

Utilizarea scheletului de carbon al aminoacizilor

Strategia degradării aminoacizilor constă în formarea principalelor produse intermediare ale metabolismului, care pot fi transformate în glucoză sau oxidate în ciclul Krebs.

Scheletul de carbon al celor 20 aminoacizi se modifică în numai 7 molecule: piruvat, acetil-CoA, acetoacetyl-CoA, α -cetoglutarat, succinil-CoA, fumarat, oxaloacetat. E un exemplu de economie judicioasă și maximă a modificărilor metabolice (vezi fig.6.10).

*Aminoacizii, ce produc acetyl-CoA sau acetoacetyl-CoA, sunt denumiți ceto-***geni**, la degradarea lor se majorează concentrația corpiilor cetonici. Ceilalți **glucogenici** produc glucoza, prin transformările prealabile în fosfoenolpiruvat. Numai un singur aminoacid — *leucina* — este exclusiv ceten. Ile, Lys, Phe, Tyr și Trp constituie aminoacizi, la care unii atomi de C apar în acetyl-CoA sau acetoacetyl-CoA, pe cînd alți atomi de carbon — în precursorii potențiali ai glucozei. Ceilalți 14 aminoacizi sunt pur glucoformatori.

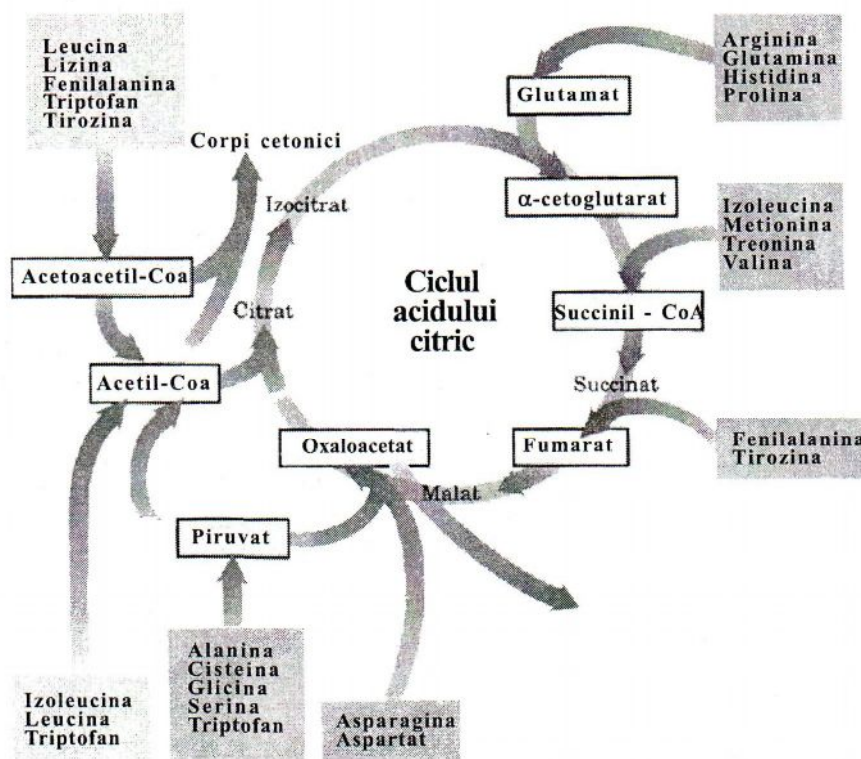
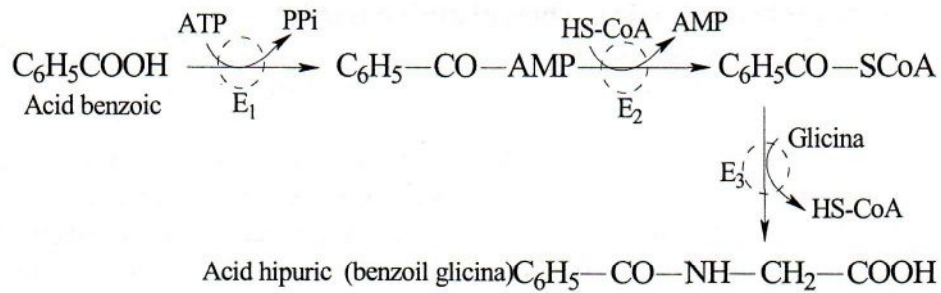


Figura 6.10. Utilizarea scheletului de carbon al aminoacizilor

Metabolismul glicinei (1)

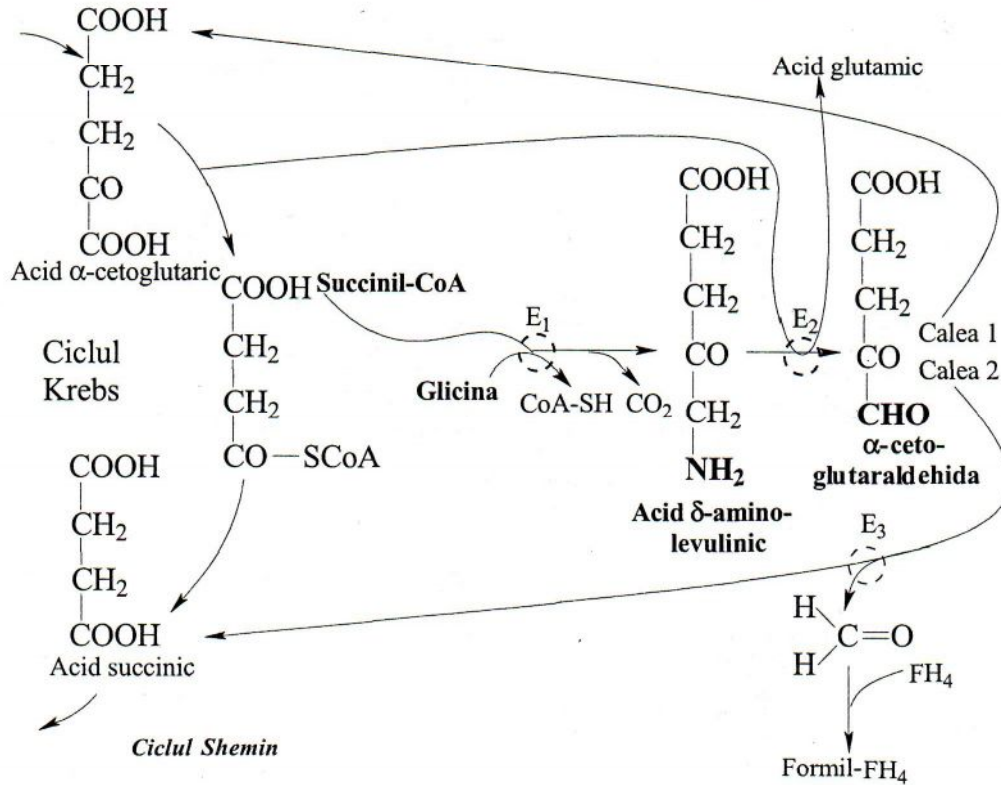
Glicina favorizează eliminarea unor compuși toxici din organism, de exemplu, acidul benzoic; ultimul este activat, apoi fixat de grupa aminică a glicinei, cu formarea acidului hipuric (depistat în urina de cal).



Printr-un mecanism similar sunt activați și acizii colic și dezoxicolic, apoi conjugați cu glicină pentru formarea acizilor glicocolic și glicodezoxicolic.

Glicina ia parte în sinteza glutatationului, creatinei, acidului δ -aminolevulinic (precursorul hemului).

Glicina participă și în *ciclul lui Shemin*, care reprezintă o derivație a ciclului Krebs la etapa succinil-CoA. Cele trei etape ale ciclului sunt redată mai jos.



- Prima etapă constă în condensarea succinil-CoA și glicinei, cu formarea *acidului δ -aminolevulinic*, reacție catalizată de *sintaza* respectivă, avînd ca coenzimă piridoxalfosfatul.

- În continuare, rapid este transaminat cu acidul α -cetoglutaric, formînd o funcție aldehydică.

- L- α -cetoglutaraldehida obținută se reîntoarce în ciclul Krebs, la o simplă oxidare (calea I) sau, cedînd o structură unicarbonică, se transformă în acid succinic.

Reacțiile cu implicarea glicinei și a serinei sunt redată în fig. 6.11, unde se reproduce metabolismul, în ansamblu, cu participarea acestor aminoacizi.

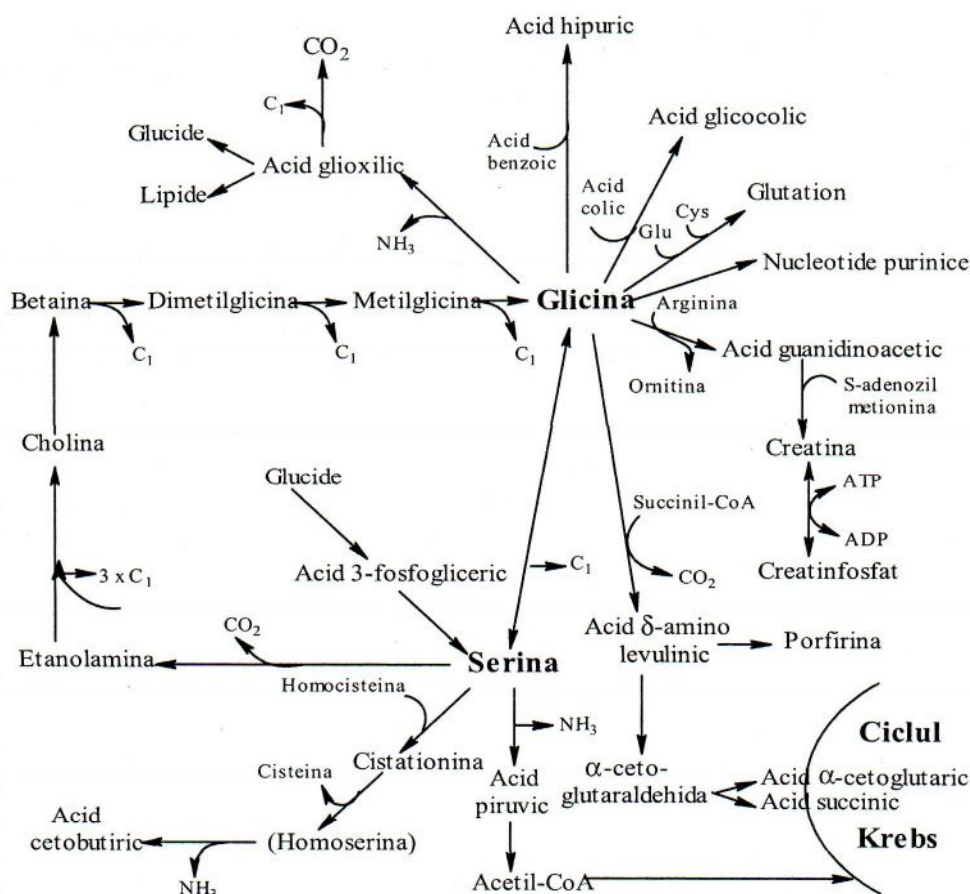


Figura 6.11. Schema, în ansamblu, a metabolismului glicinei și serinei

Catabolismul glicinei are loc primordial în celulele ficatului. Complexele enzimatice prezintă agregate macromoleculare și sunt localizate în mitocondrii. *Glicinuria* ce se observă în unele cazuri e dependentă de sex (X-cromozom) și e în corelație cu tulburările de absorbție în tubii renali; fenomenul are loc la conținut normal de glicină în sânge.

O altă afecțiune se caracterizează cu o *excreție majoră de oxalat*, independentă de alimentarea cu oxalați. La progresarea maladiei are loc formarea calculilor în căile urinare, cu apariția nefrocalcinozei și o infecție recidivă a căilor urinare. Insuficiența renală și hipertonia sunt cauzele decesului în fragedă vîrstă. Surplusul de oxalat e de natură endogenă, probabil se formează din glicină (dezaminarea glicinei duce la formarea *glioxilatului* — precursorul oxalatului). Defectul metabolic constă în dereglarea metabolizării glioxilatului, transformării lui în formiat sau glicină și, în consecință, glioxilatul

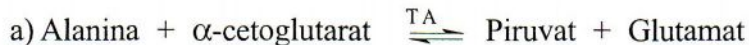
se transformă în oxalat (vezi metabolismul serinei). E verosibil că dereglarea ereditară — *hiperoxaluria primară* — este consecința insuficienței glicintransaminazei și a dereglărilor oxidării glioxilatului în formiat.

Catabolismul aminoacizilor poate fi clasat în câteva grupe:

I. Familia aminoacizilor cu C₃

Include următorii aminoacizi: *alanina, serina, cisteina, cistina, metionina*.

Metabolismul alaninei (2) Alanina este un aminoacid cardinal glucoformator. Prin transaminare formează direct acidul piruvic.



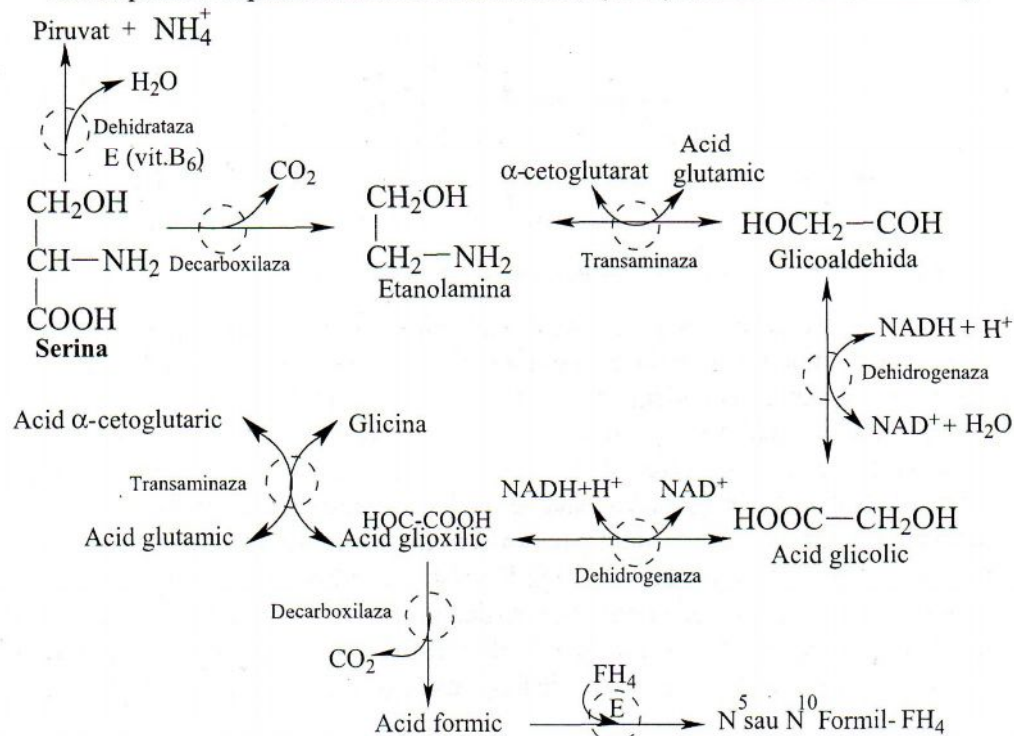
Piruvatul format în citoplazma este transportat în mitocondrii. Catabolismul Ala are loc preponderent în ficat și mușchii scheletali, unde formează un ciclu de transformări, ce constituie ciclul alaninei. Catabolismul proteinelor musculare generează cantități majore de alanină. Ea rezultă și din catabolismul aminoacizilor ramificați prin 2 reacții de transaminare:



Alanina este convertită în piruvat, permițând formarea glucozei. Și triptofanul, printr-o succesiune de reacții generează alanina, dar concomitent este și un aminoacid cetoformator.

Metabolismul serinei (3)

Serina poate fi supusă următoarelor modificări (vezi și transformările treoninei):



Etanolamina, produsul decarboxilării, poate fi utilizată în sinteza cholinei prin intermediul *acidului fosfatidic* și al *S-adenozil metioninei*. Cholina este oxidată apoi la betaină, după care pierderea celor trei grupe CH₃ va finaliza cu generarea glicinei (fig.6.12)

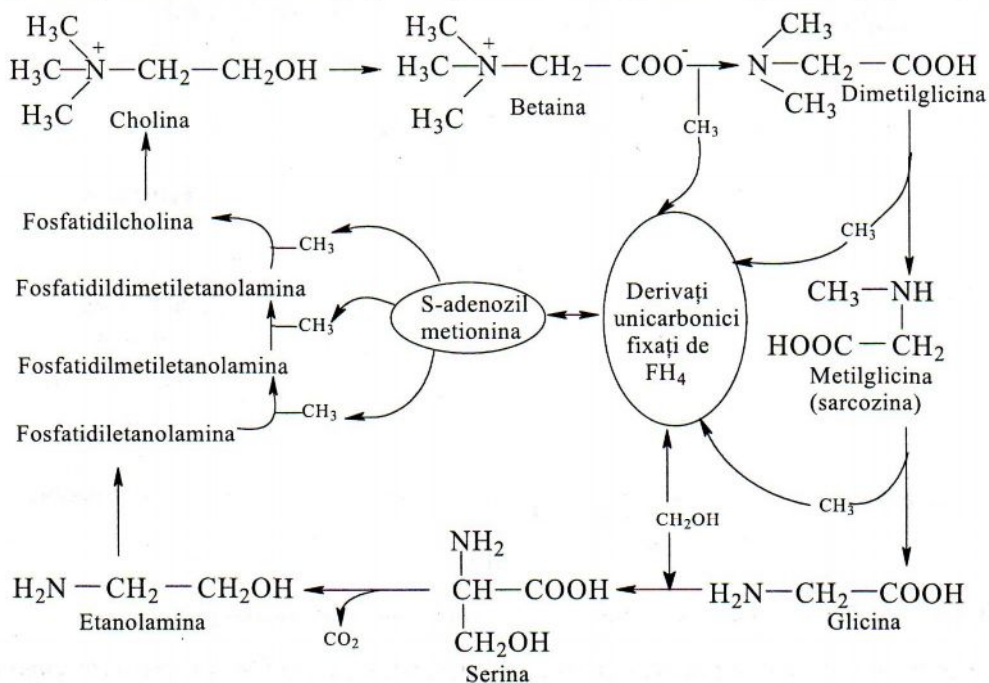
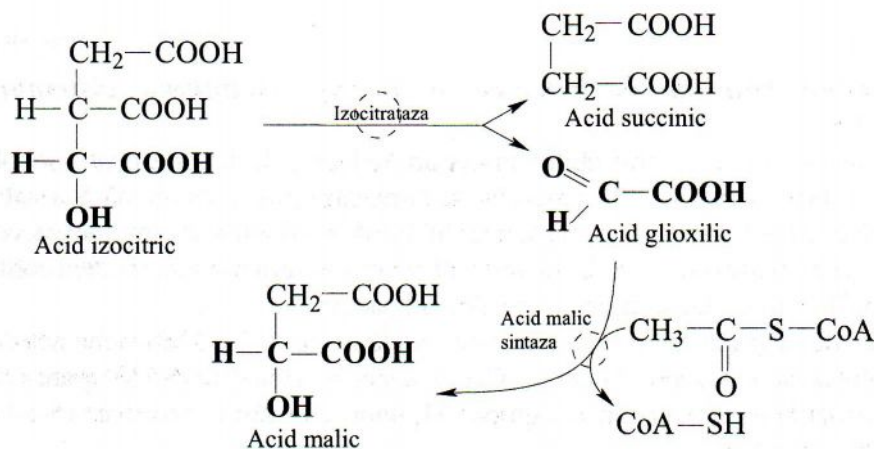


Fig. 6.12. Formarea glicinei din etanolamină prin generarea cholinei

Prin dezaminarea oxidativă (sub influența unei *glicinoxidaze specifice*) sau prin transaminarea reversibilă, glicina este transformată în *acid glioxilic*, care poate fi momentan decarboxilat oxidativ în CO₂ plus *acidul formic* care nu este eliberat, dar captat de FH₄ pentru formarea N⁵-formil-FH₄ sau N¹⁰-formil-FH₄.

Acidul glioxilic format și din izocitrat, reacție catalizată de o *izocitratază*, este condensat cu acetyl-CoA în acidul malic.



S-a constatat că acidul glioxilic este un metabolit de contact între metabolismul glucidic și lipidic (fig.6.13).

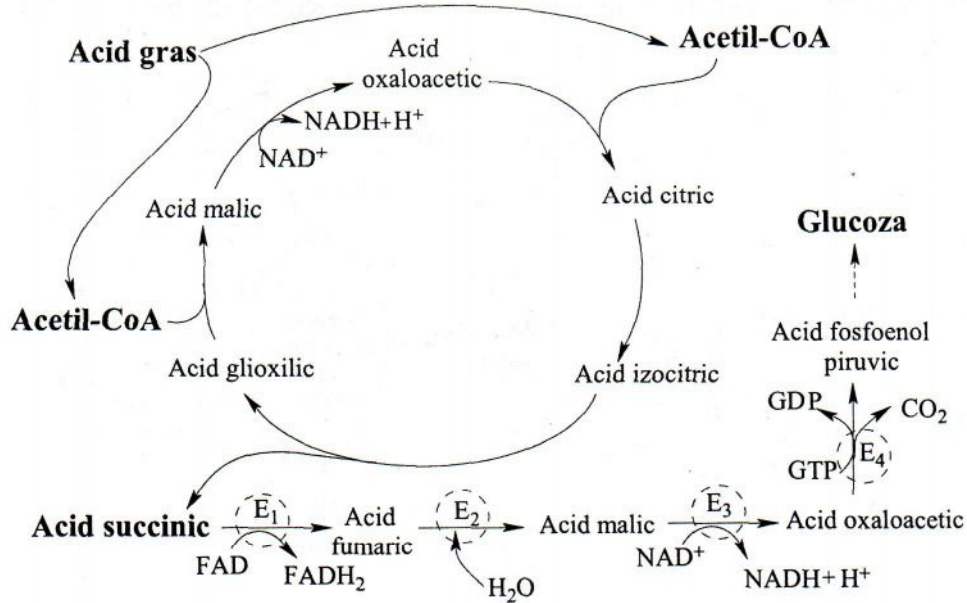
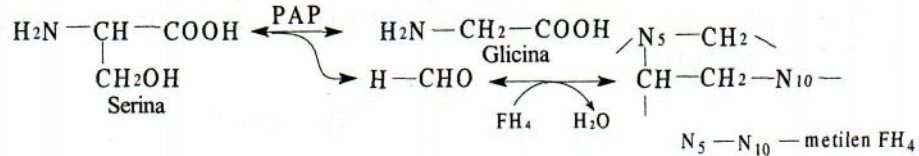


Figura 6.13. Transformările acetil-coenzimei A în glucoză în ciclul acidului glioxilic

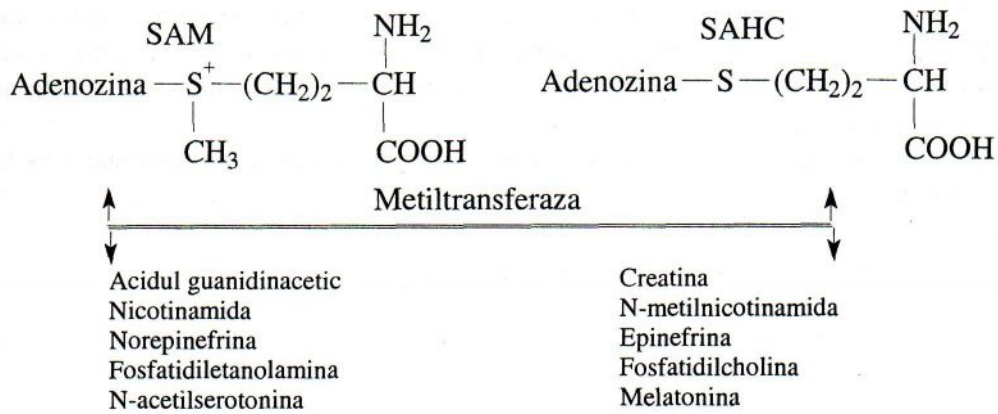
Serina poate fi convertită în glicină grație unei enzime specifice — *serin-hidroxiometil transferaza* care transferă grupa formil. Enzima necesită două coenzime: la prima etapă are loc formarea unei baze Schiff intermediară între serină și PAP. În faza a doua enzima eliberează glicina și transferă formaldehida pe tetrahidrofolat (FH_4) prin eliberarea unei molecule de apă și formarea de N_5-N_{10} -metilen- FH_4 . Ultimul compus poate fi transformat de alte enzime în N_5 -metil- FH_4 sau în N_5 - (N_{10} -) formil FH_4 .



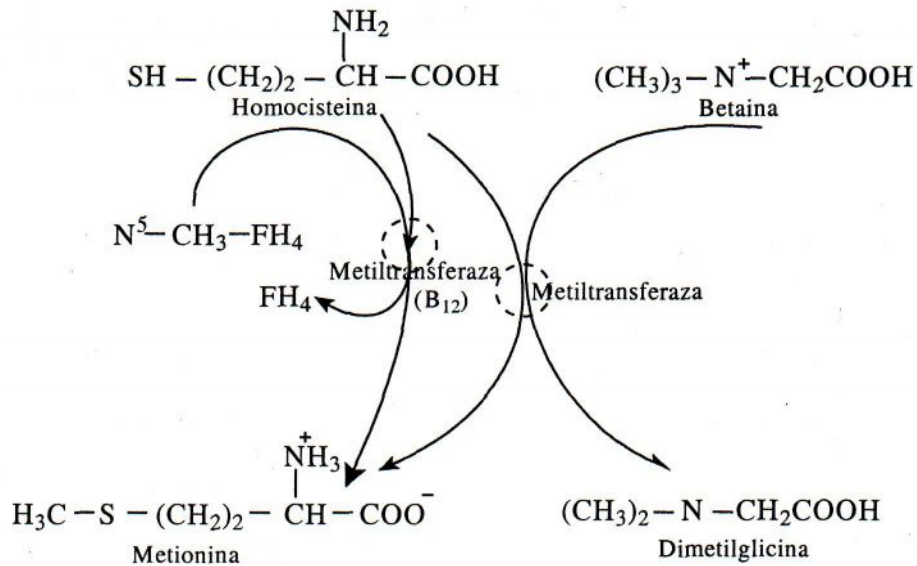
Metabolismul aminoacizilor ce conțin sulf (metionina, cisteina(4) și cistina(5))

Ultimii doi sunt interconvertibili prin oxidare-reducere. *Metionina*, pentru șobolani și om, este indispensabilă, dar nu atunci când se furnizează suficient cisteină. S-a stabilit că atunci când se administrează cisteină, necesitățile de metionină se diminuează, ceea ce sugerează că o parte din cisteină este utilizată pentru sinteza metioninei, fapt confirmat prin studiile realizate, cu utilizarea izotopilor radioactivi.

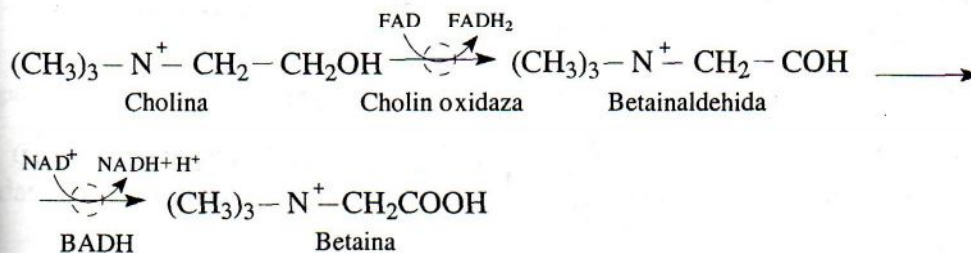
Calea de degradare a metioninei este redată în fig. 6.26. Metionina activă este principalul donator de grupe metilice $-CH_3$, S-adenozil metionina (SAM) grație enzimele specifice metiltransferazei donează grupa CH_3 unor substraturi cu formarea S-adenozil homocisteinei (SAHC):



Metionina poate fi restabilită prin transferul grupelor metil ai betainei pe homocisteină, reacție catalizată de o metiltransferază sau donator al acestor grupe poate fi N⁵ - metiltetrahydrofolatul (N⁵ - CH₃ - FH₄) ce conține și vitamina B₁₂:

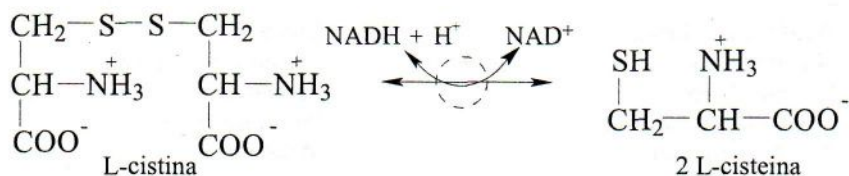


Betaina (acid) se obține la oxidarea cholinei în câteva etape:



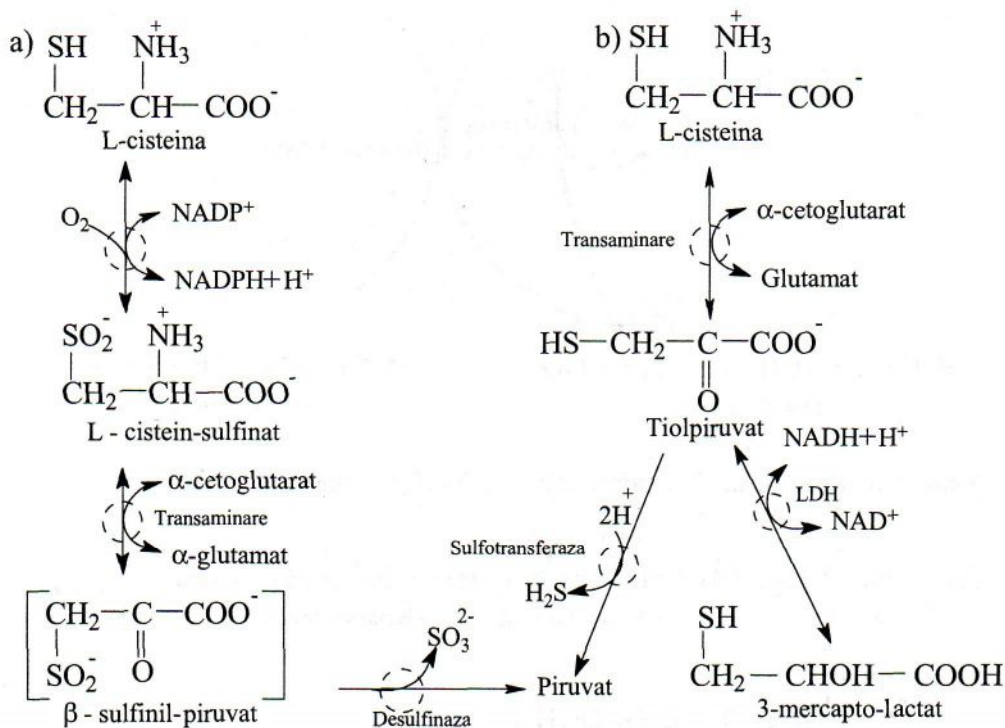
Sulfur, ca și azotul și carbonul, își are în biosferă ciclul său, care se realizează grație activității metabolice a organismelor pro- și eucariote. Vertebratele nu posedă mecanisme de a forma sulf organic, ele participă în catabolismul compușilor organici în neorganici. Organismul uman excretă aproximativ 20-30 mmol de sulf în 24 ore, cota sulfatului neorganic e de 80%.

O cale cardinală de metabolizare este transformarea cisteinei în reacția catalizată de cistein reductază:



Cisteina poate fi metabolizată pe două căi principale: oxidarea directă (a) și prin pereaminare (b):

a) Transformările cisteinei în cistein-sulfinat sunt catabolizate de cistein dioxigenaza -enzimă ce necesită Fe^{2+} și NADPH. Catabolizarea în continuare include reacția de pereaminare, cu formarea β -sulfinil-piruvatului. Se consideră că transaminaza respectivă e identică cu glutamat : aspartat transaminaza. Intermediarul sus redat nu a



fost identificat, dar transformările de mai departe se realizează pe cale nefermentativă.

b) Transaminarea reversibilă în tiolpiruvat e catalizată de transaminaze specifice. 3-mercaptopiruvatul este redus în reacția catalizată de L-lactat dehidrogenază. Produsul format e component normal al urinei la om, în formă de amestec de disulfid cu cisteina. Modificările alternative vor conduce la formarea piruvatului și H₂S.

După unele date științifice, cisteina este transformată în acid piruvic, ce prezintă o dezaminare catalizată de *cistein desulfhidraza*. Cisteina este oxidată în *acidul cistein-sulfenic*, care prin transaminare pierde grupa aminică, generînd *acidul sulfinil-piruvic*. Ultimul, cedînd sulfurul sub formă de sulfid, apoi sulfat, va da acidul piruvic. Sulfatul e activat în formă de 3'-fosfat-5'-fosfo-sulfat, care va neutraliza compușii toxici și se va elimina ca sulfoconjugați prin urină.

O cale de metabolizare constă în decarboxilarea acidului cistein-sulfenic în *hipotaurină* oxidată în taurină. Ultima poate fi formată și prin formarea acidului cisteic și decarboxilarea lui. Taurina, ca și glicina, poate fi conjugată cu acizii biliari (fig. 6.14).

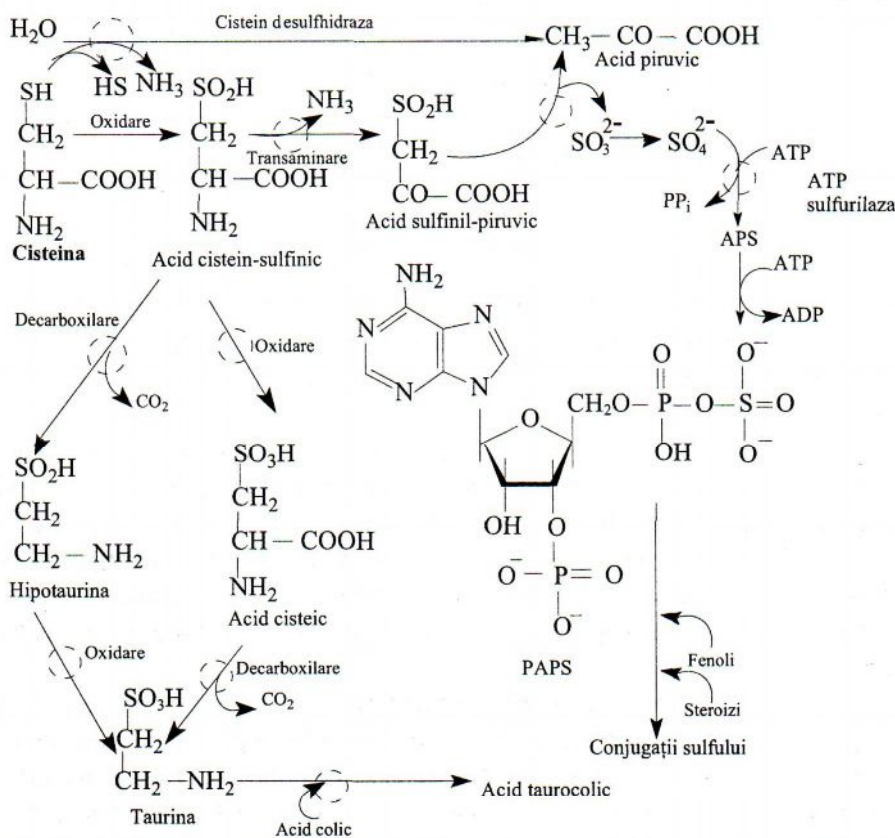


Figura 6.14. Metabolismul cisteinei (APS -adenozin 5'- fosfosulfat, PAPS - fosfoadenozin 5'-fosfosulfat)

O schemă de asamblare a reacțiilor de metabolizare a aminoacizilor ce conțin sulf e redată în figura 6.15.

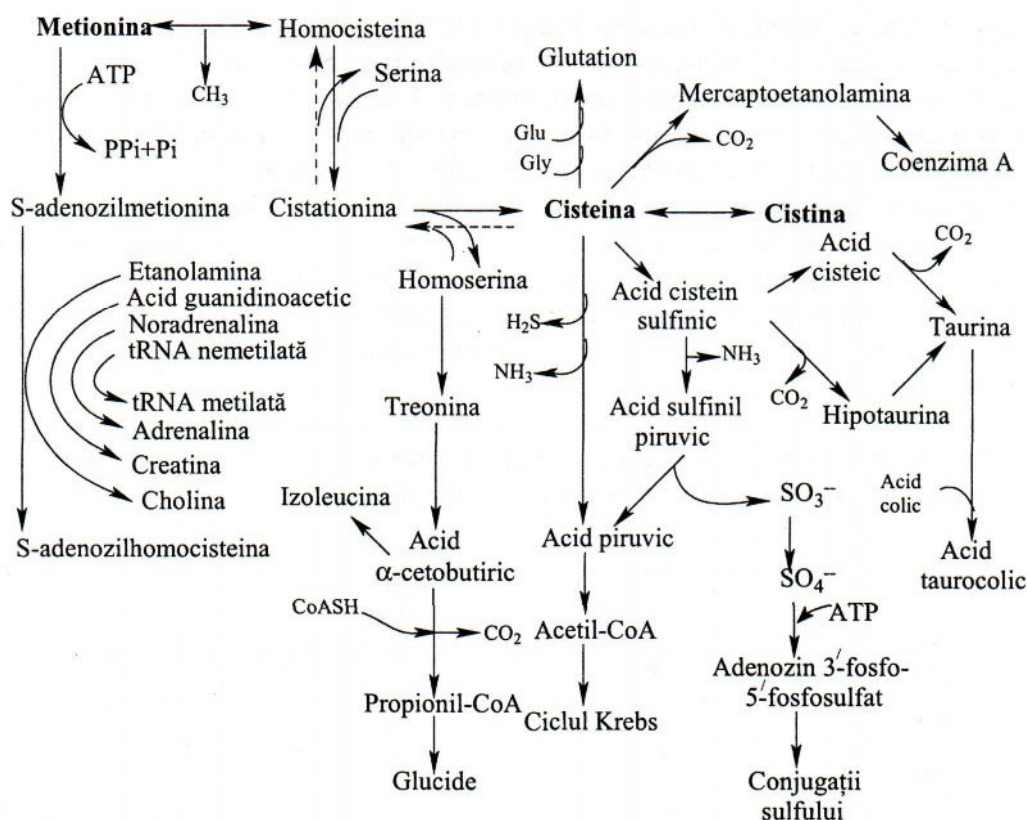
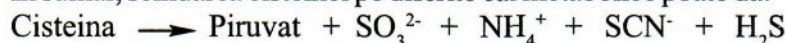


Figura 6.15. Schema de asamblare a metabolismului aminoacizilor ce conțin sulf

În sumar, scindarea cisteinei pe diferite căi metabolice poate da:



Deregările metabolismului aminoacizilor ce conțin sulf

A. *Cistinuria (cistin-lizineria)* — afecțiune metabolică ereditară în care excreția cisteinei e majorată de 20-30 de ori. Se elimină, de obicei, lizina, arginina și ornitina. Se presupune prezența dereglărilor în reabsorbția acestor patru aminoacizi în tubii renali, ce se realizează în același fragment renal. Solubilitatea mică a cisteinei favorizează formarea calculilor în tubii renali. În urina bolnavilor se depistează și L-homocisteină. În cazul respectiv se micșorează tendința de formare a calculilor (L-homocisteina are o solubilitate mai mare).

B. *Cistinoza* — afecțiune ereditară, cu formarea cristalelor de cistină în țesuturi și organe (predominant, în sistemul reticulo-endotelial). Se depistează și o aminoacidurie totală. Dereglări evidente în rinichi, cu fenomene de insuficiență renală în copilărie. Se consideră că dereglările cardinale sunt localizate în lizozomi (deficit al transportatorului lizozomal pentru cistină).

C. *Homocisteinuria* se excretă împreună cu S-adenozil-metionina (pînă la 30 mg în 24 de ore). Sunt caracterizate patru tipuri de homocisteinurie:

Tip I — este defectată enzima cistationin-β-sintaza (în deficit al transportului lizozomal pentru cisteină), se întâlnește osteoporoza, tromboza, retard mintal, dereglări ale cristalinelor. Sunt două forme sensibilă și nesensibilă la vit. B₆.

Dieta cu conținut mic de metionină și mare de cistină preîntâmpină dereglările din fragedă copilărie.

Tip II — este defectată N^5, N^{10} -metilen- FH_4 -reductaza.

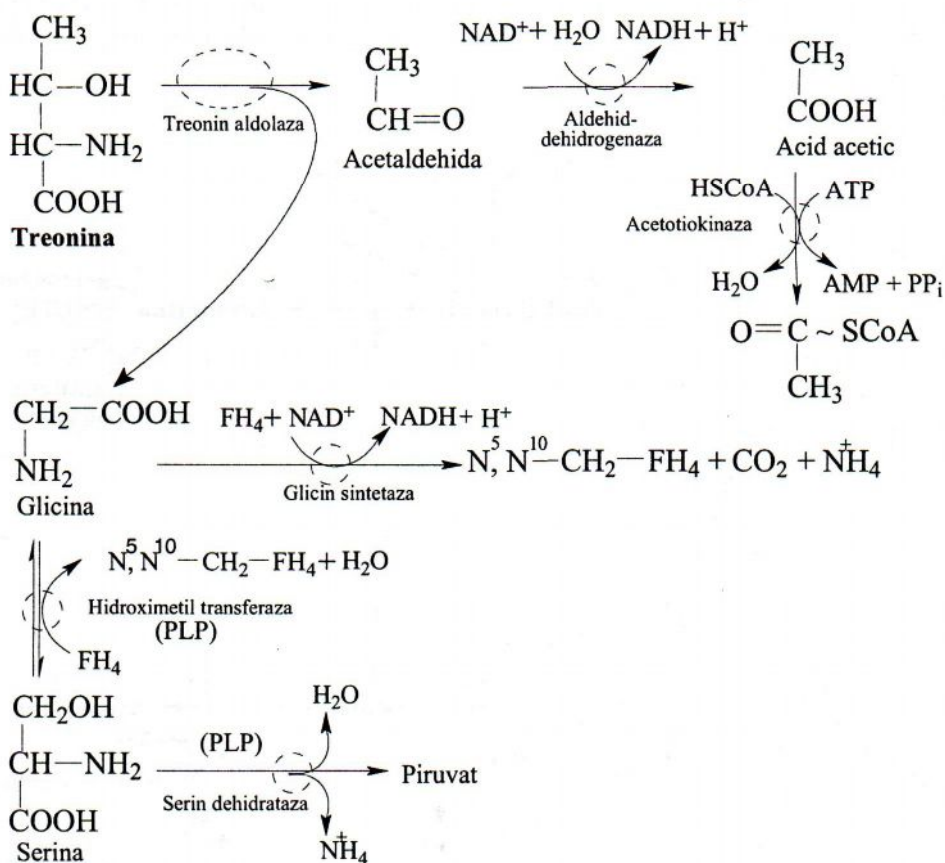
Tip III — o activitate mică o are N^5 -metilen- FH_4 : homocistein transmetilaza determinată de tulburările în sinteza metilcobalaminei.

Tip IV — o activitate minimă a N^5 -metilen- FH_4 - homocistein transmetilazei, cauzată de dereglările absorbției cobalaminei în intestin. Adăusul vitaminelor B_{12} , B_6 și a acidului folic reduc nivelul ridicat în ser de homocisteină, micșorează morbiditatea și mortalitatea de afecțiunile vasculare aterosclerotice cauzate de hiperhomocisteinemie.

II. Familia aminoacizilor cu C_4

Include următorii aminoacizi: treonina, acidul aspartic, asparagina.

Metabolismul treoninei (6) poate fi redat în felul următor:

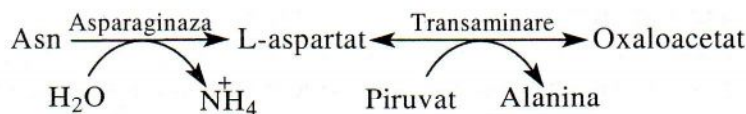


Metabolismul acidului aspartic(7) și al asparaginei(8)

Acidul aspartic este format prin transaminare din acidul oxaloacetic și singur poate ceda grupa aminică prin transaminare pentru formarea altor aminoacizi. Oxaloacetatul ocupă un loc-cheie în ciclul Krebs — captează moleculele de acetyl-CoA provenite din glucide și lipide și, de altfel, e punctul de plecare pentru gluconeogeneză. Acidul aspartic se poate încadra în ciclul Krebs prin acidul fumaric, după dezaminarea sa.

De asemenea, este un precursor în sinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice, are un rol important în ureogeneză. Fiind decarboxilat, se formează β -alanina — un constituenț al coenzimei A. În prezența ATP, acidul aspartic adăunează amoniac, formând asparagina — o formă-rezervă de amoniac la vegetale.

De altfel, asparagina poate fi transaminată:



Ultimul acid e scindat de o ω -amidază, cu eliberarea OA + NH_3 + H_2O .

La unele organisme (bacterii, vegetale, levuri), acidul aspartic este precursorul în sinteza treoninei, izoleucinei, metioninei și lizinei. La om, însă, acești patru aminoacizi sunt indispensabili. Schematic, mai jos, sunt demonstrate implicațiile în metabolism ale acizilor glutamic, aspartic și amidelor lor (fig.6.16).

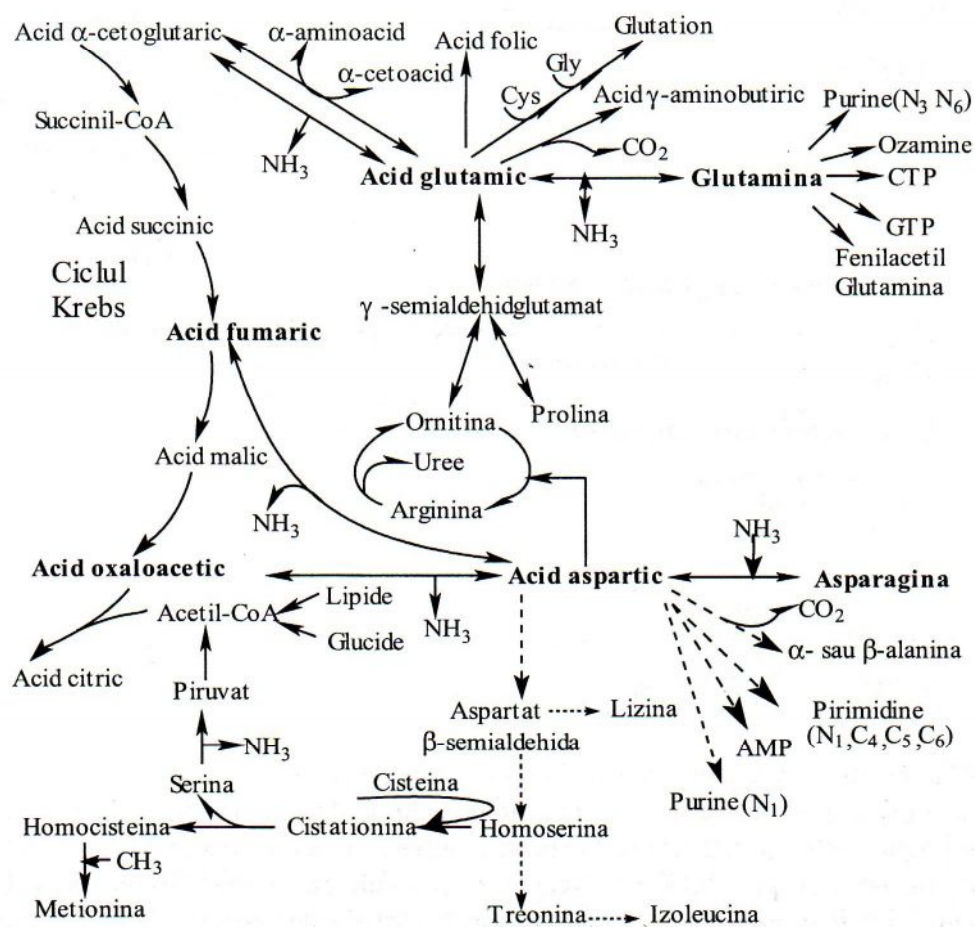


Figura 6.16. Schema de asamblare a metabolismului acizilor glutamic și aspartic și ale amidelor lor

III. Familia aminoacizilor cu C₅

Include următorii aminoacizi: arginina, glutamatul, glutamina, prolina, histidina.
Metabolismul acidului glutamic(9) și al glutaminei (10)

Acidul glutamic, ca și acidul aspartic, precum și aminele respective ocupă un loc important în metabolismul compușilor azotați. S-a constatat deja că acidul glutamic este calea cardinală de utilizare a amoniacului în compușii biologici și este situat în calea celorlalți aminoacizi. Împreună cu amida sa, glutamina joacă un rol principal în stocarea și eliminarea amoniacului. Contribuie, de asemenea, în biosinteza nucleotidelor purinice.

Se constată că unii aminoacizi derivă din acidul aspartic și, de altfel, el participă și la sinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice și e necesar pentru formarea ureei. Acești doi aminoacizi sunt egal importanți în metabolismul intermediar general: α -cetoacizii lor sunt intermediarele ciclului Krebs și constituie punctele de contact între metabolismul glucidic și proteic.

Acidul glutamic se formează din acidul α -cetoglutamic prin aminarea reductivă sau prin transaminare. El participă în procesele de transaminare, cedând grupa aminică pentru formarea altor aminoacizi. La decarboxilare, se generează acidul γ -aminobutiric — un mediator de inhibiție în sinapse, ce sunt localizate la nivelul creierului. Este necesar pentru sinteza glutatationului, e constituent al acizilor pteroilglutamic și folic, cu rol decisiv în transportul unităților monocarbonice.

Corelația între acidul glutamic, ornitină, prolină, arginină (cu un rol deosebit în sinteza ureei) este ilustrată în figura.6.16. Reacțiile respective sunt reversibile.

Glutamina permite stocarea amoniacului, care-i toxic pentru țesuturile animale și este, deci, un intermediat în eliminarea amoniacului pe căile urinare. La mamifere provine prin hidroliza glutaminei sanguine la nivelul rinichilor. Reglează homeostazia acido-bazică prin reacția *glutaminazei* (elimină NH₃). Ultimul este eliminat sub forma ionului de amoniu, împreună cu protonii prezenți în filtratul primar. S-a elucidat formarea glutaminei din acidul glutamic și vom vedea în continuare utilizarea azotului amidic în sinteza nucleotidelor purinice, formarea carbamoil fosfatului și aminarea UTP la CTP. Glutamina ia parte la formarea *ozaminelor*. Ca și glicina, participă în procesele de dezintoxicație, de exemplu, a acidului fenilacetic, care este excretat sub forma combinată cu α -aminogrupa glutaminei (vezi metabolismul fenilalaninei). Glutamina este și un substrat energetic, prin conversia sa în intermediarii ciclului Krebs, în țesuturile cu ritm rapid de diviziune celulară (1 moleculă de glutamină eliberează 24 moli de ATP). Glutamina reprezintă 60% din fondul aminoacidic prezent în mușchi, unde are loc o sinteză activă a ei. *Glutamin sintetaza* musculară necesită un aport de NH₃, obținut prin dezaminarea AMP generată la un efort fizic intens sau prelungit.

Metabolismul prolinei (11)

Conform schemei redată în fig. 6.17, toți cei cinci atomi de carbon ai prolinei se vor afla în α -cetoglutarat. Prolina primar se oxidează în dihidroprolină, care, adăunând apa, se transformă în γ -semialdehida acidului glutamic. Ultimul compus se oxidează în glutamat care prin pereaminare va forma α -cetoglutaratul.

Sunt descrise două afecțiuni genetice ce sunt însoțite de hiperprolinemie (se moștenesc după tipul autozomal recesiv și 50% din ele sunt însoțite de retard mintal):

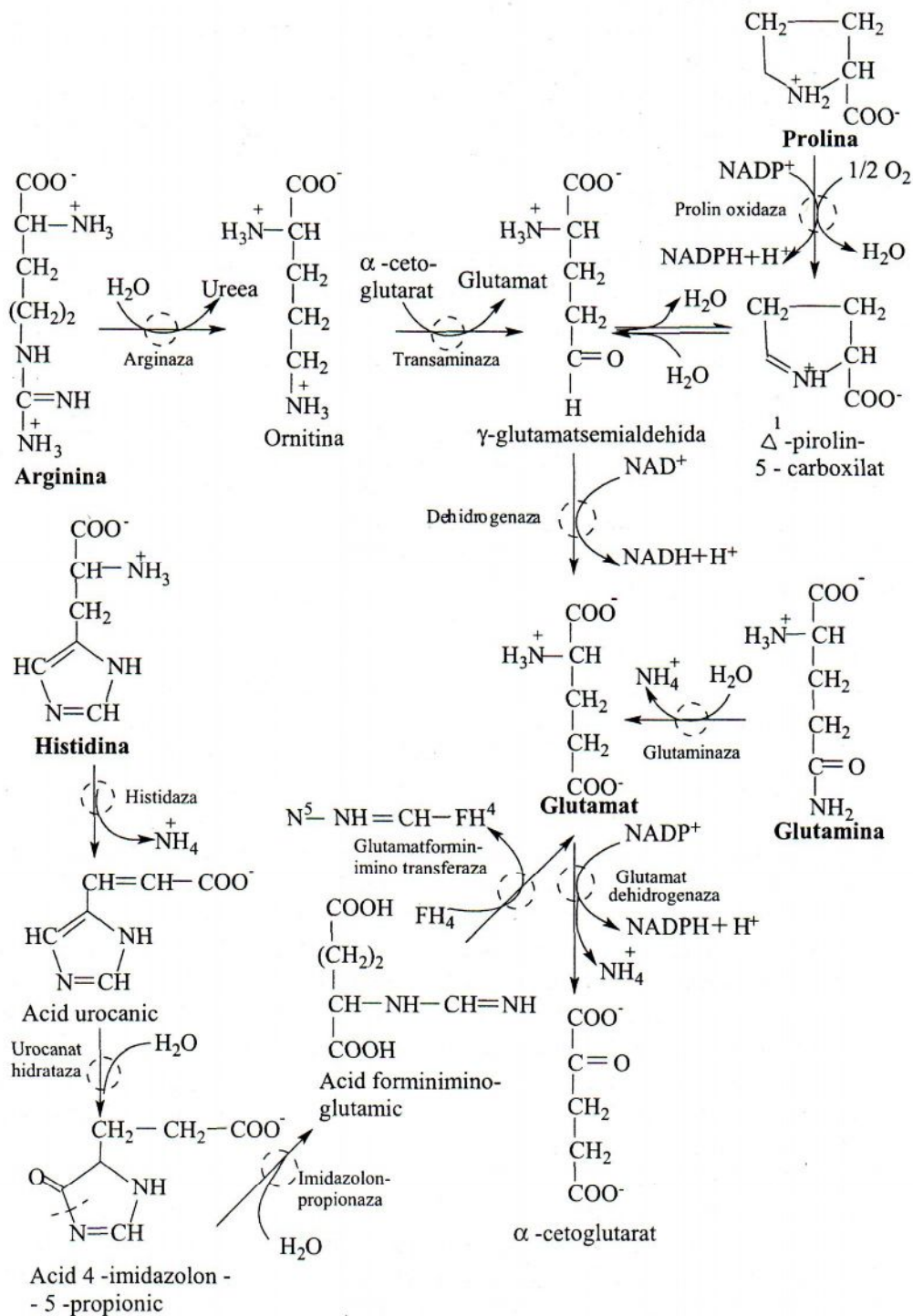


Figura 6.17. Catabolismul argininei, prolinei, histidinei, glutaminei și acidului glutamic

a) *Hiperprolinemie tip I* — în acest caz are loc un bloc metabolic la nivelul prolin dehidrogenazei. Nu sunt observate tulburări în catabolismul hidroxiprolinei. Afecțiunea decurge într-o formă ușoară, fără consecințe grave pentru sănătatea individului.

b) *Hiperprolinemia tip II*. Se constată un grad mai major de hiperprolinemie decât în tip I. Urina conține Δ -prolin-3-hidroxi-5-carboxilat. În acest caz e blocată dehidrogenaza ce catalizează oxidarea γ -semialdehidei acidului glutamic în glutamat. Deoarece aceeași dehidrogenază funcționează și în catabolismul hidroxiprolinei (vezi fig.6.17a), catalizând oxidarea γ -hidroxi- γ -semialdehid-L-glutamat în eritro- γ -hidroxi-L-glutamat, se dereglează nu numai catabolismul prolinei, dar și a oxiprolinei. La heterozigoți de tipul II, comparativ cu heterozigoții tip I, nu se depistează hiperprolinemia.

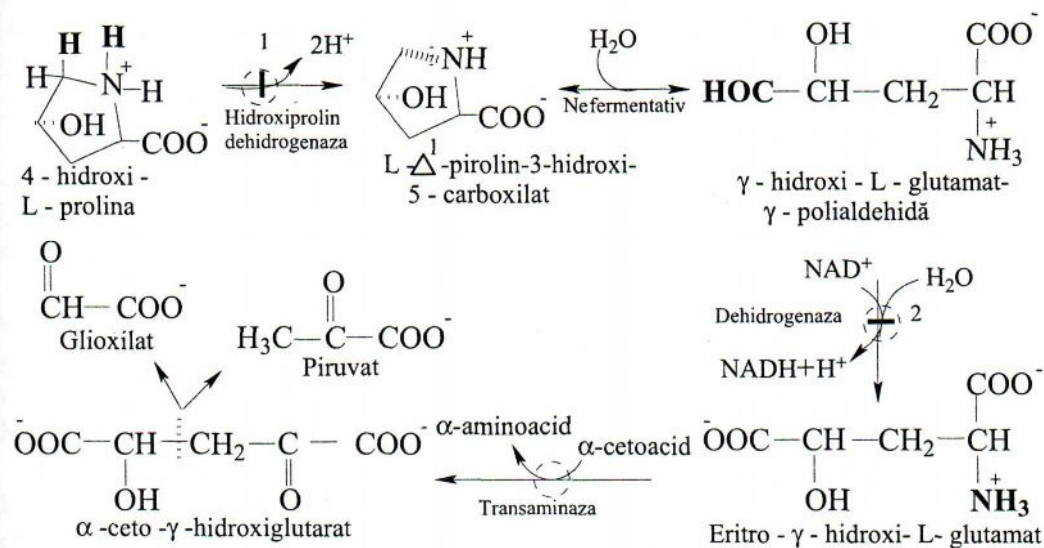


Figura 6.17a. *Intermediarele catabolismului α-hidroxiprolinei în țesuturile mamiferelor. Cifrele 1 și 2 indică locul patologiilor metabolice: 1 - hiperhidroxiprolinemie tip I și 2 - hiperprolinemie tip II*

Metabolismul histidinei (12)

Prin dezaminare, va forma *urocanatul*. Transformarea urocanatului în 4-imidazol-5-propionat, catalizată de *urocanază*, include adăugarea apei și modificări intramoleculare de oxido-reducere. În calea formării α -cetoglutaratului are loc hidroliza, cu generarea N-formimin-glutamatului. În continuare, grupa formiminică este transferată pe α -C al FH_4 , cu formarea glutamatului și *N⁵-formimin-tetrahidrofolatului*. La pacienții cu deficit de acid folic ultima reacție parțial se blochează și N-formimin-glutamatul se excretă cu urina. Aceasta stă la baza testului de depistare a insuficienței de acid folic (la încărcarea cu histidină în urină se depistează N-formimin-glutamatul).

O afecțiune autozomal recesivă e determinată de *diminuarea activității enzimei histidazei*. Bolnavii suferă de defecte ale vorbirii, au retard mintal pronunțat. În sânge și urină se depistează concomitent cu nivelul înalt de histidină și imidazol piruvat, (reacția pozitivă cu clorura de fier poate da și fenilpiruvatul, greșit considerat ca fenilcetonurie). Insuficiența histidazei în ficat diminuează transformarea histidinei în urocanat și stimulează

calea alternativă de metabolizare — histidina este transformată în *imidazol-piruvat*, surplusul acestui produs este excretat în urină. În urină se depistează și derivații imidazol-piruvatului — *imidazol-acetat* și *imidazol-lactat*.

În condiții fiziologice, nivelul histidinei în urină e ușor apreciabil la valori majore. Majorarea acestui aminoacid e un test la o graviditate normală sau când este asociată cu hipertonie (valori și mai mari). Testul nu depistează patologii în graviditate, dar confirmă unele modificări funcționale renale. În graviditate crește excreția și altor aminoacizi.

Metabolismul aminoacizilor ramificați. *Metabolismul leucinei*(13), *valinei*(14), *izoleucinei*(15)

Avînd o structură asemănătoare, catabolismul aminoacizilor respectivi suferă aceleași modificări: transaminare, decarboxilare oxidativă și dehidrogenare. Apoi căile se ramifică cu particularitățile sale și formarea intermediatelor amfibolice de natură glicogenică (valina) sau cetogenică (leucina), fie de ambele tipuri (izoleucina) (fig.6.18).

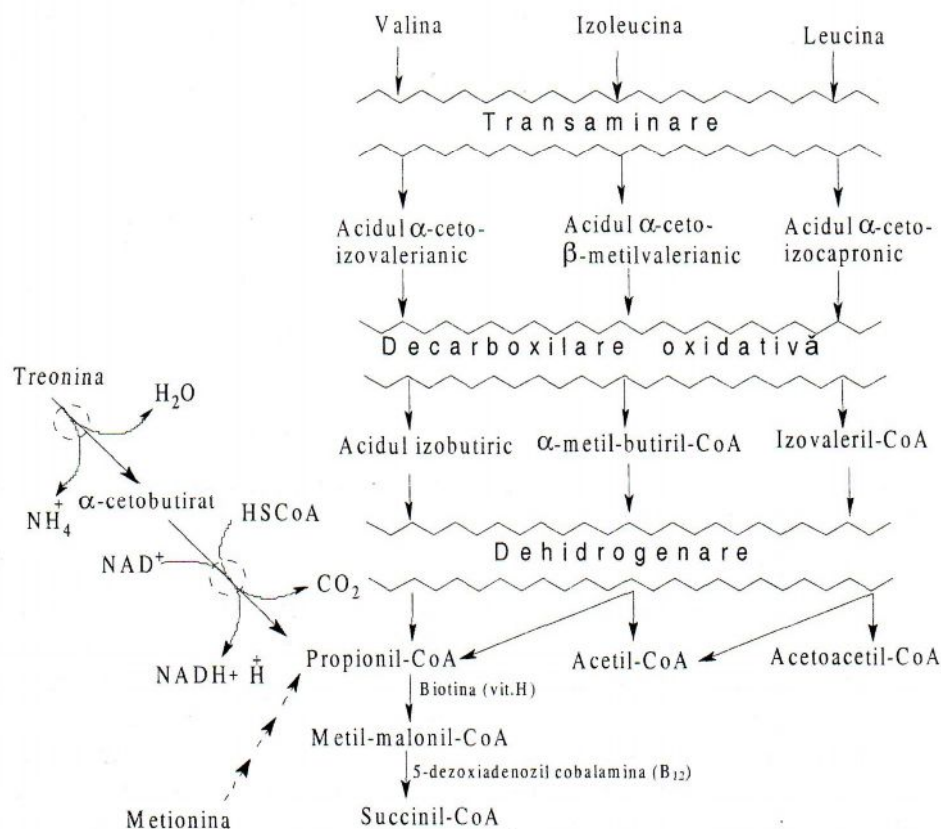


Figura 6.18. Catabolismul valinei, leucinei și izoleucinei

Leucina, printr-o secvență mult mai complicată de reacții, se va scinda în acetyl-CoA

și acetoacetat. În procesul de degradare se includ: vit. B₆, B₁, B₂, PP, acidul lipoic și biotina.

Sunt cunoscute unele tulburări metabolice în catabolismul acestor aminoacizi:

A. Mai bine studiată este *leucinoza* — *afecțiunea urinei cu miros de sirop de arțar*. În sânge și urină se majorează cantitatea acestor aminoacizi, cât și a α -cetoacizilor respectivi (urina capătă un miros specific). Pot fi depistați în urină și α -hidroxiacizii corespunzători.

Simptomele specifice apar la sfârșitul primei săptămâni după naștere: vomă, dificultăți în alimentarea copilului, letargie, manifestări neurologice acute sau cronice. Diagnoza se confirmă la o analiză enzimatică. Fără tratament — *cazusal letalis* în primul an de viață.

Baza biochimică constă în absența sau insuficiența activității decarboxilazei α -cetoacizilor ce catalizează transformările lor în tioesterii acil-CoA, cu eliminarea CO₂. Copiii sunt alimentați cu amestec de aminoacizi ce nu conțin leucină, valină și izoleucină. După normalizarea nivelului respectiv în sânge, se poate de inclus în dietă în cantități minime pentru asigurarea necesității stricte.

B. *Hipervalinemia* — afecțiune metabolică ce se caracterizează prin majorarea conținutului valinei în sânge, determinată de dereglările transaminării valinei, cu formarea acidului α -ceto-izovalerianic. Dereglări în transaminarea leucinei și izoleucinei nu se depistează.

C. *Cetonuria intermitentă* e o variantă a maladiei urinei cu miros de arțar și e cauzată de tulburări mai minore în funcția decarboxilazei α -cetoacizilor respectivi. Bolnavii posedă o capacitate minimă de catabolizare a valinei, leucinei și izoleucinei. Simptome clinice caracteristice afecțiunii respective se manifestă mai târziu și, de obicei, episodic. Pronosticul e favorabil la o dietă corijată.

D. *Acidemia izovalerianică*. Simptomele maladiei sunt mirosul de brânză (cașcaval) în aerul expirat și în lichidele organismului, vomă, acidoză și comă. Ultima e consecința utilizării proteinelor în cantități majore sau a prezenței unei maladii infecțioase. Se observă episodic și fenomene de retard mintal. Cauza maladiei e insuficiența izovaleril-CoA dehidrogenazei. Izovaleril-CoA acumulat se hidrolizează și izovaleriatul format se elimină prin urină și sudoare.

Metabolizarea fenilalaninei(17) și tirozinei(18)

Fenilalanina, fiind un aminoacid indispensabil pentru om, și nu tirozina, care se sintetizează din primul, are o implicare metabolică în pigmenți și hormoni, și mai ales în originea unor maladii congenitale, cauzate de tulburările de catabolism.

Catabolismul normal al fenilalaninei și tirozinei decurge în modul cum e arătat în fig.6.19.

Fenilalanina se hidroxilează în tirozină, reacție ce decurge ireversibil și care explică necesitățile fenilalaninei, care pot fi atenuate prin administrare de tirozină. În reacție participă o moleculă de oxigen: un atom se încorporează în substrat, altul este redus la apă, cu participarea tetrahidrobiopterina (THBP), care se oxigenează la DHBP (dihidrobiopterina, redus la inițial prin intermediul lui NADPH). Tirozina pierde, în continuare, grupa sa aminică prin transaminare și formează acidul p-hidroxifenil piruvic, care este oxidat în guinol. După transpoziție, o decarboxilare oxidativă va conduce la *alcapton (acidul homogentizinic)*, care normal este catabolizat (prin intermediul a mai

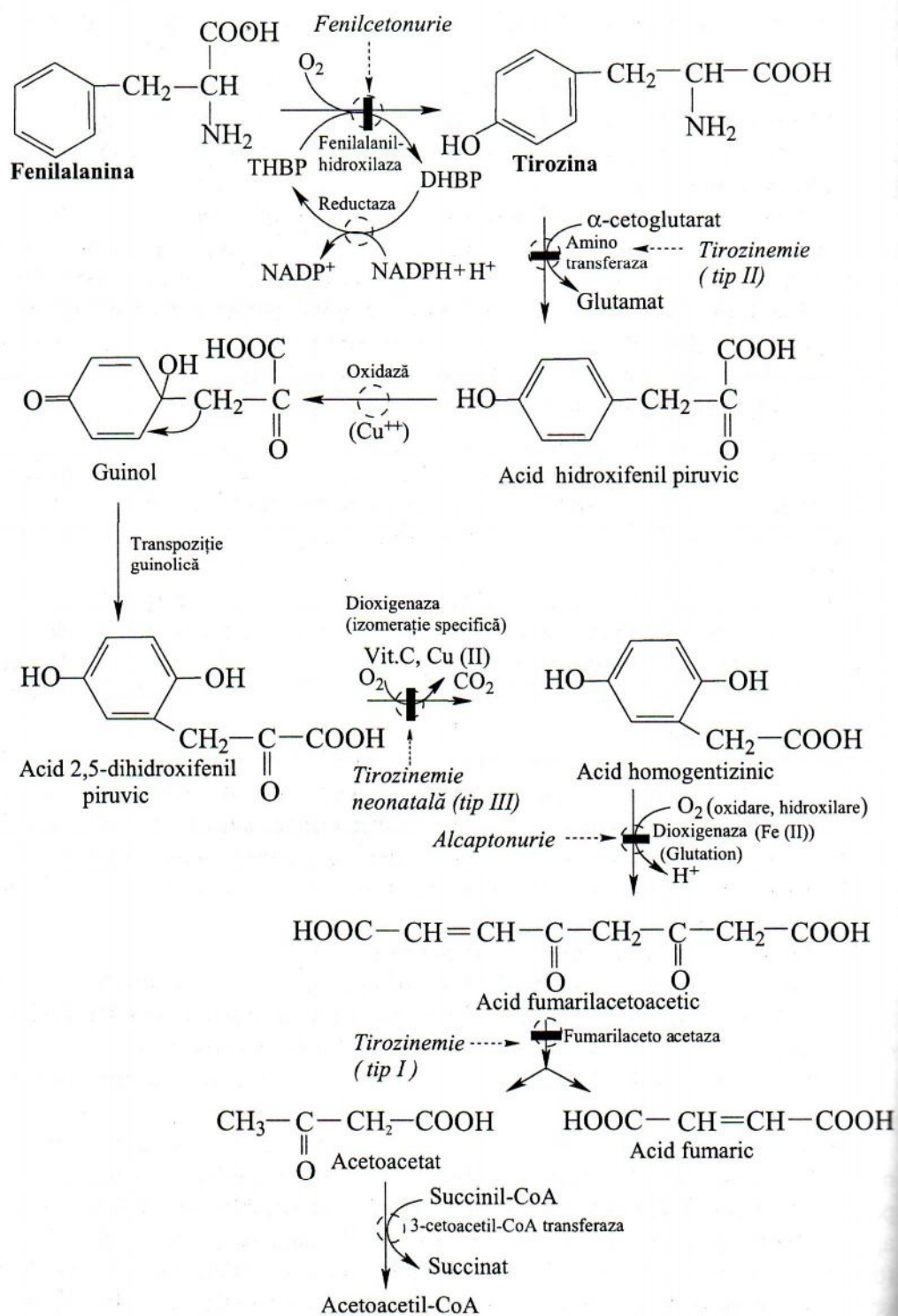


Figura 6.19. Degradarea fenilalaninei și tirozinei

multor reacții) parțial în acid fumaric, care, încorporându-se în ciclul Krebs, va favoriza sinteza glucozei prin gluconeogeneză (de aceea ambii aminoacizi posedă caracter glucoformator), și parțial în acid acetoacetic (ce le conferă caracter ceto-formator).

Tulburările de catabolism ale fenilalaninei și tirozinei

Tulburările grave în catabolismul tirozinei pot duce la *tirozinemie*, *tirozinurie* și *fenolacidurie*.

A. *Tirozinemia tip I (tirozinoza)* — enzimele defectate sunt fumarilaceto acetaza și maleilaceto acetaza, avînd în consecință acumularea metaboliților respectivi. Forma acută e caracteristică pentru vîrsta fragedă și este însoțită de vomă, diaree, deficiențe de creștere. Fără tratament, duce la exitus în vîrstă de 6-8 luni, cauzat de insuficiența ficatului.

Forma cronică se caracterizează prin aceleași simptome, dar mai puțin pronunțate și va induce moartea la vîrsta de 10 ani. Se constată cantități majore de tirozină în sînge (6-12 mg/100mL). Sunt depistate și majorări ale cantității de alți aminoacizi, îndeosebi a metioninei. Dieta cu cantități minore de tirozină, fenilalanină și metionină ameliorează evoluția maladiei.

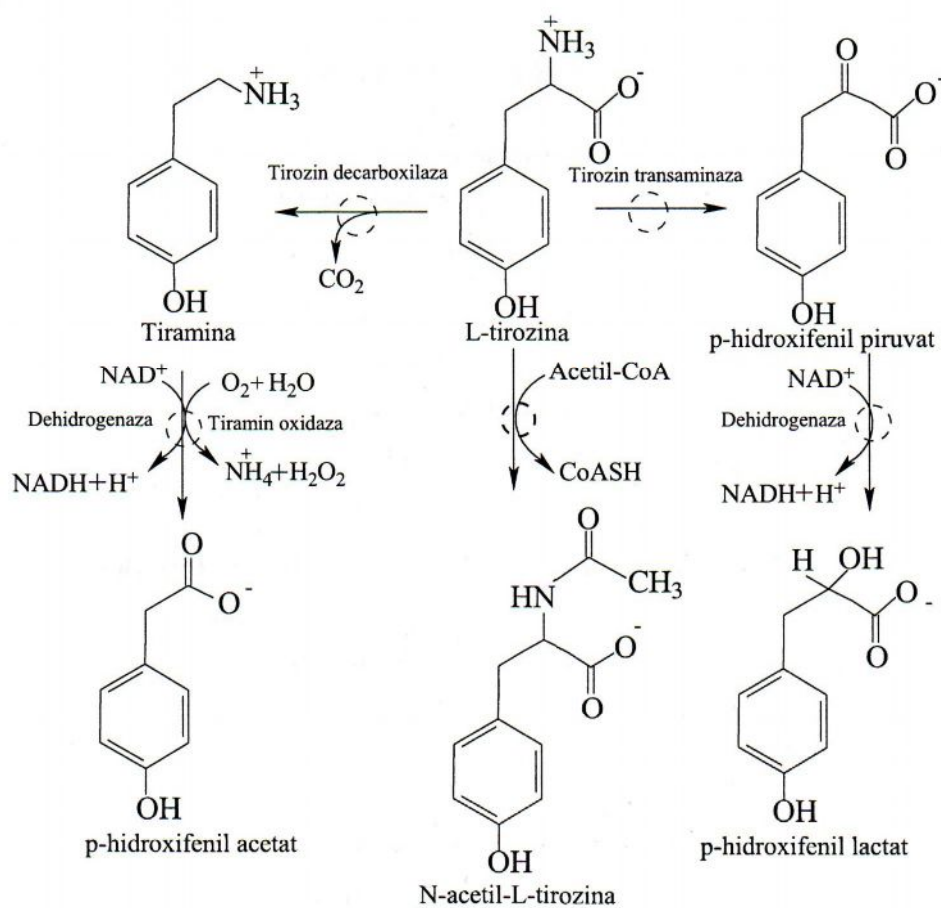
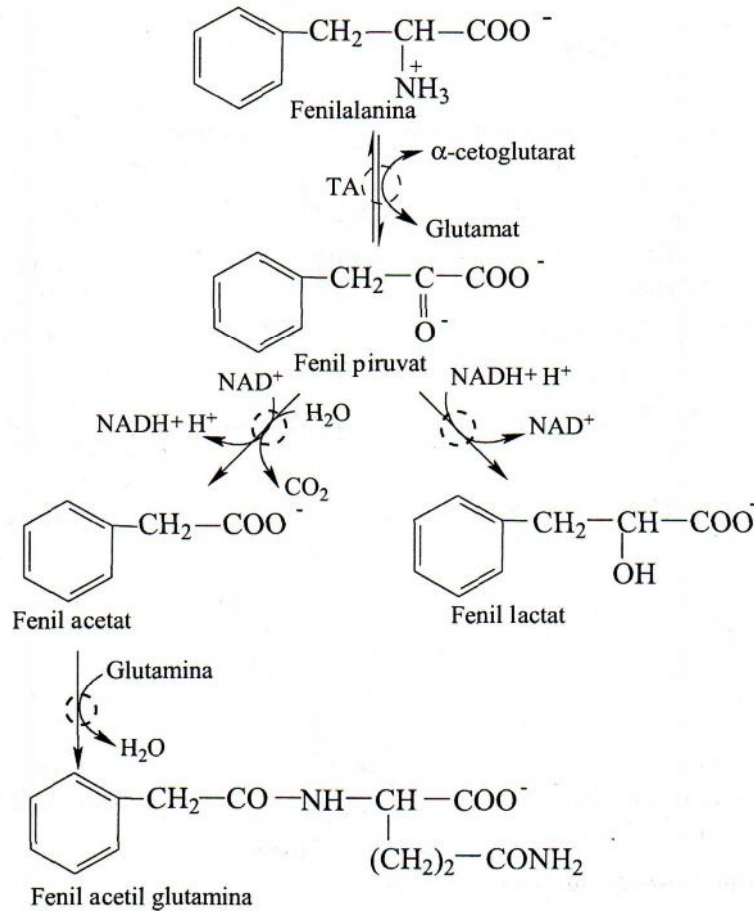


Figura 6.20. Cataboliții alternativi ai tirozinei

B. *Tirozinemia tip II (sindromul Rihnera-Hanharta)* — enzima defectată e tirozin transaminaza ficatului. Se depistează cantități majore de tirozină în sânge (4-5 mg/100mL), afecțiuni caracteristice ochiului și pielei, retard mintal moderat, dereglarea coordonării mișcărilor fine. Filtrarea și reabsorbția tirozinei nu sunt derulate. Printre metaboliții excretați se depistează p-hidroxifenil piruvat-lactat, -acetat, N-acetil tirozina și tiramina. (fig.6.20).

C. *Tirozinemia neonatală* e cauzată de insuficiența enzimei p-hidroxifenil piruvat hidroxilazei. Sunt depistate în sânge valori mari ale tirozinei și fenilalaninei, în urină - tirozina, tiramina, N-acetil tirozina, p-hidroxifenil acetat. În tratament — dietă cu reducere de proteine.

Deficiența sistemului enzimatic de hidroxilare a Phe determină apariția unei maladii metabolice, *fenilcetonuria clasică* (tip I). Sunt descrise și alte patologii ca: insuficiența dihidrobiopterin reductazei (tip II și III) și dereglări ale biosintezei dihidrobiopterinei (tip IV și V) — toate au în consecință blocarea transformării fenilalaninei în tirozină. Aproximativ 1,5% din totalul deficiențelor mintale revin acestei tulburări. Blocarea căii de transformare a Phe în tirozină conduce la acumularea Phe, care, prin transaminare, generează acid fenil piruvic. Acest acid, la rândul său, prin decarboxilarea oxidativă formează acidul fenil acetic, iar prin dehidrogenare — fenil lactic, care se elimină prin urină.



Fenil acetatul în ficat este conjugat cu glutamina și se elimină prin urină în formă de fenilacetil glutamină.

Prezența fenil piruvatului va fi determinată cu FeCl_3 , rezultând o culoare galben-verzuie, dar pentru confirmarea diagnosticului e necesară depistarea fenilalaninei în plasma sanguină. Copiii sunt alimentați prin utilizarea unei diete cu conținut minim de fenilalanină. După vârsta de 6 ani, dieta poate fi modificată, fiindcă la acest moment concentrația fenilalaninei și a derivaților ei nu mai posedă efect negativ asupra creierului. Pielea devine pală, părul - înălbit, se dereglează formarea *melaninei*, de față fiind demielinizarea nervilor. E inhibată și hidroxilarea triptofanului, cu sinteza *serotoninei*. Urmează etapa importantă de despicare a nucleului aromatic, catalizată de dioxigenaza acidului homogentizic. În lipsa procesului, acidul dat se acumulează în țesuturi. Urina eliminată se înnegrește la aer, dată fiind oxidarea *acidului homogentizic*. Tulburarea metabolică descrisă încă în secolul XVIII e denumită *alcaptonurie* — de la *alcapton* — denumire atribuită substanței ce cauzează înnegrirea urinei. Cu toate acestea, bolnavii supraviețuiesc cu bine. După 40 de ani, acumularea acidului homogentizic în țesuturile conjunctive provoacă dureri artritice.

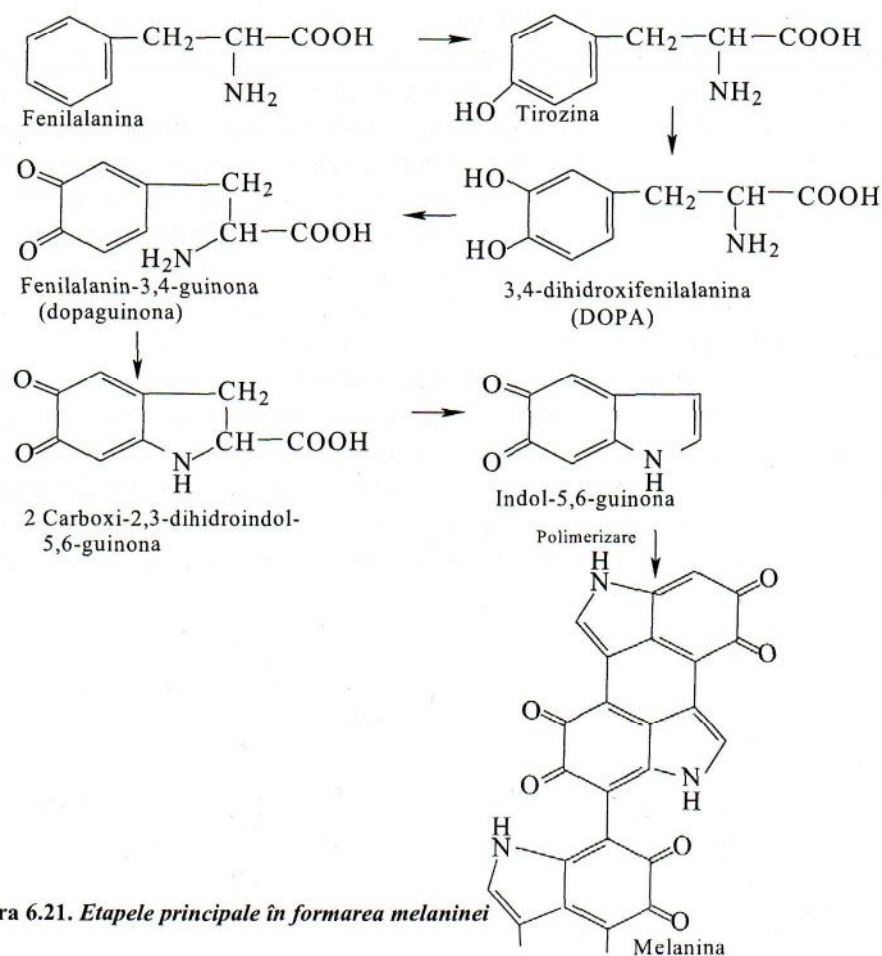


Figura 6.21. Etapele principale în formarea melaninei

La oameni și animale scorbutice se înregistrează o eliminare de acid p-hidroxifenil piruvic și de acid p-hidroxifenil lactic. Administrarea de vit.C restabilește catabolismul normal. Are loc, în acest caz, o inactivare a oxidazei și e verosimil că acidul ascorbic exercită un efect de protecție grație proprietăților sale reducătoare și evită inactivarea enzimei prin oxidare.

O altă maladie metabolică e *albinismul*, cauzată de deficiența echipamentului enzimatic în organism necesar transformării tirozinei în melanină. Urmările — părul și pielea se decolorează.

Blocajul poate avea loc în melanocite, unde se efectuează melanogeneza — deficiența enzimei ce catalizează hidroxilarea tirozinei în DOPA sau o deficiență la nivelurile posterioare după formarea *Dopei*, mai ales la nivelul polimerizării (fig.6.21).

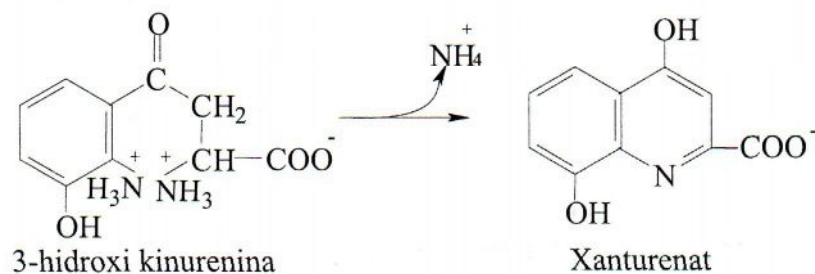
Fenilalanina și tirozina, în aceeași măsură, sunt precursorii noradrenalinei și adrenalinei. Tirozina este utilizată în sinteza hormonilor tiroidieni. Suita de reacții va fi redată în capitolele respective.

Metabolismul triptofanului (19)

Triptofanul e unul din primii aminoacizi considerat esențial. Izotopul radioactiv al triptofanului se depistează numai în proteine, dar o cantitate anumită se înregistrează și în urină, în componența diferitor metaboliți.

Triptofanul are un catabolism compus în țesuturile animale. Calea majoră de degradare conduce la acetoacetyl-CoA și acetyl-CoA. Triptofan pirolaza catalizează deschiderea inelului indol și încadrarea a doi atomi de oxigen în formarea N-formil-kinureninei, fiind o metalo-proteină ce conține fiero-porfirină. Sinteza enzimei are loc în ficat și e indusă de triptofan și adrenocorticosteroidi. O cotă majoră de enzimă sintetizată se află în formă latentă și necesită o activare. Triptofanul stabilizează oxigenaza față de enzimele proteolitice. Enzima este inhibată și de derivații acidului nicotinic, cât și de NADPH (fig.6.22).

Eliminarea hidrolitică a grupei formil e catalizată de kinurenin formilaza, cu formarea L-kinureninei. Hidroxilarea ulterioară are loc cu participarea oxigenului molecular și-i asigurată de un sistem de reacții NADPH dependente. Atît kinurenina, cât și hidroxi kinurenina este transformată în hidroxi antranilat, cu participarea kinureninazei, drept coenzimă servind vit.B₆. Insuficiența vitaminei dereglează catabolismul acestor compuși, formînd în țesuturile extrahepatice xanturenatul, ce va apărea în urină. Surplusul de triptofan favorizează excreția lui cu urina, de altfel, și a compușilor acidului nicotinic (N-metilnicotinamida). Vit.B₆ dereglează sinteza nucleotidelor pirimidinice (NAD⁺ și NADP⁺).



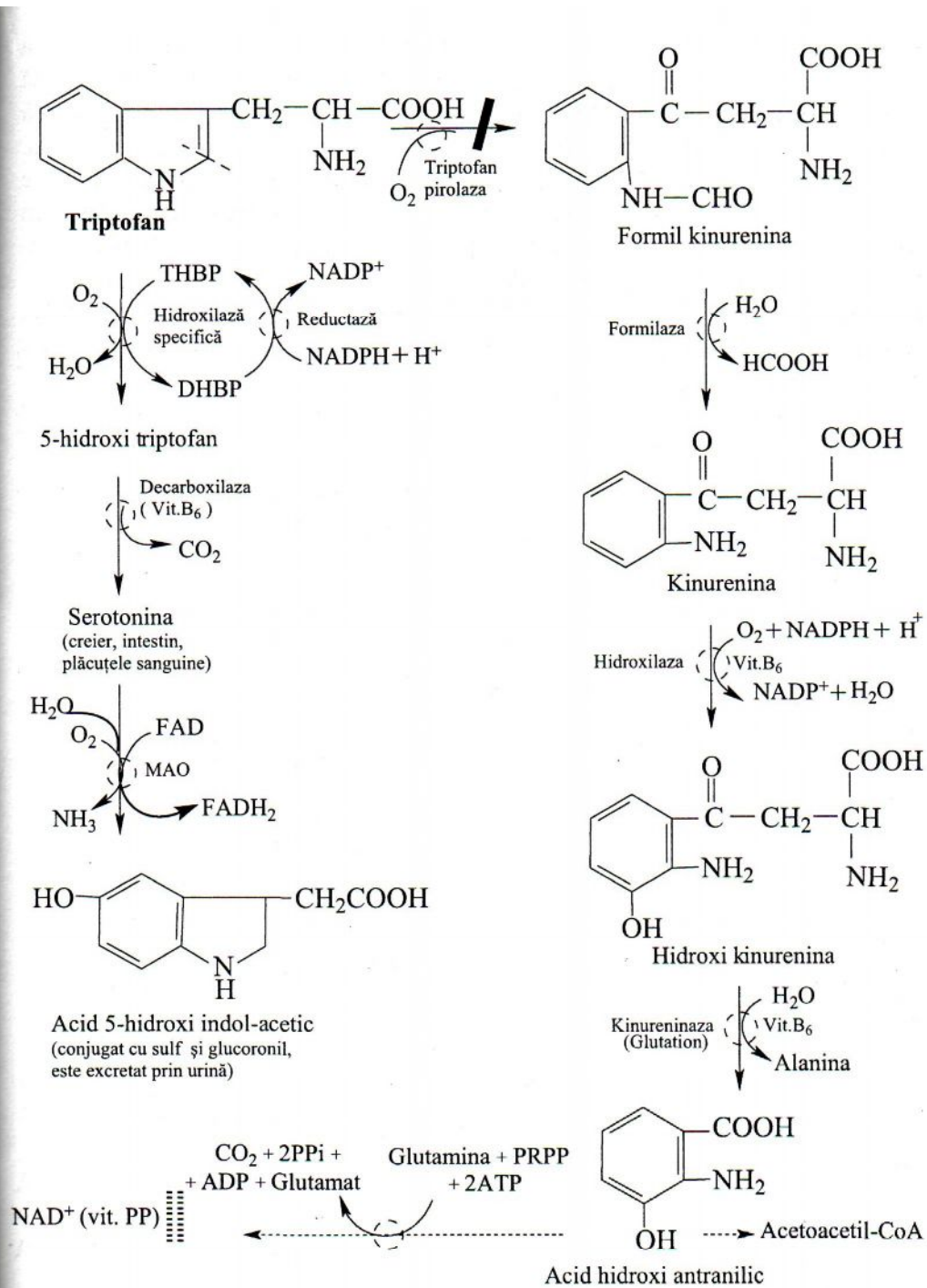
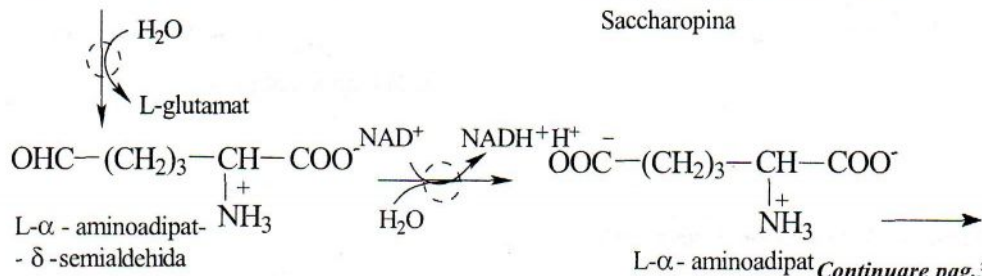
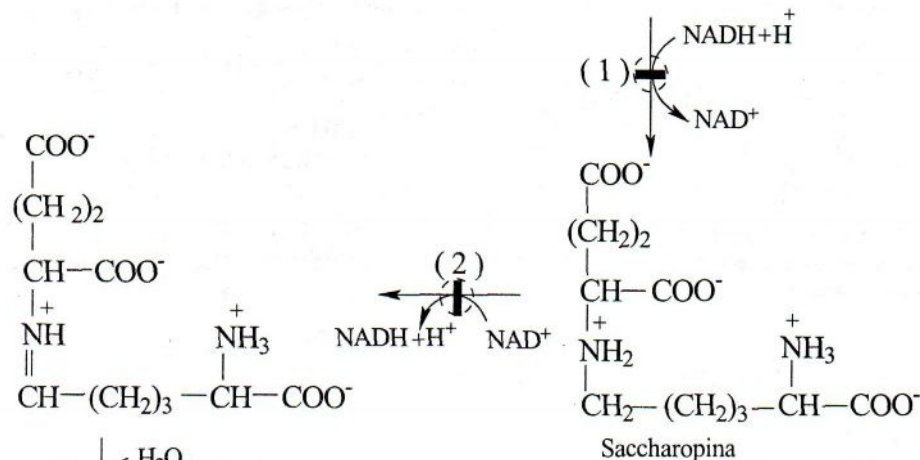
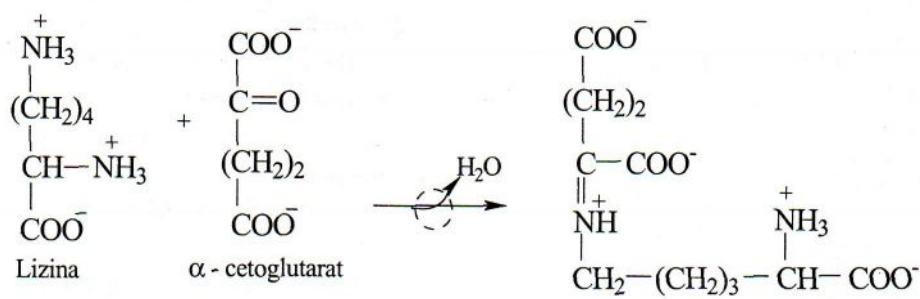


Figura 6.22. Catabolismul triptofanului

Triptofan - pirolaza e o dioxigenază compusă din 4 subunități cu aceeași masă moleculară. Funcționarea adecvată necesită Fe^{++} , Cu^{++} . Corticosteroidii amplifică activitatea, stimulând sinteza mRNA specific. Insuficiența enzimei TDOG provoacă *maladia Hartnup*, ce se caracterizează prin prezența unui retard mintal, ataxie cerebrală. În urină, se depistează cantități majore de triptofan și indol-acetat. Foarte puțin Trp se transformă în formil kinurenină. Se amplifică excreția excesivă a compușilor indolici. În colon, triptofanul neabsorbit, sub influența enzimelor bacteriene, dă naștere acidului indol-acetic, fiind absorbit și excretat. E posibilă substituția parțială în rația alimentară a vit. PP prin triptofan ($60 \text{ mg. Trp} \rightarrow 1 \text{ mg NAD}^+$). Acidul hidroxi antranilic fiind oxidat, dezaminat, apoi redus și decarboxilat, este transformat în acetoacetil-CoA (fig. 6.22).

Metabolismul lizinei (20)

Lizina prezintă unele particularități în catabolismul aminoacizilor: în prima fază nu are loc eliminarea α -aminogrupei prin transaminare.



Continuare pag.397

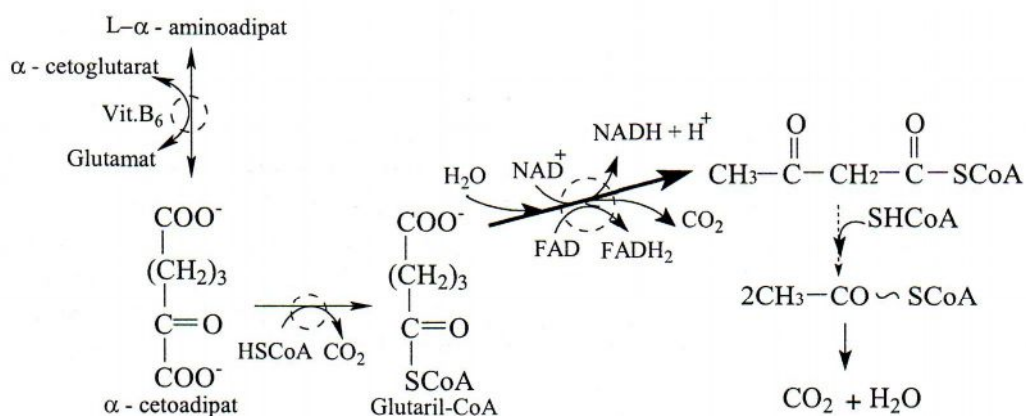


Figura 6.23. Catabolismul lizinei

În țesuturile vertebratelor nici α-, nici ε-aminogrupe ale L-lizinei nu participă în așa tip de modificări. S-a constatat că lizina se condensează cu α-cetoglutaratul, cu eliberarea unei molecule de apă, formînd un compus Schiff. Apoi, o dehidrogenază îl reduce la saccharopină, iar alta — îl oxidează. Compusul format este hidrolitic scindat în L-glutamat și α-aminoadipat-γ-semialdehidă. Efectul sumară e echivalent cu eliminarea ε-aminogrupei lizinei prin transaminare.

În continuare, α-aminoadipatul este supus transaminării cu α-cetoglutarat, transformîndu-se în α-cetoadipat, apoi are loc o decarboxilare oxidativă, cu generarea glutaril-CoA (vezi fig.6.23).

Sunt descrise două dereglări metabolice în catabolismul lizinei și ambele sunt consecințe ale defectelor enzimelor ce realizează catabolismul pînă la acetoacetyl-CoA. În ambele cazuri este blocată transformarea L-lizinei și α-cetoglutaratului în saccharopină.

În *hiperlizinemia periodică cu hiperamoniemie* (1) folosirea unei cantități normale de proteină duce la majorarea lizinei în țesuturi. Concomitent, apare și hiperamoniemia în consecința inhibării competitive a arginazei ficatului de lizină. Micșorarea conținutului de lizină în alimente și majorarea utilizării de lichid anihilează manifestările clinice. Încărcarea cu lizină are consecințe imprevizibile.

Hiperlizinemia persistentă fără hiperamoniemie (2) e cauzată de dereglările catabolizării saccharopinei în L-glutamat și α-aminoadipat-γ-semialdehidă. Tabloul clinic și biochimic variază mult.

Aminoacizii sunt utilizați și pentru sinteza compușilor ce îndeplinesc diferite funcții metabolice: aminele, oligopeptidele (glutathion, carnozina —β-alanil histidina, anserina —β-alanil-N-metil-histidina, carnitina), sinteza purinelor, pirimidinelor, porfirinelor.

Sinteza creatinei

Acest proces se caracterizează prin fenomenul de pereamidinare și peremetilare (fig. 6.24).

Enzima *transamidinaza* transferă gruparea guanidinică. Transferul grupelor metil e catalizat de metiltransferaze. Cea mai mare parte de creatină se află în mușchii scheletali. În condițiile surplusului de ATP este fosforilată la *fosfocreatină*. Fosfocreati-

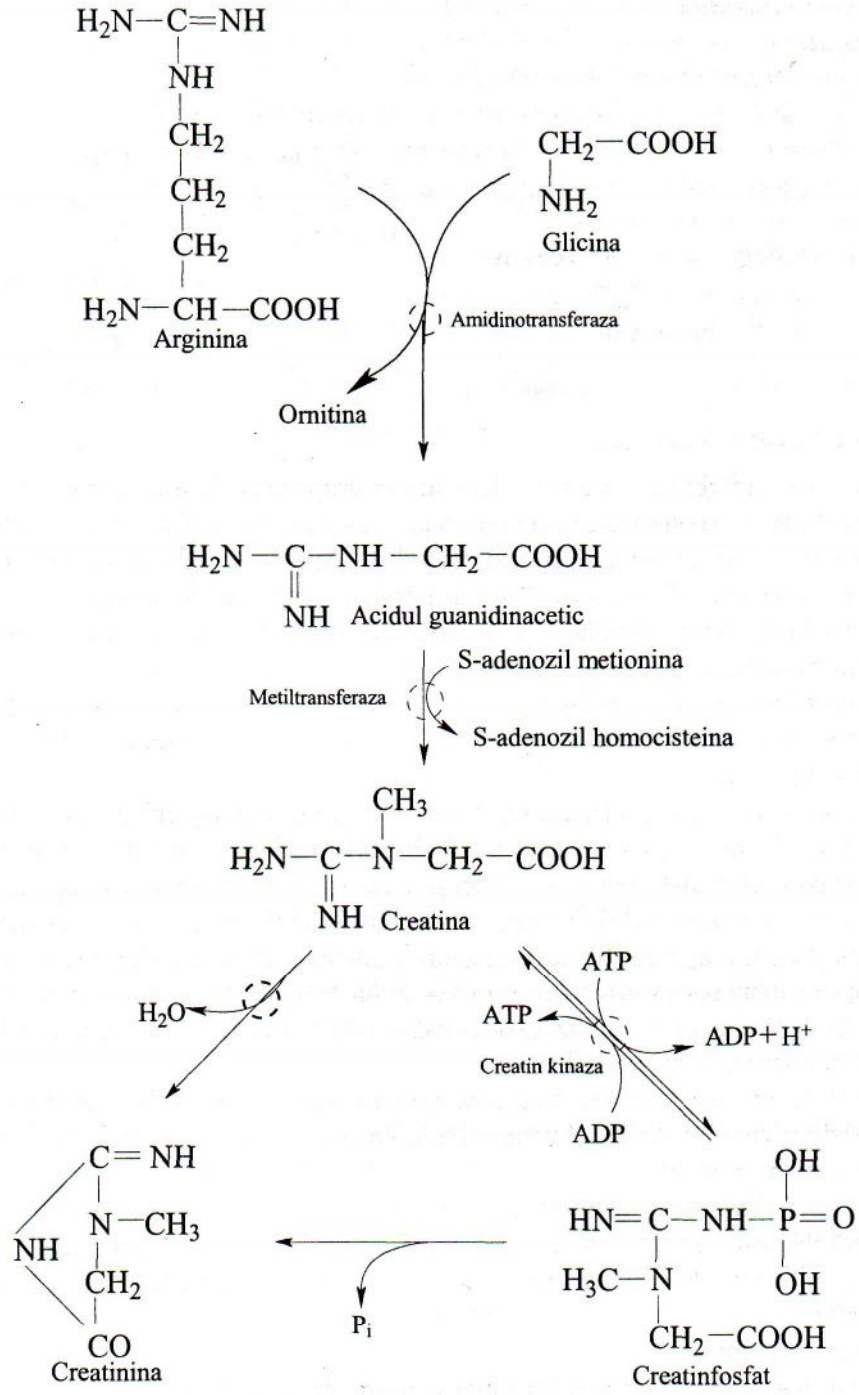


Figura 6.24. Sinteza creatinei

na cedează cu ușurință ADP-ului restul de fosforil, rezultând ATP, singură transformându-se în creatină.

În cazul solicitării prin conversia fosfocreatinei în creatină, se obține momentan o anumită cantitate de ATP, pînă la intrarea în funcție a glicolizei, cu fosforilarea oxidativă. Din creatină, prin anhidrizare, se obține creatinina, formă de excreție a acestui compus.

Cantitatea de creatinină depinde de masa musculară totală. E un component azotat al sîngelui, cel mai puțin variabil (0,7-1,2 mg/100mL). Cantitatea de creatinină excretată în 24 ore pentru 1kg greutate corporală este constantă la același individ și se numește *coeficient de creatinină* (20-26 mg bărbați și 14-22 mg femei).

Deficitul genetic al creatinei este cauzat de mutații la nivelul genelor implicate în biosinteza sau transportul creatinei. Afecțiunile se caracterizează prin retard neuromotor și leziuni neurologice, cauzate de acumularea guanidino-acetatului. Administrarea de creatină ameliorează tabloul clinic.

Biosinteza aminoacizilor

Căile de biosinteză sunt foarte diverse și toate posedă o proprietate comună primordială — scheletul carbonic al aminoacizilor își are originea din produsele intermediare ale glicolizei, ciclului pentozo-fosfaților și ciclului Krebs. Situația se simplifică și prin faptul că aminoacizii sunt devizați în șase familii biosintetice. Se știe că organismul uman nu poate sintetiza opt aminoacizi (nutrițional indispensabili), iar alți doi îi produce în cantități insuficiente (semiesențiali). Aspectele generale se referă la: a) sursele atomilor de carbon; b) forma și modul de interîncorporare a azotului.

Aminoacizii neesențiali se sintetizează prin reacții foarte simple. Sursa sigură de azot pentru biosinteza aminoacizilor o reprezintă amoniacul, la care grupările amino se realizează prin intermediul reacțiilor catalizate de glutamat dehidrogenază și aminotransferaze. Deplasarea echilibrului reacțiilor catalizate de aceste enzime în sens catabolic sau anabolic se face atît prin concentrațiile compușilor, cît și prin acțiunea unor mecanisme de reglaj extrem de eficiente. Exemplu: NAD^+ este utilizat prioritar la eliberarea NH_3 , în timp ce NADPH — la fixarea acestuia.

Din acidul glutamic, prin sistemul de reacții de transaminare, gruparea NH_2 se transferă pe alte numeroase schelete de carbon.

Acidul glutamic + NAD^+ (NADP^+) + H_2O \rightleftharpoons Acidul α -cetoglutamic + NH_3 + NADH (NADPH) + H^+

Enzima e glutamat dehidrogenaza.

1. Alanina cît și alți aminoacizi sunt sintetizați la o etapă:

Piruvat + Glutamat \rightleftharpoons Alanina + α -cetoglutarat

2. Oxaloacetat + Glutamat $\xrightleftharpoons{\text{Vit. B}_6}$ Aspartat + α -cetoglutarat

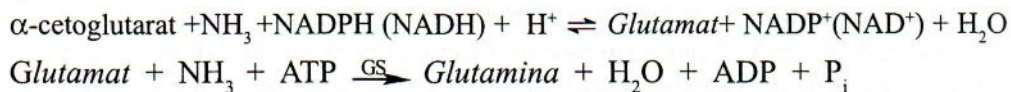
3. Aspartat + NH_4^+ + ATP $\xrightarrow{\text{H}_2\text{O}}$ Asparagina + AMP + PP_i + H^+

La mamifere donator de NH_4^+ este glutamina.

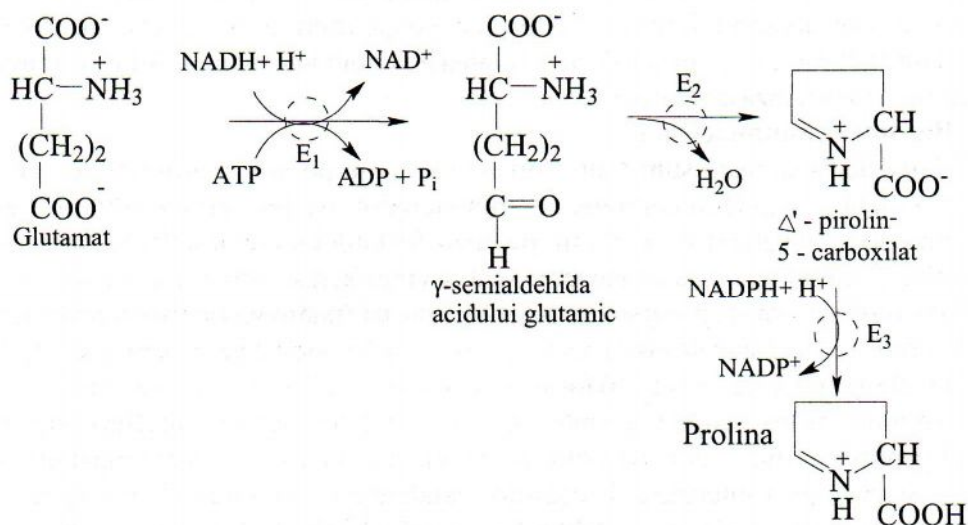
4. Fenilalanina + O_2 + THBP \longrightarrow Tirozina + H_2O + DHBP

Enzima este fenilalanin hidroxilaza, e o monooxigenază.

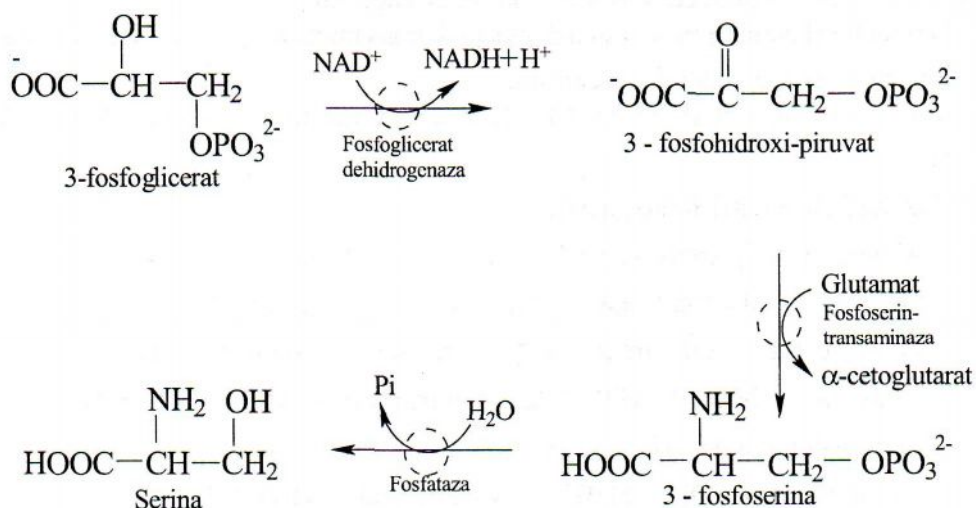
5.6. *Glutamat* și *glutamina* se sintetizează prin α -cetoglutarat și glutamin sintetază (GS):



7. Glutamatul e precursor al *prolinei* — o cale, în sens invers, a celei degradative, cu foarte mici devieri: acționînd cu ATP, formează în acil-fosfat, o anhidridă mixtă, ce se reduce la aldehydă - γ -semialdehida acidului glutamic, care se ciclizează, cu formarea acidului pirolin- Δ^1 -5-carboxilic și apă, care ulterior trece în prolină.



8. *Serina* se sintetizează din 3-fosfoglicerat, produs intermediar al glicolizei.



9-10. Serina este un precursor al glicinei, cisteinei (fig. 6.26).



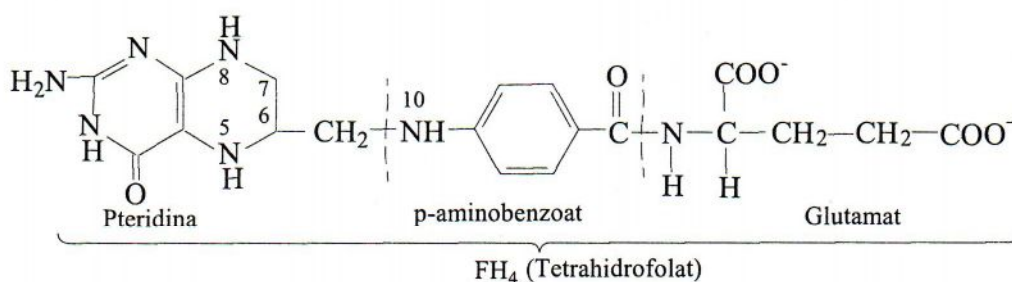
Enzima - serin-hidrooximetil transferază cu grupa prostetică vit. B₆

Glicina poate fi sintetizată și în urma reacției:



Reacția este catalizată de glicin sintetaza.

Fragmentele monocarbonice. Un rol deosebit în metabolism îl are *tetrahidrofolatul* (FH₄).



Molecula e compusă din trei unități structurale: pteridina, p-aminobenzoatul și glutamatul. Mamiferele nu sunt apte să sintetizeze inelul pteridinei. Îl acumulează din rația alimentară sau din activitatea microorganismelor florei intestinale. Coenzima e transferator al fragmentelor monocarbonice (formimino, metil). Fragmente sunt interdependente din punct de vedere metabolic, deoarece se modifică pe cale enzimatică, fiind catalizate de către o hidroximetil dehidrogenază în prezența NADP⁺ (—CH₃, =CH₂, —CH=, —CHO, —CH=NH).

Formimin-glutamatul se formează în catabolismul histidinei, apoi grupa —CHNH este transferată pe FH₄. Metabolismul fragmentelor monocarbonice și utilizarea lor este redată mai jos (fig. 6.25).

Potențialul de transfer al —CH₃ la FH₄ nu e semnificativ. De aceea, în biosinteză, donator al grupelor —CH₃ servește S-adenozil metionina, ce se sintetizează din metionină și ATP. Gruparea CH₃ al metioninei se activează sub influența atomului de S cu sarcina pozitivă, ce îi conferă o capacitate de reactivitate mai pronunțată.

Transferul —CH₃ pe acceptor induce formarea S-adenozil homocisteinei, care se hidrolizează în homocisteină și adenzină (fig. 6.26).

Sinteza cisteinei (10) necesită homocisteina ca produs intermediar. Aceasta, condensându-se cu serina, formează cistationina. Cistationin sintetaza este o liază, având drept coenzimă piridoxalfosfatul (fig. 6.26).

Metionina poate fi regenerată prin transferul grupei —CH₃ de la —CH₃—FH₄. Reacția e catalizată de *homocisteinmetil transferază* (HCT), intermediar fiind metil-cobalamida, coenzimă a HCT. Constituie a 2-a enzimă la mamifere, ce necesită vit. B₁₂.

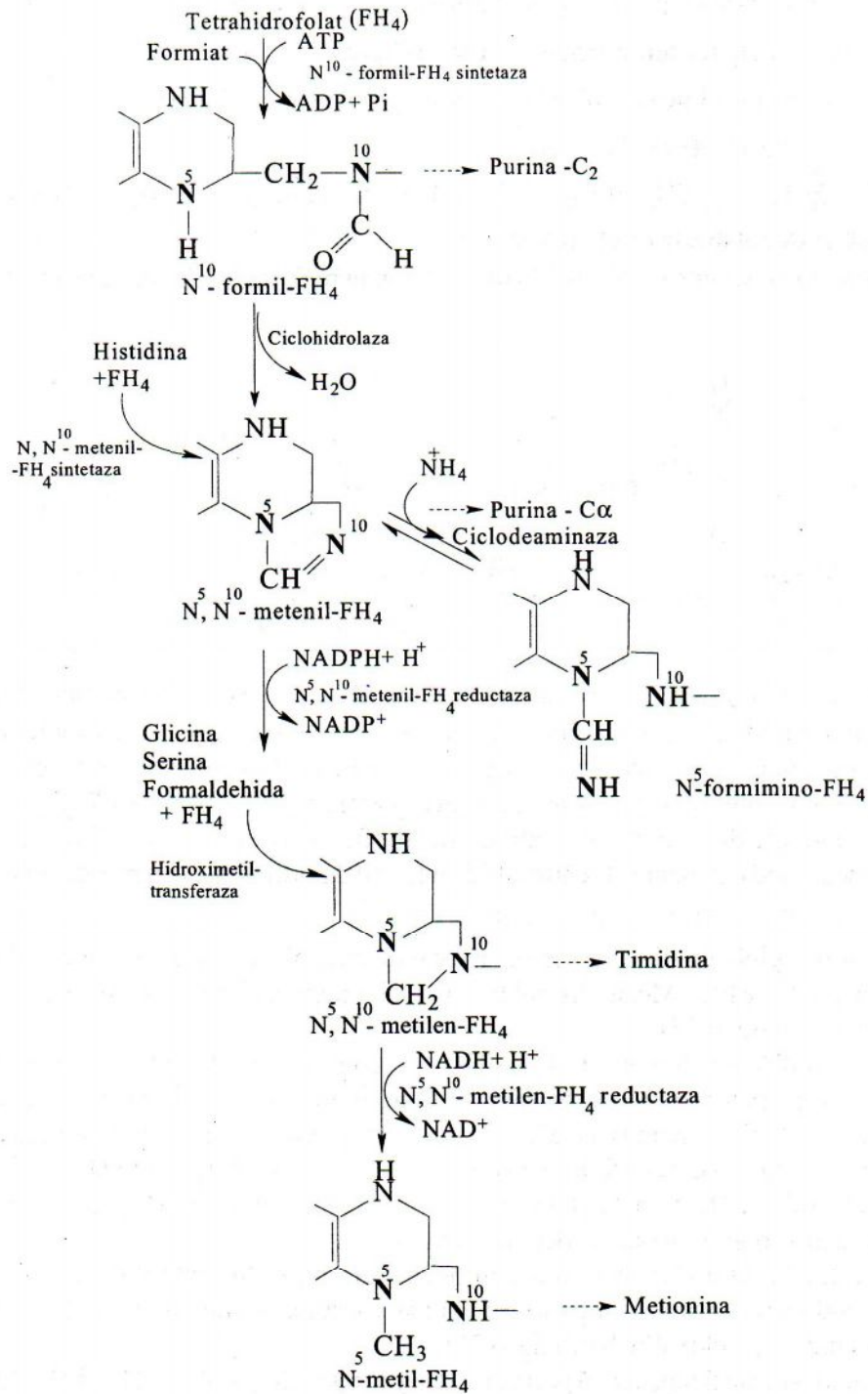


Figura. 6.25. Schema metabolismului fragmentelor monocarbonice

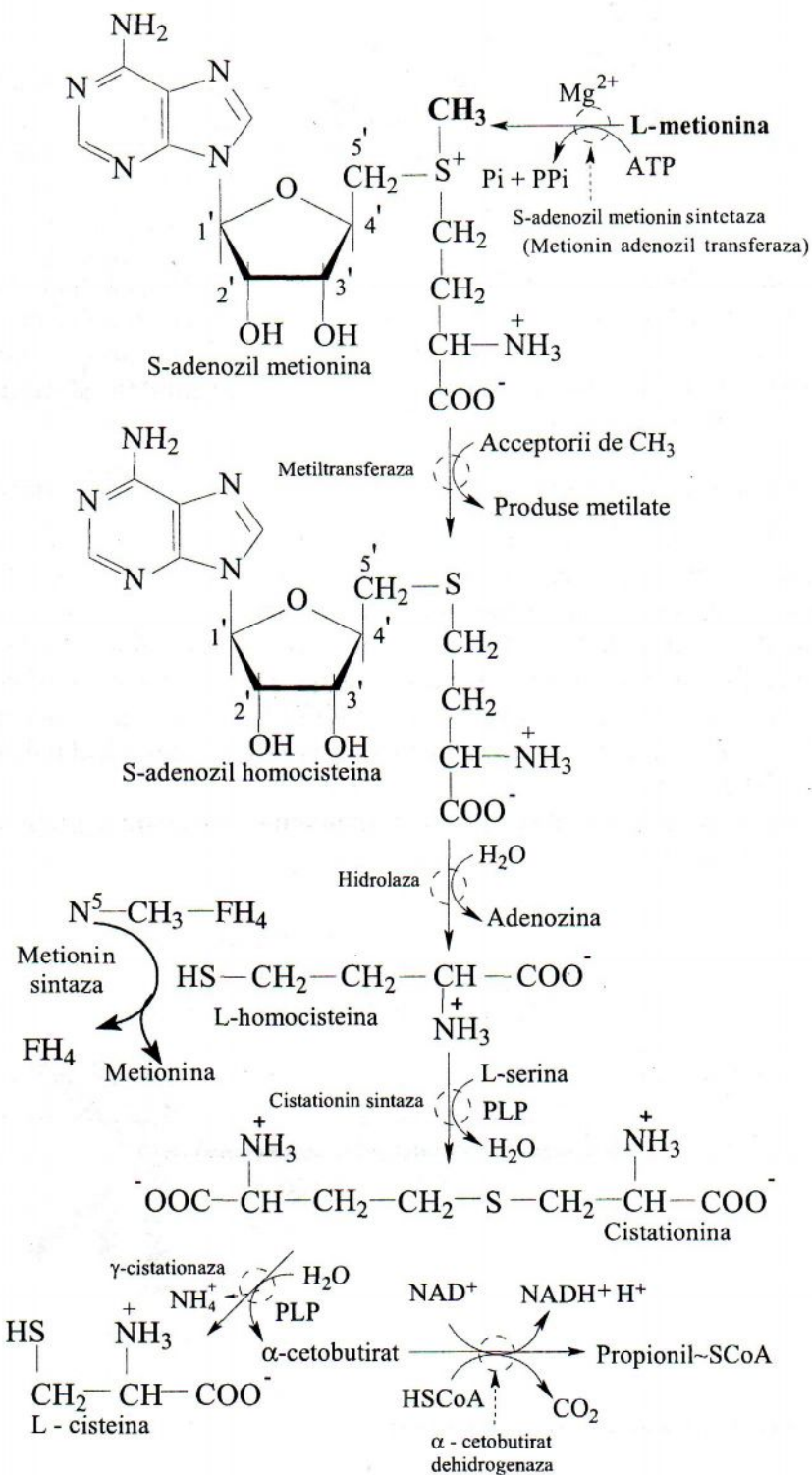
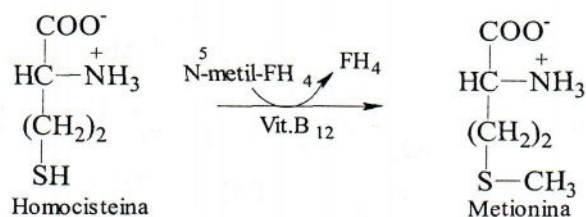
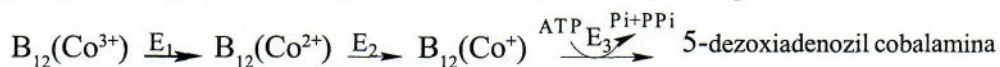


Figura 6.26. O cale de degradare a metioninei și sinteză a cisteinei



Enzimele cobalamidice catalizează reacții de 2 tipuri: de regrupare a atomilor și de metilare. În mutază, drept coenzimă servește 5'-dezoxiadenozil cobalamina. Atomul de carbon ce donează hidrogenul său temporar e racordat la Co în B₁₂ — atomul de Co are 6 legături (4 cu sistemul corinic). În poziția 5 — cu un derivat al dimetilbenzimidazolului. În poziția 6 - cu grupele —OH, dezoxiadenozil, —CN—, —CH₃ etc.



E₁ — flavoprotein reductaza; E₂ — reductaza - NADP dependentă; E₃ — transferaza.

Reglarea sintezei aminoacizilor. Viteza de sinteză a aminoacizilor e dependentă, în primul rînd de necesitățile de biosinteză, de cantitatea enzimelor și de activitatea lor fermentativă. Etapa reglatoare decisivă e prima reacție ireversibilă. Produsul final de regulă inhibă enzima ce catalizează această reacție. Reglator-cheie al mecanismului ce dirijează torentul de azot e *glutamin sintetaza* (GS). Grupa amidică a glutaminei oferă o sursă de azot în biosinteza unor compuși de vază (carbamoil fosfatul, triptofanul, histidina, GTP, AMP).

GS cumulativ este stopată de produse rezultante și de alanină, glicină — reglare alosterică. (fig.6.27)

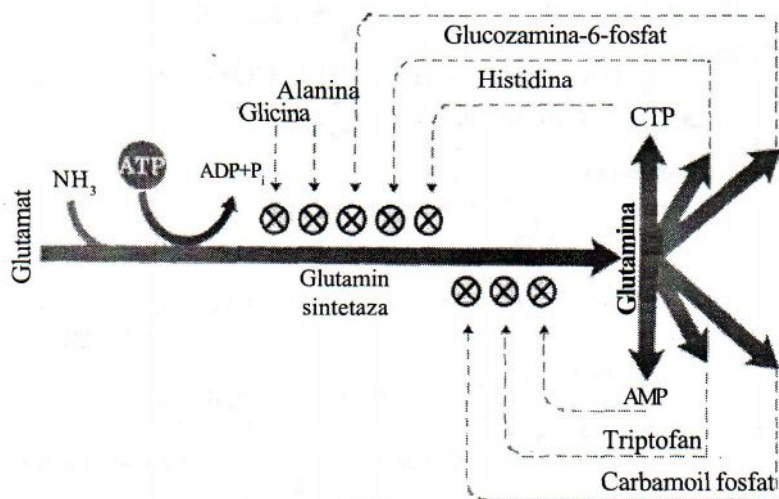


Figura 6.27. Reglarea alosterică a glutamin sintetazei

Ei îi este proprie reglarea prin modificări covalente, adăugând AMP la -OH a tirozinei din fiecare subunitate (în total 12).

Componentul adenilat este mai sensibil la inhibare decât cel neadenilat. Restul AMP este detașat prin intermediul unei fosforilaze — reacție catalizată de aceeași enzimă — adenilat transferaza. În ce constă fenomenul de adăugare sau cedare a AMP? Această specificitate e controlată de o proteină reglatoare (P) ce există în două forme — Pa și Pd: Pa cu AT (adenilat transferaza) — acest complex adăunează AMP la GS, determinând activitatea ei, pe cînd complexul Pd-AT detașează AMP. Pa, la rîndul ei, este transformată în Pd prin adăugarea UMP, reacție catalizată de uridilat transferază, stimulată de ATP și α -cetoglutarat și frînată de glutamină. Restul UMP, adăunat la Pd, este îndepărtat prin hidroliza fermentativă (fig. 6.28).

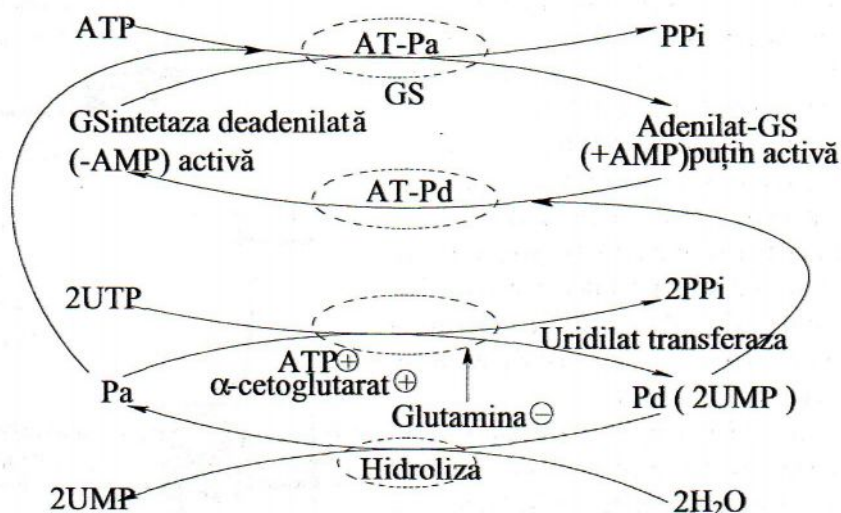


Figura 6.28. Reglarea covalentă a activității glutamin sintetazei

Reglarea acestei enzime-cheie e supusă mecanismului de cascadă: pentru amplificarea semnalului și majorarea esențială a capacității de control alosteric ce permite de a regla auxiliar torentul de azot în celulă. Chiar și o astfel de moleculă ca glutamin sintetaza, cu sensibilitatea și posibilitatea ei nu poate recepta și prelucra surplusul de semnale.