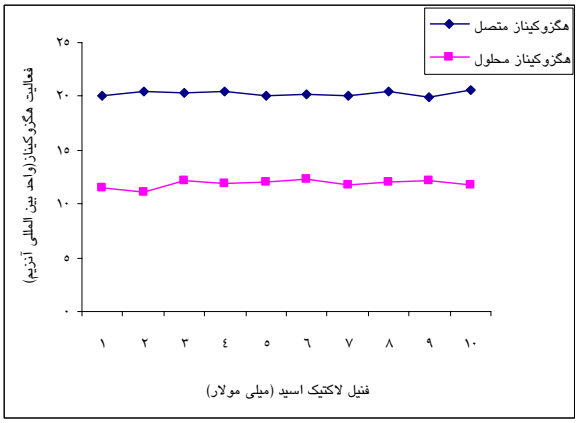
یافته‌ها

فعالیت آنزیم در حضور غلظت‌های مختلف فنیل‌آلانین (٩٠-٠ میلی‌مولار)، اندازه‌گیری شد. این آزمایش، هم با آنزیم متصل به میتوکندری و هم با آنزیم محلول انجام گرفت تا اثر مهارکنندگی یا فعال‌کنندگی این متابولیت بر هر دو شکل آنزیم، مشخص گردد. همان طور که در نمودار مشخص است، هیچ تغییری در فعالیت آنزیم در حالت متصل و محلول در مقایسه با عدم حضور این اسیدآمینه، ایجاد نشده است(نمودار شماره ١).

فعالیت آنزیم در غلظت‌های مختلف فنیل لاکتیک اسید (٩٠-٠ میلی‌مولار)، اندازه‌گیری شد. این آزمایش نیز با هر دو شکل آنزیم انجام گرفت. همان طور که در نمودار مشخص شده است، فنیل لاکتیک اسید نیز اثری بر فعالیت آنزیم در اشکال مختلف آن ندارد(نمودار شماره ٢).



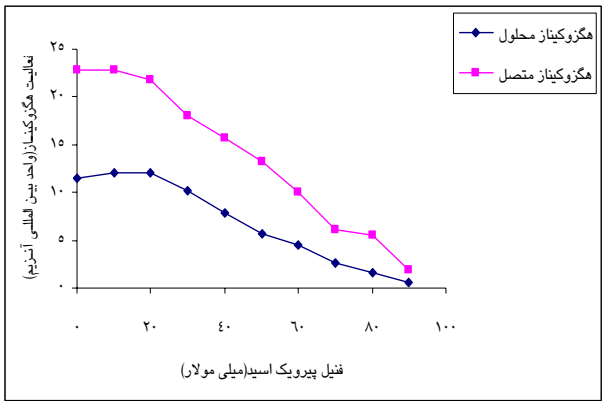
نمودار شماره ١- اثر فنیل‌آلانین بر میزان فعالیت آنزیم هگزوکیناز در حالت‌های متصل و محلول(فعالیت آنزیم براساس واحد بین‌المللی آنزیم(International Unit) بیان شده است.



نمودار شماره ٢- اثر فنیل لاکتیک اسید بر میزان فعالیت آنزیم هگزو کیناز در حالت‌های متصل به میتوکندری و محلول

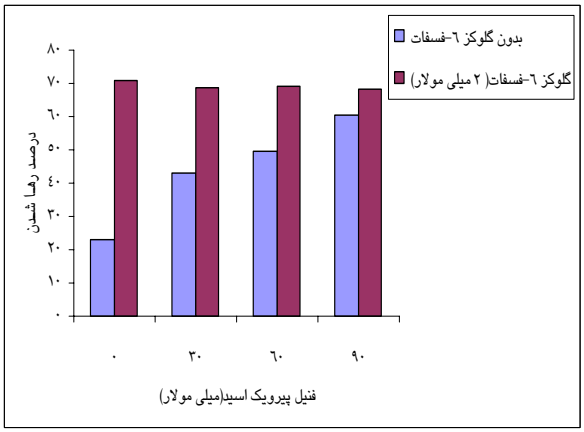
در غلظت‌های مختلف فنیل پیرورویک اسید (٩٠-٠ میلی‌مولار)، فعالیت آنزیم اندازه‌گیری شد. همان طور که در نمودار مشخص است، فنیل‌پیرورویک اسید باعث کاهش فعالیت هر دو شکل هگزوکیناز(متصل و محلول) می‌گردد. این اثر مهارکنندگی وابسته به غلظت بوده و با افزایش غلظت فنیل پیرورویک، اثر مهارکنندگی افزایش می‌یابد (نمودار شماره ٣).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]



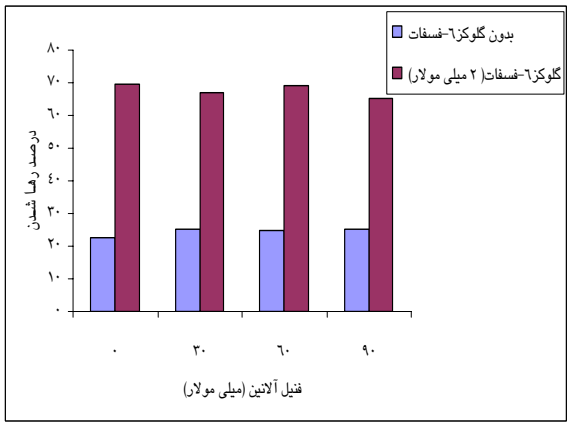
نمودار شماره ۳- اثر فنیل پیرووییک اسید بر میزان فعالیت آنزیم هگزوکیناز در حالت‌های متصل به میتوکندری و محلول

ابتدا در عدم حضور فنیل‌پیرووییک اسید، میزان جدا شدن آنزیم در حضور و عدم حضور گلوکز۶- فسفات تعیین گردید. سپس در حضور این متابولیت با غلظت‌های نهایی ۳۰، ۶۰ و۹۰ میلی‌مولار نیز، میزان رها شدن آنزیم در حضور و عدم حضور G6P اندازه‌گیری شد. با توجه به نتایج بدست آمده که در نمودار نشان داده شده است، فنیل‌پیرووییک اسید، میزان رها شدن آنزیم از میتوکندری را در حضور گلوکز۶- فسفات تغییر نمی‌دهد، اما در عدم حضور گلوکز۶- فسفات، میزان رها شدن آنزیم را متناسب با غلظت افزایش می‌دهد(نمودار شماره ٤).

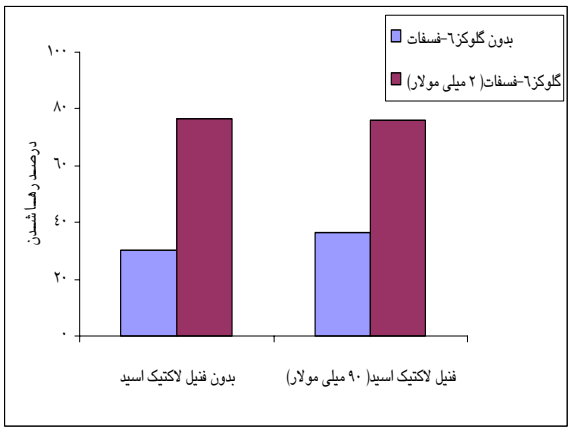


نمودار شماره ۴- اثر فنیل پیرووییک اسید بر میزان رها شدن آنزیم هگزوکیناز از میتوکندری

این دو متابولیت همان طور که بر فعالیت اشکال مختلف آنزیم تاثیری نداشتند، بر میزان جداسازی نیز تاثیری از خود نشان ندادند(نمودار شماره ٥ و ٦).



نمودار شماره ۵- اثر فنیل‌آلانین بر میزان رها شدن هگزوکیناز از میتوکندری



نمودار شماره ۶- اثر فنیل لاکتیک اسید بر میزان رها شدن هگزوکیناز از میتوکندری(PLA: فنیل لاکتیک اسید)

ابتـدا در عدم حضور این متابولیت‌ها، میزان اتصال مجدد آنزیم محلول شده توسط گلوکز۶- فسفات به میتوکندری‌های تقریبا تخلیه شده از آنزیم، بررسی شد، سپس در حضور هر یک از این متابولیت‌ها به تنهایی با غلظت ۹۰ میلی‌مولار، این اتصال بررسی شد. فنیل‌آلانین و فنیل لاکتیک اسید، هیچ تاثیری بر اتصال مجدد آنزیم نشان ندادند. تاثیر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]

فنیل‌پیرووِیک اسید به دلیل اثر مهارکنندگی آن بر آنزیم محلول و افت شدید فعالیت پس از زمان انکوباسیون، قابل اندازه‌گیری نبود.

بحث

هگزوکیناز که اولین واکنش مسیر گلیکولیز را کاتالیز می‌کند، آنزیم مهمی در کنترل سرعت گلیکولیز و مصرف گلوکز می‌باشد. فعالیت هگزوکیناز تیپ I در سلولهای مغز، با متصل شدن به میتوکندری و جدا شدن از آن، تنظیم می‌شود. این ایزوآنزیم، در حالت متصل، کمتر تحت تاثیر عمل مهارکنندگی محصول واکنش (G6P) قرار می‌گیرد و فعال‌تر از فرم محلول می‌باشد.[۱۱و ۱۲] با وجود چنین مکانیسم تنظیمی، هر متابولیتی که بتواند این بلند شدن و نشستن هگزوکیناز روی میتوکندری را تغییر دهد، می‌تواند روی فعالیت این آنزیم و مصرف گلوکز در بافت موثر باشد. اخیرا نشان داده شده است که فاکتورهای موثر در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی نیز زمانی می‌توانند عمل کنند که هگزوکیناز از میتوکندری جدا شده باشد.[۱۳]

اثر مهارکنندگی فنیل‌پیرووِیک اسید بر هگزوکیناز، اولین بار در سال ۱۹۶۹ توسط Weber نشان داده شد[۵]، ولی در آن زمان وجود ایزوآنزیم‌های هگزوکینـاز و اتصال برگشت‌پذیر برخی از این ایزوآنزیم‌ها(تیپ I و II) به غشا خارجی میتوکندری، معلوم نشده بود و اثر مهارکنندگی فنیل‌پیرووِیک اسید صرفاً بر کل فعالیت هگزوکینازی در هموژن بافتی گزارش شده بود. از آنجایی که فنیل پیرووِیک اسید و فنیل لاکتیک اسید، متابولیت‌هایی هستند که در بیماری فنیل‌کتونوری(هیپر فنیل‌آلانینمی کلاسیک) مقادیر آنها همراه با افزایش فنیل‌آلانین افزایش می‌یابد، در این مطالعه اثر این ترکیبات بر فعالیت آنزیم هگزوکیناز تیپ I و میزان اتصال و رها شدن آن در میتوکندری مغز موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

همان طور که نتایج نشان می‌دهد، فنیل‌پیرووِیک اسید فعالیت آنزیم را هم در حالت متصل و هم در حالت محلول کاهش داده و میزان رها شدن آنزیم از میتوکندری را افزایش می‌دهد، پس در جهتی عمل می‌کند که فعالیت آنزیم در مغز، کاهش یابد. مقایسه نتایج بررسی اثر بر رهاسازی آنزیم، زمانی که گلوکز ٦- فسفات در محیط وجود دارد و زمانی که وجود ندارد، نشان می‌دهد که فنیل‌پیرووِیک اسید، اثر رهاسازی گلوکز ٦- فسفات را تشدید نمی‌کند ولی وقتی گلوکز ٦- فسفات وجود ندارد، رهاسازی را تقریباً به اندازه گلوکـز ٦- فسفـات انجام می‌دهد و به نظر می‌رسد که گلوکز ٦- فسفات و فنیل‌پیرووِیک اسید بر جمعیت مشترکی از آنزیم‌های متصل، اثر رهاسازی دارند و بر جمعیت اندکی که با گلوکز ٦- فسفات رها نمی‌شوند و تنها با KSCN از میتوکندری جدا می‌شوند، اثر ندارند[۱۴]، پس فنیل‌پیرووِیک اسید همانند گلوکز٦-فسفات روی سیستم تنظیمی آنزیم موثر است و به همین دلیل احتمال مـی‌رود که در بیماران مبتلا به فنیل‌کتونوری که این متابولیت افزایش می‌یابد، موجب کاهش فعالیت ایزوآنزیم اصلی سلولهای مغز شده و متابولیسم گلوکز را مختل کند، طوری که علاوه بر کاهش تولید انرژی، برخی از ترکیبات لازم برای رشد و تکامل سلولهای مغز کاهش یابد.

این بررسی، اثر بازدارندگی و بخصوص اثر رهاسازی فنیل پیرووِیک اسید را بر روی هگزوکیناز مغز موش صحرایی در in vitro نشان می‌دهد و می‌تواند مقدمه‌ای برای بررسی‌های in vivo در این زمینه جهت پی بردن به مکانیسم عقب‌ماندگی ذهنی در بیماران مبتلا به PKU باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این بررسی برای اولین بار نشان می‌دهد که فنیل‌پیرووِیک اسید با مکانیسم مشابه با گلوکز ٦-فسفات، باعث آزاد شدن هگزوکیناز **I** از سطح میتوکندری سلول مغز می‌شود و موجب کاهش فعالیت این آنزیم و در نتیجه کاهش مصرف گلوکز در این بافت می‌گردد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از پرسنل محترم مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]

درمانی ایران به علت همکاری خوب و صمیمانه ایشان در انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی می‌گردد.

فهرست منابع

1- Katzen HM, Schimke RT. Multiple forms of hexokinase in the rat: tissue distribution, age dependency, and properties. Proc Natal Acad Sci USA 1965; 54: 1218-25.

2- Wilson JE. Regulation of mammalian hexokinase activity. In: R. Beitner, editors. Regulation of carbohydrate metabolism. Vol 1. 1st ed. Boca Raton: FL CRC press; 1985. p. 45-85.

3- Lowry OH, Passoneau JV, Hasselberger FX, Schulz DW. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. J Biol Chem 1964; 239: 18030.

4- Felgner PL, Wilson JE. Effect of neutral salts on the interaction of rat brain hexokinase with the outer mitochondrial membrane. Arch Biochem Biophys 1977; 232: 391-9.

5- Weber G. Inhibition of human brain pyruvate kinase and hexokinase by phenylalanine and phenylpyruvate: possible relevance to phenylketonuric brain damage. Proc Natl Acad Sci USA 1969; 63(4): 1365-9.

6- Chou AC, Wilson JE. Purification and properties of rat brain hexokinase. Arch Biochem Biophys 1972; 151: 48-55.

7- Arora KK, Pedersen PL. Glucose utilization by tumor cells: the enzyme autophosphorylates both its N- and C-terminal halves. Arch Biochem Biophys 1993; 304: 515-8.

8- Ehsani-Zonouz A, Golestani A, Nemat–Gorgani M. Interaction of hexokinase with the outer mitochondrial membrane and hydrophobic matrix. Mol Cell Biochem 2001; 223: 81-7.

9- Kabir F, Wilson JE. Mitochondrial hexokinase in brain of various species, differences in sensitivity to solubilization by glucose 6- phosphate. Arch Biochem Biophys 1993; 300: 641-50.

10- Mejbaum–Katzenellenbogen W, Dobryszycka WM. New method for quantitative determination of serum proteins separated by paper electrophoresis. Clinica Acta 1959; 4: 512-22.

11- De cerqueira Cesar M, Wilson JE. Functional characteristics of hexokinase bound to the type A and type B sites of bovine brain mitochondria. Arch Biochem Biophys 2002; 397: 106-12.

12- Beltrandel Rio H, Wilson JE. Coordinated regulation of cerebral glycolytic and oxidative metabolism, mediated by mitochondrially bound hexokinase dependent on intra mitochondrially generated ATP. Arch Biochem Biophys 1992; 296: 667.

13- Pastorino JG, Shulga N, Hoek JB. Mitochondrial binding of hexokinase II inhibits bax- induced cytochrome c release and apoptosis. J Biol Chem 2002; 277: 7610-18.

14- Rose IA, Warms JVB. Mitochondrial hexokinase: release, rebinding, and location. J Biol Chem 1976; 242: 1635-45.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]

The Effect of Phenylalanine Metabolites on the Binding of HK-I (Hexokinase Type I) to Rat´s Brain Mitochondria

N. Zia Majidi, MS [I] ****A. Ehsani-Zonouz, PhD*** [II] ***M. Firoozrai, PhD*** [III]

Abstract

Background & Aim: Hexokinase type I is the most predominant form of the enzyme in brain. It binds reversibly to the outer mitochondria membrane. In normal condition the major part of the enzyme binds to the membrane. Membrane bound form of the enzyme is more active than the soluble form, so this is more a control mechanism of the enzyme activity. Those metabolites that affect the binding or releasing of the enzyme from the mitochondria have regulatory effect on glucose consumption of the cell. Since an increase in phenylalanine and its metabolites causes mental retardation in patients with phenylketonuria, we have studied the effects of these metabolites on the activity, binding and releasing of the enzyme to determine the destructive effect of these metabolites in relation to glucose metabolism in brain.

Material & Method: This investigation was an experimental study in which hexokinase activity was determined spectrophotometrically by using G6PD(Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase) coupled assay.

Results: The results show that phenylpyruvic acid decreases the enzyme activity in bound and soluble forms and increases the release of the enzyme from mitochondria whereas phenylalanine and phenyllactic acid have no effect on the enzyme activity, release and rebinding.

Conclusion: It is possible that phenylpyruvic acid causes the reduction of glucose consumption by decreasing hexokinase activity. Therefore, ATP(Adenosine Triphosphate) production declines in brain cells.

Key Words: 1) Hexokinase Type I 2) Pheylketonuria 3) Phenylpyruvic Acid

4) Brain Mitochondria

***I*)** *MS in Biochemistry.*

***II*)** *Assistant Professor of Biochemistry. Center of Basic Sciences. Hemmat Highway. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

***III*)** *Associate Professor of Biochemistry. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-27]