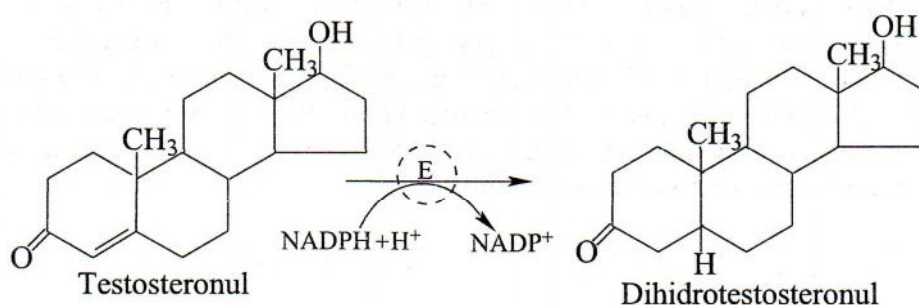


HORMONII SEXUALI

Hormonii testiculari sunt androgenii, **ovarieni** – estrogenii și progestinele. Androgenii sunt sintetizați în celulele interstițiale din testicul – testosteronul și dihidrotestosteronul, în cantități mai mici.

Biosinteza. Primele etape de sinteză sunt aceleași ca și la toți steroizii; transformările colesterolului sunt catalizate de complexul enzimatic mitocondrial *cholesterol-desmolază*, ce solicită NADPH, Mg^{++} , Ca^{++} , citocrom P_{450} , la care se formează *pregnenolona*. Enzimele ce se includ ulterior sunt localizate în reticulul endoplasmatic și formează *progesterona* – calea majoră de sinteză. Modificările de mai departe constau în scindarea catenei de la C_{21} , cu formarea compușilor C_{19} .

Din *testosteron*, în testicule sau în țesuturile periferice se formează *dihidrotestosteronul*, prin acțiunea unei 5α -*reductaze* NADPH dependente.



Hormonul (T) este eliminat în sânge pe măsură ce se formează. Forme de depozitare nu se atestă. Transportul este efectuat de o proteină plasmatică cu o afinitate mai mare la testosteronul ce leagă atât T, cât și estrogenii.

Hormonul este catabolizat primordial în ficat prin oxidare, reducere de dehidrogenaze NAD^+ și $NADP^+$ dependente, cu crearea derivaților mai puțin activi, care apoi sunt conjugați cu acidul glucuronic sau sulfuric. Derivații finali reprezintă 17-cetosteroizi neutri, excretați prin urină – 1/3 sunt de origine gonadiană și 2/3 – suprarenală.

Efectul biologic: controlează procesele fundamentale necesare dezvoltării și funcționării organelor sexuale, apariția și menținerea particularităților sexuale secundare, spermatogeneza; rol anabolizant în dezvoltarea scheletului și a mușchilor.

Androgenii comportă un efect substanțial în metabolismul azotului și Ca^{++} , amplifică dezvoltarea țesuturilor la animalele tinere. Efectele sunt determinate de:

- 1) amplificarea sintezei DNA în țesuturile-țintă;
- 2) translocarea RNA în citozol și stimularea sintezei proteinelor specifice citoplasmice;
- 3) intensificarea activității DNApolimerazelor și a timidin-kinazelor;
- 4) stimularea sintezei proteinelor, cu afinitate majoră la DNA;
- 5) reglarea funcțiilor creierului și a reacțiilor de comportament.

Rolul fundamental al acestor hormoni s-a demonstrat în baza experimentărilor de castrare în perioada prepubertară. La administrarea simultană a androgenilor, reacția de răspuns a estrogenilor se temperează.

Dirijarea secreției are loc prin retroinhibiție, la care participă gonadotropinele (LH, FSH), gonadoliberinele și testosteronul circulant.

Hormonii ovarieni (estrogenii), de rînd cu sinteza ovariană, se mai formează, în cantități mici, în adrenale, testicul și alte țesuturi (ficat, piele). În timpul gestației, unitatea feto-placentară sintetizează cantități mari de *progesteronă*.

Estrogenii sunt steroizi C_{18} , dintre care principalul e *17 β -estradiolul* de origine ovariană. *Estrona* și *estriolul* se creează la metabolizarea estradiolului.

Biosinteza. Precursor este testosteronul. Transformarea are loc sub acțiunea unei *aromataze* – sistem enzimatic ce include 3 etape de hidroxilare fermentativă, cu participarea a 3 molecule O_2 și 3 molecule NADPH. Ultima hidroxilare la C_2 e reacția-limită, cu aromatizarea nucleului A.

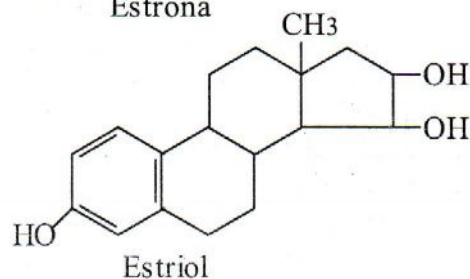
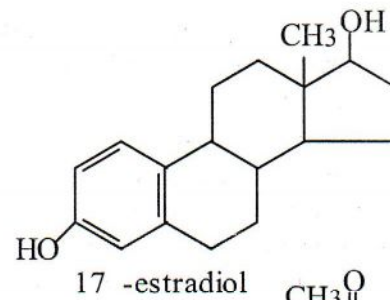
Secreția. După sinteză, hormonii se elimină în sînge, nu se depozitează. Sunt transportați de către o proteină (globulină). Progesterona se leagă de aceeași proteină, care fixează cortizolul. Afinitatea e aproape egală pentru ambii hormoni.

Catabolismul are loc în ficat. Catabolitul principal e estriolul eliminat după conjugare cu acidul glucuronic și sulfuric, prin bilă și fecale. Procesul e dependent de starea funcțională a glandei tiroide. La o hiperactivitate tiroidică, se reduce formarea estriolului. Controlul de secreție s-a redat la gonadotropine.

Efectul biologic. Acționează în țesuturile-țintă (uter, glanda mamară, adenohipofiză, hipotalamus, vagin), unde sunt situați receptorii specifici, cu o afinitate mare la estradiol. Complexul hormon-receptor este translocat în nucleu, interacționează cu proteinele nehistonice ale cromatinei, stimulînd sinteza de noi molecule ale mRNA, ce codifică proteine specifice, amplifică activitatea RNA polimerazelor.

Estrogenii accelerează renovarea fosfogliceridelor și majorează nivelul Ca^{++} și al P în ser, fapt ce implică diferite modificări în oase – de la creștere intensivă – la porozitate.

Administrînd estrogeni bărbaților, scade nivelul circulant al lipidelor în sînge, mai ales la bolnavii cu hiperlipidemii. Acești hormoni controlează dezvoltarea aparatului reproducător feminin, apariția și menținerea caracteristicilor sexuale secundare, reglează ciclul ovarian, fecundarea, gestația, nașterea și lactația. Estradiolul are rol anabolizant asupra oaselor și cartilajelor, precum și efect vasodilatator puternic.



Hormonii progestageni (luteali).

Corpul galben și placenta în ultima perioadă a sarcinii secretă *progesterona*. Precursor în sinteză este *pregnenolona* – se sintetizează și în corticosuprarenală și testicule. În plasmă circulă legată de proteinele respective. În efectul lor necesită acțiunea anterioară sau concomitentă a estrogenilor. Acești hormoni reduc:

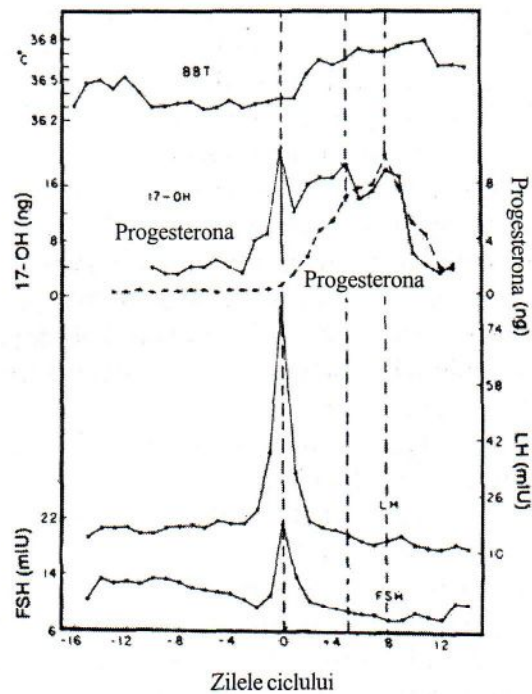
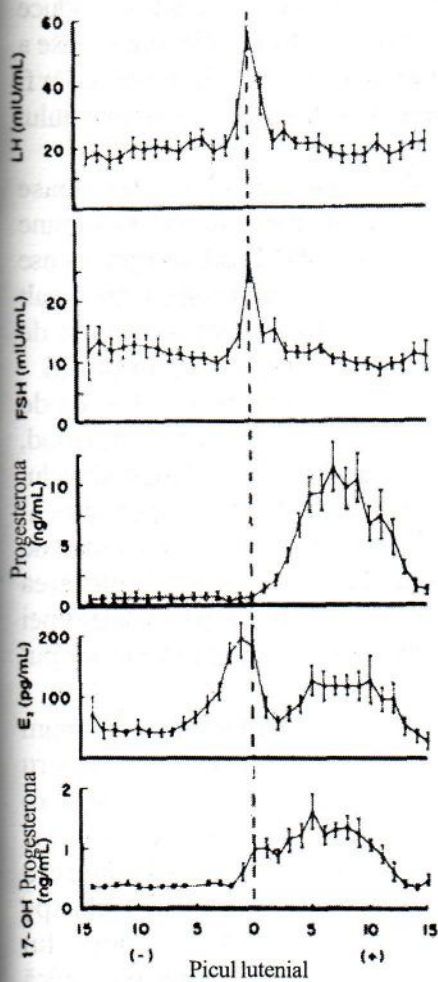
- acțiunea estrogenilor în proliferarea epiteliului vaginal și uterin;
- motilitatea uterului;
- fluxul sanguin periferic;
- disiparea căldurii.

De asemenea, progestagenii măresc funcția secretorie a epiteliului uterin (favorizează implantarea ovulului fecundat) și stimulează dezvoltarea glandelor mamare (facilitează lactația).

Controlul endocrin al foliculogenezei

Foliculul ovarian conține 2 tipuri de celule endocrine. Primul tip sunt celulele granuloase care se găsesc în folicul și sunt împachetate lângă membrana bazală. Asemenea celulelor Sertoli din testicul, celulele granuloase sunt perfuzate de transudatul plasmatic, nu de sânge, și posedă activitate aromatazică FSH-sensibilă; în acest mod FSH stimulează formarea estrogenilor. Spre deosebire de *celulele Sertoli* ele proliferază ca răspuns la estrogeni, pe când androgenii inhibă această proliferare. Funcția neendocrină constă în promovarea creșterii oocitelor prin producerea lichidului folicular. Celelalte celule foliculare cu funcție endocrină sunt celulele tecii interne, care se află nemijlocit lângă peretele exterior al membranei bazale; în așa mod, ele sunt localizate în afară foliculului și sunt perfuzate de sânge. Aceste celule, asemănător celulelor Leydig ale testiculului, răspund la stimularea cu LH printr-o producere de androgeni. Spre deosebire de celulele Leydig, ele produc prioritar androstendion și o cantitate mică de testosteron. Celulele tecii interne aprovizionează celulele granuloase cu androgeni pentru sinteza estrogenelor.

Controlului hormonal al dezvoltării foliculului. Pe parcursul fazei foliculare, foliculul ovarian (foliculul preantral) crește pe baza proliferării pronunțate a celulelor granuloase. În perioada a II a fazei în folicul se acumulează lichid ce determină formarea foliculului antral. În foliculul preantral LH stimulează celulele interne cu producerea de androstendionă, care difuzează prin membrana bazală în interiorul compartimentului celulelor granuloase. FSH provoacă aromatizarea androgenilor (*estradiol*), care acționează direct asupra celulelor granuloase generând proliferarea. Această determină creșterea foliculului și acumularea de lichid conducând la formarea unui atrum. Cu toate că, concentrația intrafoliculară a estradiolului este suficientă pentru stimularea proliferării, el nu trece în circulația sanguină – eliberarea LH și FSH nu este inhibată și rămâne la un nivel constant, adecvat în etapă antrală a dezvoltării foliculului. Producerea de estradiol de către celulele granuloase crește din cauza apariției receptorilor specifici pentru LH. Inducția LH-receptorilor este determinată de efectul combinat al FSH-lui și estradiolului, care permite celulelor granuloase se inițieze producerea de estradiol din pregnenolonă. În așa mod este argumentată formarea estradiolului prin aromatizarea androgenilor ce provin din teaca internă. Pulul crescut al estradiolului determină o accelerare marcată a



Modificările hormonale și fiziologice în ciclul menstrual (BBT - temperatura bazală)

creșterii foliculului și o revarsare hormonală în circulație sanguină. Consecvent, o astfel de creștere este observată pe parcursul ultimelor 5-6 zile a fazei foliculare, ce exercită un nou feed-back negativ asupra eliberării FSH-ului, semnal ce indică pregătirea foliculului pentru ovulație. Acest mesaj în forma unii creșteri triple a nivelului estradiolului stimulează peste 2-3 zile eliberarea unii cantități majore de LH și FSH – efect feed-back pozitiv. Estradiolul sensibilizează hipofiza la GnRH și intensifică eliberarea GnRH în hipotalamus. Se crede că ultimul mecanism, implică formarea catecolestrogenului (2-hidroxiestradiol) după asimilarea de către eminența mediană, din care cauză cantități mari, concurează cu noradrenalina hipotalamusului pentru inactivarea de către COMT (catecol-orto-

metil-transferaza). Această inactivare determină un conținut înalt al noradrenalinei în eminența mediană ceea ce favorizează eliberarea GnRH. Nivelul înalt de LH eliberat (valul preovulator al LH) ca răspuns la feed-back-ul pozitiv provocat de estradiol induce ovulația în aproximativ 1 zi, probabil prin producerea de către celulele granuloase a activatorului plasminogenului. Aceasta conduce la formarea plasminei, enzimă ce ar fi responsabilă de digestia, scindarea, dispariția membranei bazale și de ruperea foliculului (ovulația).

Controlul hormonal al funcției luteale. După ovulație celulele granuloase proliferază ca răspuns la valul preovular al LH. Celulele tecii interne și vasele sanguine perifoliculare invadează cavitatea foliculului colapsat. Sub influența LH celulele granuloase și ale tecii interne se diferenciază în celulele luteale, caracterizate printr-un conținut înalt de lipide. Aceste celule luteale sînt sferoidogene și produc o cantitate înaltă de progesteronă și moderată de estradiol. În așa mod, foliculul rupt de vine corp galben.

Morfogeneza corpului galben nu este complet studiată. Producerea luteală de progesteronă și estradiol treptat cerște la maximum la 6-7 zi după ovulație. În așa mod, există un interval de aproximativ 3 zile după ovulație, pe parcursul căruia nivelul estradiolului circulant este redus și acest interval este necesar pentru transportul corespunzător al ovulului prin trompele lui Fallope în interiorul uterului. Expunerea la un nivel înalt de estrogeni pe parcursul acestui interval ar putea conduce la expulzarea sau la blocarea transportului ovulului. Creșterea nivelului de progesteronă și estradiol pe parcursul primei săptămîni a fazei luteale este necesară pentru ca endometriul să devină secretor cu scopul de a pregăti implantația și graviditatea.

Corpul galben are o durată de viață de aproximativ 12 zile, și poate sintetiza autonom hormoni fără stimulare extraovariană. Cu toate că corpul galben are receptori pentru LH, eliberarea de LH (și FSH) pe parcursul fazei luteale este inhibată puternic de feed-back-ul negativ, provocat de progesteronă și estradiol. În așa mod, dacă implantația și fecundarea nu au loc, corpul galben degenerază (luteoliza) și producerea de către el a progesteronei și estradiolului scade. Refractarea progesteronei și estradiolului pe parcursul luteolizei are ca urmare deteriorarea endometriului și descvamarea lui (menstruația). Dacă fecundarea și implantația au loc, secreția de gonadotropină corionică (hCG) de către blastocitul implantat stimulează corpul galben să continue producerea progesteronei. Astfel luteoliza este prevenită.

Regularitatea ciclului menstrual la femei de vîrstă reproductivă poate fi afectată de defectele anatomice ale uterului și vaginului sau de cele structurale și funcționale ale axului hipotalamus-hipofiză-ovare, ce afectează secreția hormonilor. Incetarea completă a menstruației (peste 6 luni) se numește *amenoree*, iar reducerea frecvenței - *oligomenoree*. Stările fiziologice de amenoree înclud prepubertatea, graviditatea, lactația și postmenopauza. O cauză patologică răspîndită a amenoreei poate fi determinată de reducerea secreției de GnRH de către neuronii hipotalamici în sistemul portal hipotalamo-hipofizar, urmată de micșorarea secreției FSH și LH de către hipofiză. Scaderea nivelului de GnRH poate avea loc din cauza pierderii în greutate, anorexii nervoase, exerciții fizice excesive, maladii istovitoare, traume psihologice.

VITAMINELE

Generalități. Progresul biochimiei ca știință de prim rang a favorizat formarea conceptului științific contemporan despre rația alimentară a omului, ceea ce a și salvat nenumărate vieți omenești. Până nu de mult astfel de boli ca pelagra, beri-beri, rahitismul erau foarte răspândite în multe țări, pe când azi aproape că au dispărut. Sunt studiate suficient cauzele apariției lor. 1/8 din populația Terrei nu se alimentează satisfăcător, din care cauză în fiecare minut mor de subnutriție aproape 30 de copii. Paradoxal, dar mulți oameni din țările civilizate suferă de pe urmele unei alimentări incorecte, determinate nu de lipsa de alimente, dar de surplusul lor, de o nutriție neechilibrată.

Una din sarcinile actuale ale biochimiei moderne este informarea științifică a oamenilor despre problemele alimentării raționale, fapt ce ar proteja omenirea de diferite maladii, de escrocherii și controversări în domeniul respectiv.

E stabilit că o rație alimentară completă trebuie să includă următoarele substanțe nutritive, cu funcții distinctive: surse de energie, aminoacizi esențiali, acizi grași esențiali, elemente neorganice și vitamine. Apa, deși nu e substanță nutritivă, totuși e absolut necesară omului pentru supraviețuire.

Interdependența dintre caracterul rației alimentare și unele stări morbide a fost observată demult. Hipocrate menționa acțiunea pozitivă a ficatului la boala "orbul găinii". În evul mediu, navigatorii erau afectați îndeosebi de scorbut, boală care a cosit mai multe vieți omenești decât naufragiile maritime sau luptele. Din timpul expediției lui Vasco-de-Gama (1469-1524), din 168 de participanți s-au întors numai 55. Cu toate că erau cunoscute perfect metodele de profilaxie ale acestei boli, numai peste 200 de ani ele au fost formulate concis și aplicate de medicul englez Ling James (1753): "Nu o dată ne-am convins că legumele proaspete, fructele coapte și zarzavaturile sunt cel mai benefic remediu și cel mai efectiv mijloc pentru profilaxia scorbutului".

O dată cu apariția cartofului în Europa, s-a micșorat brusc morbiditatea de scorbut (în ultimele luni ale iernii). În secolele XVI și XVII, nomenclatoarele farmaciilor rusești includeau prepararea tincturii din pin și măcieși ca remediu contra scorbutului.

În secolul al XIX-lea s-a constatat corelația dintre alimentație și evoluția unor boli: în Italia (1804), G.Marzani a observat dependența pelagrei de consumul de porumb, stabilind că maladia este rezultatul unei rații alimentare necomplete (lipsa unor vitamine și proteine). Peste 12 ani, Magendi, experimental, folosește metoda de alimentare a animalelor tinere cu rațioane compuse din substanțe pure în scopul determinării influenței lor asupra procesului de dezvoltare. Savantul a ajuns la concluzia că: "animalele nu pot rămâne sănătoase, dacă consumă doar substanțe de bază ce determină viața – zahăr, uleiuri și albuminoase".

O etapă nouă în știință e legată de numele savantului rus N.Lunin (1881), care a procedat la următoarele: șoriceii experimentali, dacă erau hrăniți cu lapte proaspăt, se comportau normal, iar cei hrăniți artificial, cu componenți ai laptelui plus apă, sufereau de tulburări grave și piereau în primele luni de experiment. Savantul a ajuns la concluzia că dacă nu poate fi asigurată viața doar cu proteine, lipide, glucide, săruri și apă, apoi reiese că laptele mai conține substanțe nutritive care reprezintă un interes deosebit pentru studiere. Datele experimentale ale savantului amintit au fost confirmate peste 10 ani de

C.Sosin, care a recurs la o variantă de dietă artificială.

Din notițele medicului danez J.de Bonitus (1630), reiese că *beri-beri* era cunoscută bine de localnicii de pe insula Java, însă numai peste 250 de ani japonezul T.Takaki a stabilit că boala ar putea fi prevenită, dacă marinarii japonezi ar fi micșorat cantitatea orezului curățat din rația alimentară și ar fi mărit cantitatea de carne, legume, lapte. În 1890 medicul G.Eijkman a observat că polinevrita nu afectează păsările hrănite cu orez necurățat și că extractul din tărâțele de orez tratează polinevrita atât la păsări, cât și la subiecții bolnavi. Conform altor date, extractul curativ din aceleași tărâțe a fost căpătat de Kazimierz Funk, savant polonez, care-l obține în formă cristalică – un amestec de vitamine. După proprietăți, constituie o substanță organică ce conține o grupă aminică, propunând și denumirea acestor substanțe – **vitamine** (amină vitală). Mai târziu s-a constatat că multe substanțe din această clasă nu conțin grupa NH_2 , dar și pentru acestea s-a menținut denumirea de **vitamine**.

Vitaminele reprezintă o grupă de substanțe organice integrate în cantități minime în celule și asigură activitatea lor normală. Majoritatea lor provin din mediul extern, adică nu pot fi sintetizate de organism. În studiul vitaminelor, tractul digestiv este considerat un factor de mediu exterior, deoarece numeroase vitamine sunt produse, prelucrate sau consumate de către flora microbiană din intestin, modificând aportul real al vitaminelor în organism.

Solicitățile diurne de vitamine de către om sunt extrem de mici (micrograme) și, deci, vitaminele sunt niște microcomponente ale hranei, îndeplinind rolul catalitic în diferite modificări chimice. Aminele nu reprezintă sursă de energie, dar reglează indirect metabolismul prin diferite sisteme fermentative, fiind componente propriu-zise ale acestora. Acest fapt a fost sugerat, în 1922, de N. Zelinski.

Actualmente, cunoaștem toate vitaminele necesare pentru funcționarea normală a organismului uman. Necesitățile individuale de anumite vitamine variază în limita dependenței de rația alimentară, activitatea microflorei intestinale, factorii genetici. O dietă neadecvată poate provoca insuficiența unor astfel de vitamine ca: biotina, B_{12} , acidul pantotenic, vitamine sintetizate de flora bacteriană intestinală. Vitaminele atestate se conțin în celulele animale, ale majorității plantelor și ale microorganismelor, exercitînd unele și aceleași funcții biologice cardinale.

La momentul actual, în dependență de impactul insuficienței unei sau altei vitamine asupra sănătății omului, ele pot fi împărțite în două clase. O problemă destul de frecventă în multe țări este insuficiența de *tiamină*, *niacină*, *riboflavină*, *acid ascorbic* și *folic*, care afectează vădit populația. De insuficiență similară a acestor vitamine suferă și cetățenii țărilor dezvoltate. Cît privește insuficiența *acidului pantotenic*, *biotinei*, B_{12} , B_6 vitaminelor *A*, *D*, *E*, *K*, practic, se înregistrează foarte rar.

Carența vitaminelor în organismul uman poate fi cauzată de:

a) o alimentație insuficientă sau incompletă (alimentație deficitară), cu deficiențe ale aportului primar de vitamine sau ca urmare a distrugerii vitaminelor din alimente (la prelucrarea termică);

b) un catabolism intens al vitaminelor cauzat de alterarea florei microbiene, ce constituie o sursă importantă de vitamine pentru necesitățile organismului;

- c) tulburările de absorbție determinate de lezarea funcțiilor motrice și secretoare ale intestinului;
- d) afecțiunile ficatului și ale pancreasului, ce dereglează absorbția vitaminelor liposolubile;
- e) imposibilitatea transformării provitaminelor în vitamine;
- f) administrarea anumitor medicamente;
- g) anumite stări fiziologice speciale sau patologice (perioada de evoluție, graviditate, lactație, efort fizic, boli infecțioase, alcoolism cronic);
- h) acțiunea antivitaminelor din mediu, ce se integrează în sistemele fermentative la fel ca și vitaminele.

Studierea funcției biochimice a vitaminelor a contribuit la stabilirea **antivitaminelor** – substanțe ce inhibă efectul vitaminelor în celulele vii și reflectă carența de vitamine. Distingem 2 grupe de antivitaminate:

1) cu o structură asemănătoare vitaminei native. Efectul lor este bazat pe interacțiunea competitivă cu vitamina – concurența pentru centrul activ al enzimei, determinând o inhibiție competitivă;

2) antivitaminate ce provoacă modificări de natură chimică ale vitaminelor și, în consecință, diminuează sau suprimă complet efectul biologic.

Așadar, prin termenul “antivitamină” se subînțelege orice substanță ce provoacă, indiferent de mecanismul de acțiune, reducerea sau suprimarea completă a efectului biologic al vitaminelor. Antivitaminatele cu o structură analogică reprezintă antimetaboliți și la interacțiunea cu apoenzima formează complexe fermentative neactive, cu repercusiuni respective. Majoritatea antivitaminelor sunt preparate medicamentoase cu un efect distinctiv asupra unor procese fiziologice și biochimice. Se utilizează pe larg ca preparate anticancerigene sau antibacteriene, stopînd sinteza proteinelor și a acizilor nucleici în celule.

Sunt specificate și antivitaminate de proveniență biologică, inclusiv enzime, proteine, ce provoacă scindarea sau fixarea moleculelor vitaminice, deposedîndu-le de efectul fiziologic: *tiaminaza*, *ascorbatoxidaza*, *avidina* (proteină ce fixează biotina într-un complex neactiv).

Sunt frecvente stările de latență clinică, la care însemnele carenței apar în momentul slăbirii organismului, din diferite motive. O insuficiență globală scoate în evidență stări precarențiale diferite, în dependență de antecedente, adică de “individualitatea biochimică” a persoanelor în cauză. Posibil că însemnele de carență a unei vitamine, cu evoluție mai rapidă, maschează insuficiența altor vitamine și de aceea în clinică se înregistrează mai des manifestări policarențiale.

Unele vitamine pot fi sintetizate parțial de către om și alte mamifere (vit. PP, avînd ca precursor triptofanul). Flora intestinală sintetizează cantități substanțiale de vitamine (K, PAB, biotină, acid folic, acid pantotenic), care pot acoperi parțial necesitățile normale ale omului, pe cînd oferta celorlalte vitamine este insuficientă și implică un surplus alimentar susținut.

Metodele de dozare a vitaminelor

Scopul studiului este determinarea metodelor și tehnologiilor variate utilizate în clinici, farmaceutică și în nutriție. Predomină metodele fizico-chimice și biologice.

Metodele fizico-chimice: vitaminele dau colorație la interacțiunea cu diferiți compuși chimici, și intensitatea culorii e proporțională cu concentrația vitaminelor. Unele vitamine au spectre de absorbție caracteristice în UV sau vizibil, ce fac posibilă stabilirea cantității lor în alimente, umorile și țesuturile organismului uman și al animalelor. Sunt utilizate cu succes și metodele fluorimetrice (vit. B₁ și B₂), titrimetrice (vit. C), polarografice, cromatografice și altele, folosite pe larg în chimia analitică.

Testele biologice sunt menite să determine cantitatea minimă de vitamine necesară pentru profilaxie sau tratamentul simptomelor curențiale respective. Această cantitate e stabilită ca unitate de măsură. **Testele microbiologice** au scopul de a determina viteza dezvoltării unor microorganisme în medii sintetice corelate cu concentrația vitaminei. Cantitatea vitaminei e exprimată în unități internaționale sau micrograme.

Vitaminele se clasifică în baza unui criteriu predominant:

- a) solubilitatea în lipide și solvenți organici;
- b) solubilitatea în apă și solvenți polari.

Vitaminele *hidrosolubile* necesită un aflux permanent din alimentație, deoarece sunt ușor eliminate din organism sau scindate în urma unor ordinare reacții fermentative. În urma consumării unor alimente bogate în vitamine sau a unei terapii intensive, saturate cu vitamine hidrosolubile, ele vor fi eliminate din organism evitând consecințele cauzate de incapacitatea de a fi depozitate în organe. Excesul vitaminelor *liposolubile* (alimente sau preparate) în organism cauzează hipervitamineze, cu manifestări chimice diferite: de la forme ușoare până la veritabile “intoxicații” cu vitamine.

Încă de prin anii 30 s-au depistat funcțiile biochimice distinctive ale unor vitamine. În 1935, biochimistul german Otto Warburg a stabilit structura coenzimei necesare pentru cataliza unor reacții de oxidoreducere în celulă (NADP). Savantul a constatat că una din componentele acestui complex e o substanță organică simplă – *nicotinamida* – extrasă din tutun. Fiind moleculă de structură simplă, majoritatea animalelor nu o sintetizează în cantități suficiente și e nevoie de un aport exterior. Ulterior, s-a consolidat conceptul că și alte vitamine funcționează ca părți active ale coenzimelor și ale grupelor prostetice enzimatic. Vitaminelor li se atribuie un rol deosebit în procesele biochimice dinamice, în interacțiunile dintre metaboliți și antimetaboliți, ce stau la baza dezvoltării chimioterapiei moderne.

În prezent se acordă o importanță deosebită interacțiunilor dintre vitamine-vitamine, vitamine-hormoni, vitamine-medicamente, care se realizează prin efecte de sinergie, potențare sau diminuare a acțiunii vitaminelor și, respectiv, a hormonilor și medicamentelor.

VITAMINELE HIDROSOLUBILE

Vitamina B₁

Se mai numește și «tiamină» datorită structurii sale chimice (conține un nucleu tiazolic). Sub formă de sare, este o substanță solidă, cristalizată, incoloră și solubilă în apă. Este relativ stabilă în soluții acide, dar se inactivează rapid prin încălzire în soluții neutre sau alcaline. Sub acțiunea diferitor oxidanți, tiamina este transformată în tiocrom; fluorescența albastră a acestui compus servește la dozarea tiaminei.

Răspîndirea și sursele. Este prezentă în cantități mari în drojdia de bere, dar și în cortexul boabelor de cereale, cum ar fi grîul, secara și orezul. Pîinea de grîu integrală este o excelentă sursă de tiamină. Este de asemenea prezentă în unele legume ca mazărea, fasolea, spanacul, precum și în unele fructe ca nucile, strugurii și în carne. Majoritatea țesuturilor animale, mai ales produsele din carne de porc, sunt importante surse de tiamină. Deși concentrația de B₁ în lapte este relativ scăzută, și el e o importantă sursă de tiamină, mai ales consumat în cantitate mare.

Rolul biochimic. Tiamina indusă alimentar este absorbită ușor la nivelul intestinului subțire și dusă mai ales în ficat, rinichi și inimă. Aici are loc transferul direct al pirofosfatului din ATP pe tiamină în prezența ionilor Mn²⁺, formîndu-se tiaminpirofosfatul (fig.7.18).

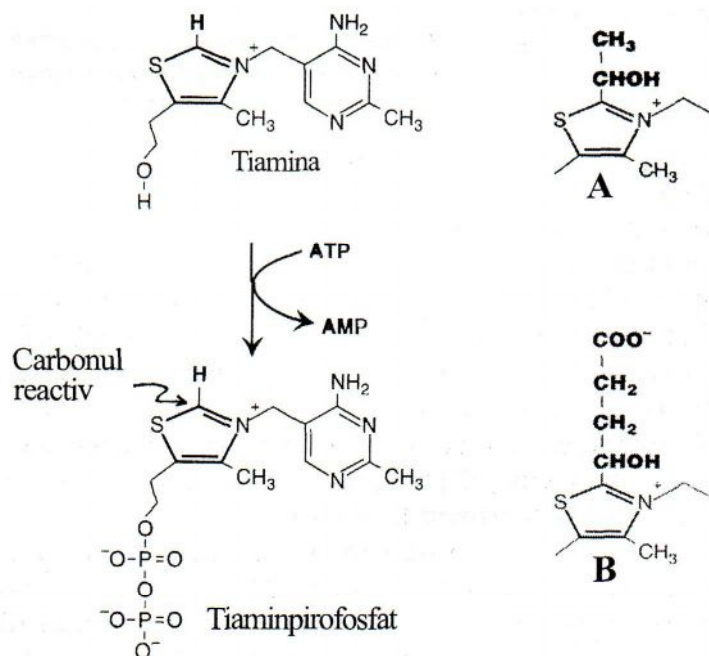


Figura 7.18. Structura tiaminei și a tiaminpirofosfatului. Structuri intermediare formate în reacțiile catalizate de: A - piruvat dehidrogenază și B - α-cetoglutarat dehidrogenază

Tiaminpirofosfatul mai este cunoscut și sub numele de *cocarboxilază*, deoarece are rol de coenzimă în reacțiile de decarboxilare oxidativă a α -cetoacizilor (piruvic, α -ceto-glutaric etc.) și în reacția de transcetolare, ambele deosebit de importante în metabolismul glucidic (fig.7.19).

S-a demonstrat că după administrarea de tiamină animalelor de experiență, o parte din ea poate fi regăsită în urina neschimbată și, o altă parte, ca piramină (4-amino-5-hidroximetil-2-metilpirimidina). Aceasta din urmă se presupune că ar deriva din tiamină sub acțiunea tiaminazei, prezentă mai degrabă în microorganismele intestinale, decât în țesuturi. Creșterea activității tiaminazei poate modifica necesarul de vitamină.

La indivizii normali, care ingerează 0,5-1,5 mg tiamină zilnic, s-a constatat o eliminare urinară de 50-250 μ g vitamină în 24 ore.

Necesarul zilnic și carența de vitamină B₁. Necesarul zilnic de vitamină s-a dovedit a fi de 1,0-1,5 mg care variază cu alimentația. Astfel, atât lipidele, cât și proteinele exercită o acțiune de economisire a tiaminei. Deoarece tiaminpirofosfatul conținut în țesuturile animalelor cu o dietă bogată în lipide este în cantitate considerabil mai mare decât în cazul animalelor cu o dietă bogată în glucide, s-ar putea presupune că lipidele ar cruța, într-un anumit fel, tiamina.

Consumul de tiamină poate fi ușor mărit prin folosirea în alimentație a mazării, fasolei, a pâinii intergale, precum și a practicilor de gătit. Se știe că fierberea excesivă duce la scăderea conținutului de tiamină a multor preparate.

Necesarul de tiamină crește la persoanele care depun o activitate fizică intensă sau la un consum mărit de glucide. În sarcină, alăptare, ca și în diverse stări patologice ca febră, diaree, stres, se impune un consum mărit de tiamină.

Carența de tiamină duce la «beri-beri», boală ce a fost răspîndită pe larg în zonele unde orezul decortecat a constituit hrana de bază a oamenilor. Maladia dată este cunoscută sub două forme: «uscată» și «umedă». Forma «uscată» este caracterizată prin pierderea rapidă în greutate, atrofie musculară și tulburări nervoase. În cea «umedă», edemele generalizate pot masca slăbirea organismului. Apar afecțiuni cardiace care evoluează rapid. Beri-beri «umed» răspunde bine la administrarea de tiamină, constatîndu-se normalizarea funcțiilor cardiace și diureză masivă. Deficitul de tiamină este mai frecvent la alcoolicii cronici.

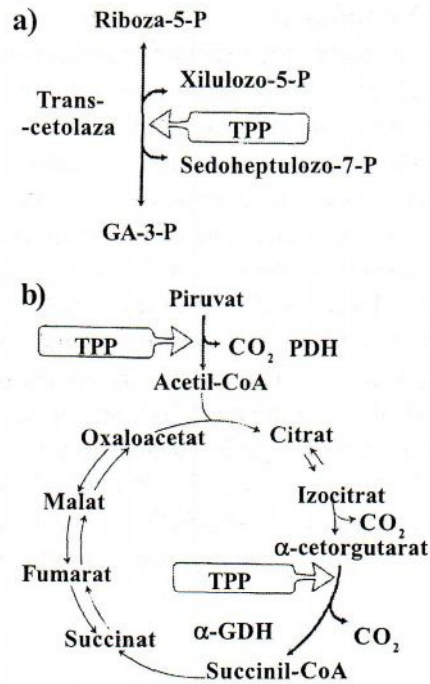


Figura 7.19. Reacțiile cu participarea TPP drept coenzimă: a) - transcetolaza și b) -piruvat- și α -cetorgutarat dehidrogenaza

Cel mai eficient test de deficiență a tiaminei la om prezintă determinarea nivelului *transcetilazei* eritrocitare.

Vitamina B₂.

Este cunoscută și sub numele de *riboflavină* sau *lactoflavină*. Aceste denumiri sunt datorate, pe de o parte, structurii sale de flavină, iar pe de altă parte faptului că a fost izolată din lapte.

Riboflavina este o substanță solidă, cristalizată, de culoare galbenă, puțin solubilă în apă. La acțiunea razelor violete sau ultraviolete prezintă o fluorescență galben-verzuie, pe care însă o pierde în soluții puternic acide sau puternic bazice. Această proprietate servește drept bază la dozarea riboflavinei în diverse medii biologice.

Prin iradierea cu raze ultraviolete în soluție alcalină, riboflavina formează *lumiflavina*, iar dacă această iradiere are loc în mediu acid, se formează *lumicromul* caracterizat printr-o intensă fluorescență albastră.

Răspândirea și sursele. Cantități însemnate de B₂ se conțin în ficat, drojdia de bere, boabele de grâu, precum și în legumele cu frunze verzi cum ar fi varza, spanacul etc. În mare măsură, la asigurarea necesarului de riboflavină în dieta umană constituie laptele, ouăle și carnea. Comercial, este obținută din culturile de mucegai, care produc vitamina, cu un randament mare.

Rolul biochimic. Riboflavina este sintetizată de plantele verzi, bacterii și ciuperci, dar nu și de animale. Cercetările au demonstrat că toți atomii de carbon și azot ai guaninei, cu excepția C₈ al nucleului purinic, sunt folosiți pentru sinteza riboflavinei.

Vitamina B₂, produsă din aport alimentar este absorbită ușor la nivelul intestinului subțire, iar sângele o distribuie în tot organismul, cantități mici fiind depozitate în ficat și rinichi.

Prin reacția cu ATP riboflavina formează în organism două substanțe deosebit de importante: *flavinmononucleotid* (FMN) și *flavinadenindinucleotid* (FAD) (fig.7.20).

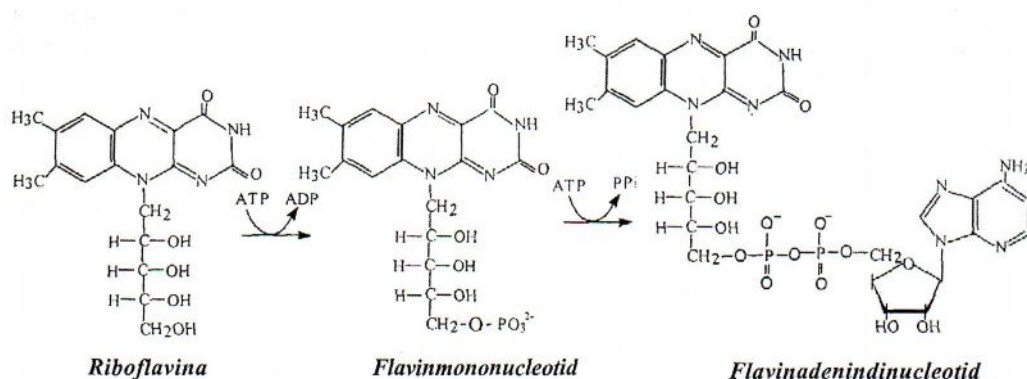


Figura 7.20 Structura și biosinteza FMN și FAD

FAD se sintetizează din riboflavină și două molecule de ATP. În prima etapă se formează *riboflavin-5-fosfatul* (FMN), care prin reacție cu o a doua moleculă de ATP generează FAD.



Necesarul zilnic și carența de vitamină B₂. Pentru un adult sănătos necesarul zilnic de riboflavină este de 1,2-1,7 mg. Crește în perioada sarcinii și a alăptării.

Riboflavina nu este cunoscută ca factor etiologic primordial în nici una din maladiile umane grave, deși pacienții cu pelagră, beri-beri și altele suferă de o insuficiență de B₂. Deficiențele de vitamină se caracterizează printr-o colorație violetă a limbii, fisuri ale colțului gurii și buzelor, oboseală oculară, dilatarea pupilei și sensibilitatea ochiului la lumină, modificări de vascularizație la nivelul corneii, tremurături, tulburări digestive etc. Toate aceste manifestări apar însă și în alte deficiențe, cum ar fi cele provocate de lipsa de niacină și fier, de aceea este greu de precizat care din aceste tulburări sunt cauzate de carența de riboflavină și când deficiențele de riboflavină apar la subiecții normali.

Carența riboflavinei în eritrocite este cel mai sensibil indiciu al carenței acestuia în organismul uman; normal, sângele conține aproximativ 20 μg/dL riboflavină.

Vitamină B₅, vitamina PP.

Ca vitamină, acidul nicotinic este cunoscut sub numele de *niacină*; denumirea de PP derivă de la pelagra-preventiv, adică factor de prevenire a pelagrei. Aceeași acțiune antipelagrosă o are și *nicotinamida*.

Niacina este o substanță solidă, cristalină, incoloră, solubilă în apă și soluții alcaline. Nicotinamida sau niacinamida este o substanță solidă, cristalină, incoloră, solubilă în apă.

Răspândirea și sursele de niacină. Este prezentă în cantități considerabile în produsele de carne, mai ales în ficat, în drojdia de bere, făină integrală și în unele legume ca fasolea, soia, mazărea, cartofii etc.

Rolul biochimic. Biosinteza niacinei are loc aproape în toate organismele, de la plante pînă la oameni. Reacția de transformare a triptofanului în nucleotidul acidului nicotinic este caracteristica organismelor animale. Plantele verzi și numeroasele microorganisme prezintă o altă alternativă de sinteză, despre care se știe doar că folosesc ca substanță de pornire aspartatul și un derivat al triozelor.

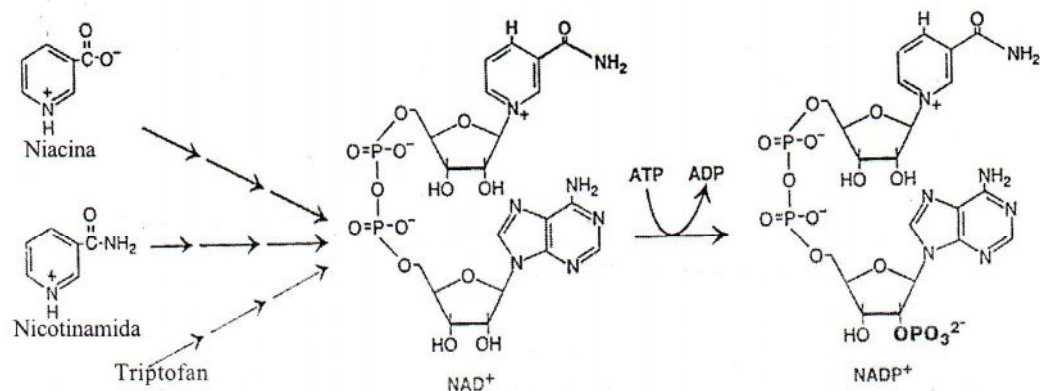


Figura 7.21. Structura și biosinteza NAD⁺ și NADP⁺

Vitamina PP alimentară - este absorbită la nivelul intestinului subțire și depozitată pentru scurt timp în ficat. De aici, se răspândește în tot organismul, participând la procesele de oxido-reducere sub forma celor două coenzime: NAD^+ și NADP^+ (fig.7.21).

Necesarul zilnic și carența. Hipervitainoza. Necesarul zilnic este de 13-19 mg, fiind mai crescut la bărbați decât la femei, iar la copii – în perioada de creștere. Nevoile de vitamină sunt mai mari în perioada de sarcină, de alăptare și în efort fizic crescut. Deoarece sinteza vitaminei PP se datorează triptofanului, necesarul de niacină al omului și animalelor poate fi completat în baza acestui aminoacid. Într-o alimentație echilibrată de carne care conține triptofan, carența de vitamină este mai rar întâlnită, pe când într-o alimentație bogată în făină de porumb care este foarte săracă în triptofan, apar deficiențe de niacină, cauzând *pelagra*.

Pelagra reflectă, probabil, nu numai deficiențe de niacină, dar și ale altor componente din complexul B, precum și deficiența de proteine în dietă. Boala se caracterizează prin dermatite ale zonelor expuse la soare, stomatite, limba plină de răni, digestie dificilă și diaree. În cazuri severe, întregul tract intestinal poate prezenta hemoragii; sunt frecvente dereglările sistemului nervos central, ajungându-se la demență. Boala este cunoscută sub numele de «boala celor trei D-uri» (Dermatită, Diaree, Demență).

Excesul de NAD^+ este îndepărtat prin ruperea legăturii glicozidice de la nucleul piridinic, sub acțiunea unei enzime numite NAD^+ -glicohidrolază, generându-se nicotinamida și ADP-riboza. În continuare, nicotinamida este hidrolizată de o nicotinamidază, formându-se acidul nicotinic reutilizat la sinteza NAD^+ -ului. Cantități mari de nicotinamidă se formează la creșterile concentrației NAD^+ -ului hepatic. În aceste situații, revenirea la normal este realizată cu ajutorul tranchilizanților de tipul rezerpinei sau promazinei, sau prin hipofizectomie; mecanismele prin care intervine ultimul proces sunt necunoscute.

În ficat, nicotinamida suferă o reacție ireversibilă de metilare, cu formarea de *N-metilnicotinamidă*, principalul produs de catabolizare a niacinei, prezent în urină. Acest produs a fost folosit pentru diagnosticarea carenței de nicotinamidă. N-metilnicotinamida este oxidată de o aldehidoxidază în ficatul numeroaselor mamifere, precum și al omului, cu formarea 6-piridonei corespunzătoare, care apoi este eliminată prin urină.

Vitamina B₆

Se mai numește *piridoxină* sau *adermină*. Denumirea de piridoxină se datorează structurii sale (conține un alcool cu nucleu piridinic), iar cea de «adermină» este legată de capacitatea sa de a vindeca o dermatită specifică dezvoltată la șobolanii tineri hrăniți cu alimente lipsite de vitamine.

Vitamina B₆ face parte din complexul B. *Piridoxalul, piridoxol și piridoxamina* – toate au aceleași efecte asupra organismului și alcătuiesc împreună vitamina B₆.

Piridoxina este o substanță solidă, cristalină, incoloră, solubilă în apă și în unii solvenți organici; clorhidratul piridoxalului se prezintă sub forma unor cristale rombice solubile în apă și mai puțin solubile în alcool, în timp ce clorhidratul piridoxaminei cristalizează în plăcuțe higroscopice ușor solubile în apă și greu solubile în alcool.

Surse de vitamina B₆ sunt boabele cerealelor, gălbenușul de ou, drojdia de bere, legumele și carnea (mai ales ficatul și rinichii).

Rolul biochimic. Vitamina B₆ este absorbită ușor la nivelul intestinului și trece în sânge, care o duce în tot organismul; cantități mici de vitamină sunt depozitate în mușchii scheletali.

În citoplasma majorității celulelor, dar mai ales a celulelor hepatice, componentele vitaminei B₆ sunt fosforilate sub acțiunea unei kinaze specifice, grație ATP-ului, formându-se esterii fosforici corespunzători. Dintre aceștia, piridoxalfosfatul și piridoxaminfosfatul au rol de coenzime, participând la numeroase reacții din organism (fig.7.22).

Omul și șobolanul își completează necesarul de vitamină B₆ pe seama piridoxinei sintetizate de flora microbiană intestinală, sinteză stimulată de alimentația bogată în amidon și dextrine și inhibată de glucoză. După absorbția la nivelul intestinului, piridoxina este oxidată la piridoxal și fosforilată la PLP, sub acțiunea piridoxalkinazei. În afecțiuni renale, piridoxalkinaza este inhibată. Deși aportul de vitamină B₆ este corespunzător, se poate ajunge la o carență de PLP.

În organism, vitamina B₆ și esterii săi participă la numeroase procese de importanță excepțională. Amintim degradarea glicogenului, sinteza hemului, formarea anticorpilor, sinteza acizilor nucleici, procesele de transaminare, menținerea echilibrului ionic Na⁺/K⁺, funcționarea normală a sistemului nervos și muscular, sinteza histaminei, serotoninei, vitaminei PP din triptofan etc.

Necesarul zilnic și carența de vitamină B₆. Se estimează că necesarul zilnic de vitamină normal este de 1,4-2,0 mg pentru un adult. La dietă bogată în proteine, precum și cu vârsta (în anumite stări fiziologice, afecțiuni hepatice și cardiace, în expuneri la radiație) cerințele cresc.

Deși o avitaminoză pură este rar întâlnită la om, insuficiența vitaminei B₆ e determinată de apariția unor simptome caracteristice: stare de nervozitate, dureri la nivelul membrelor, reținerea apei în organism, tulburări de mers, dureri abdominale, dermatite, căderea părului, tulburări de vedere, artrite, anemie, afecțiuni cardiace etc.

Într-o alimentație cu deficit de vitamină B₆, dezoxipiridoxina determină leziuni cutanate, mai ales în jurul nasului, ochilor și gurii, precum și alterări ale limbii.

La sugarii hrăniți cu lapte sau alimente fierte timp îndelungat la temperaturi ridicate, se constată convulsii epileptiforme și hiperexcitabilitate, atribuite în special deficitului de

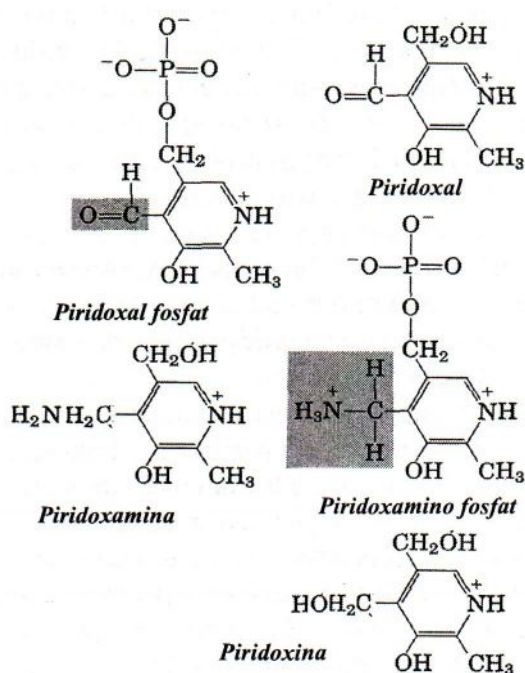


Figura 7.22. Structura vit. B₆ și a formelor sale active

glutamat decarboxilază și, implicit, de acid γ -aminobutiric. Deoarece PLP participă la biosinteza hemului, se presupune că o carență de PLP ar determina o anemie trecătoare, care ar diminua administrarea de vitamină.

Simptome ale carenței de vitamină B₆ apar la administrarea *izoniazidului*, un medicament folosit în tratamentul tuberculozei. Se pare că izoniazidul formează cu piridoxalul și esterul său fosforic o hidrazonă care se elimină prin urină, făcându-le astfel indisponibile pentru reacțiile enzimatiche.

La șobolani, carența de vitamină se manifestă prin încetinirea creșterii și apariția unei dermatite caracteristice denumită acrodinie, caracterizată prin inflamația și descuamarea pielii extremităților. La tineretul porcine, câini și șobolani duce la o creștere a conținutului de fier în plasmă și hemosideroză. Șobolani cu deficit de vitamină sunt sensibili la zgomot și manifestă accese epileptice.

Excesul de vitamină B₆ este rar întâlnit. Când se produce scade absorbția intestinală a vitaminei. De asemenea, supradozarea piridoxinei inhibă fosfokinazele implicate la transformarea tiaminei în TPP.

Acidul pantotenic (B₃).

Compus larg răspândit în majoritatea țesuturilor vegetale și animale, fiind vitamină pentru om și animale și factor de creștere pentru microorganisme.

Din punct de vedere structural, acidul pantotenic este format din acid *pantoic* și β -alanină, unite prin legătură peptidică (fig. 7.23).

Este un ulei galben, vâscos, solubil în apă și acid acetic, puțin solubil în alcool, benzen, cloroform. Este stabil la pH ușor acid și neutru, dar instabil la încălzire. Sarea sa, *pantotenatul de calciu*, este o substanță solidă, cristalină, solubilă în apă, glicerină și acid acetic, greu solubilă în alcool și insolubilă în cloroform, eter, benzen.

Sursele. Este prezent în alimentele care conțin celelalte componente ale complexului B; deosebit de bogate sunt drojdia de bere, ficatul și ouăle. Carnea și laptele sunt surse importante, pe de o parte, datorită conținutului de vitamină, iar pe de altă parte, datorită cantității consumate. Majoritatea legumelor și fructelor sunt surse sărace de acid pantotenic.

Rolul biochimic. Acidul pantotenic alimentar este absorbit ușor la nivelul intestinului și dus de către sânge la toate organele, unde este fosforilat în baza ATP-ului. Apoi, printr-o serie de reacții succesive, se obține *coenzima A*.

Rolul coenzimei A este multiplu, participând în procesele de biosinteză și degradare. În toate aceste procese, ea participă prin gruparea -SH a tioetilaminei, care este capabilă să formeze legături macroergice, tioesterice. Coenzima A degradează în *acid pantotenic*

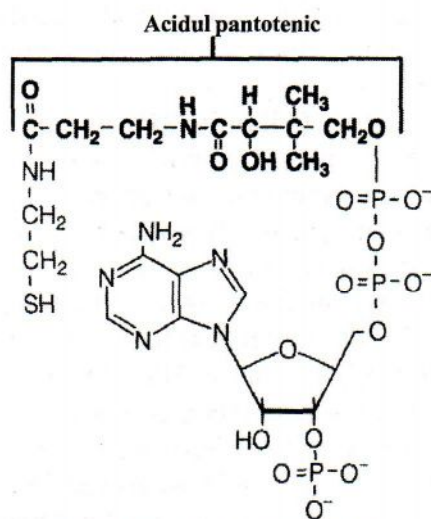


Figura 7.23. Structura coenzimei A

și cisteamină, ultima transformându-se în hipotaurină. Unele microorganisme (*E.coli*) au capacitatea de a realiza integral biosinteza acidului pantotenic. Omul și animalele superioare nu pot sintetiza acidul pantoteinic, prin urmare, sunt incapabile să realizeze sinteza coenzimei A. Acidul pantotenic produs de aportul alimentar va servi ca sursă pentru sinteza coenzimei A.

În creier, lipsește kinaza specifică care catalizează transformarea pantotenatului în 4-fosfopantotenat. Ca urmare, în acest organ concentrația pantotenatului rămâne constantă, iar sinteza coenzimei A nu are loc.

Necesarul zilnic și hipervitainoza. Potrivit unor autori, necesarul zilnic de acid pantotenic este de 5-10 mg, conform altora – de 10-15 mg sau chiar de 30-50 mg. Necesarul de acid pantotenic crește mult în stres. Deficiența de acid pantotenic la om nu a fost evidențiată, dar s-a constatat că prezența acidului pantotenic în alimente este esențială pentru toate speciile investigate.

La șobolani, deficiența de acid pantotenic se caracterizează prin încetinirea creșterii, slăbirea funcției de reproducere, colorarea în gri a părului șobolanilor albi etc.

În anumite stări patologice la om, carența de acid pantotenic se caracterizează prin vărsături, dureri abdominale, crampe musculare, infecții ale căilor respiratorii superioare, sensibilitatea organismului la infecții, în general etc. De asemenea, pot apărea modificări cutanate și scăderea funcției suprarenale, ceea ce induce hipoglicemie, reducerea capacității fizice, afecțiuni ale sistemului nervos etc. Unele concluzii indică o strânsă dependență între scăderea concentrației acidului pantotenic și predispoziția la artrite reumatice.

Biotina (Vitamina H).

Este vitamină pentru om și animale și factor de creștere pentru drojdie, ciuperci și bacterii. Structura sa include un ciclu imidazolic condensat cu unul tiofenic, la acesta din urmă fiind atașat radicalul acidului valerianic.

Prezintă o substanță cristalină, incoloră, solubilă în apă. În mediu acid sau bazic se descompune, dar este stabilă la încălzire.

Sursele. Biotina este foarte răspândită în hrană. Ficatul rumegătoarelor și drojdia sunt cele mai bogate surse. Arahidele, ciocolata, gălbenușul de ou, laptele, tomatele etc. sunt de asemenea surse bogate de biotină.

În condiții normale, biotina este furnizată mamiferelor în cantități suficiente prin sinteza de către flora microbiană intestinală. Așa se explică faptul că eliminarea de biotină prin urină și fecale depășește aportul alimentar.

Rolul biochimic. Sinteza biotinei a fost studiată în baza unei varietăți de mușcăiuri și bacterii. Reacțiile ce par a explica cel mai bine sinteza biotinei la *E.coli* și la alte organisme pornesc de la acidul pimelic activat, format pe seama acidului oleic. Originea atomului de sulf nu e cunoscută. Întregul șir de reacții este suprimat de prezența biotinel-5-adenilatului. Biotina aportată alimentar este absorbită ușor la nivelul intestinului subțire. În organism, îndeplinește roluri foarte importante, participând la metabolismul lipidic, glucidic, precum și la alte reacții în care are rol de fixare a CO₂ pe diferiți intermediari.

În enzimele ce conțin biotină, aceasta este legată covalent, sub forma unei legături amidice, la gruparea ε-amino a unui rest de lizină din apoenzimă, ceea ce implică activarea

biotinei în prezența ATP, urmată de cuplarea cu proteina pentru a forma holoenzima (fig.7.24).

Prin proteoliza enzimelor ce conțin biotină, se eliberează ϵ -biotinil-lizina sau biocitina. În ficat și sânge s-a evidențiat o enzimă numită biocitinază, care eliberează biotina și lizina. La mamifere catena laterală a biotinei suferă o β -oxidare obișnuită, generând doi moli de acetyl-CoA.

Necesarul zilnic și carența de biotină. În baza rezultatelor obținute prin studiul șobolanilor, se estimează că cerințele umane de biotină ar fi 10 $\mu\text{g}/\text{zi}$. În alte literaturi se dau valori mult mai mari (150-300 $\mu\text{g}/\text{zi}$), deși nu există cerințe reale de biotină. Aceasta se explică prin faptul că în condiții normale biotina este sintetizată suficient de bacteriile intestinale.

În albușul de ou crud există o proteină numită *avidină* care are capacitatea de a forma o combinație stabilă, ireversibilă cu biotina. Ca urmare biotina devine inefficientă pentru organism și pot apărea simptomele carenței. Prin încălzire, avidina se inactivează, iar efectele asupra biotinei dispar.

Carența de biotină la șobolani se manifestă prin dermatite, paralizii, căderea părului în jurul ochilor etc. La om, carența de biotină se manifestă prin dermatite, oboseală, dureri musculare, insomnii, depresii nervoase. Administrarea unor cantități mici de biotină înlătură în scurt timp efectele carenței.

Acidul folic.

Molecula acidului folic conține *acid glutamic*, *acid p-aminobenzoic* și *pteridină*. Denumirea sa se explică prin faptul că această substanță se găsește în cantități mari în frunzele de spanac și are un caracter acid. Acidul folic produs de *E.coli* și cel prezent în țesuturile numeroaselor mamifere conține preponderent 5 resturi de acid glutamic unite prin legături γ -glutamil. Se mai cunosc însă și alți acizi folici: pteroil-triglutamic (cu trei resturi de acid glutamic) și pteroil-heptaglutamic (cu 7 resturi de acid glutamic).

Acidul folic (pteroil-monoglutamic) este o substanță cristalină, de culoare galbenă, puțin solubilă în apă, solubilă în soluții alcoolice diluate.

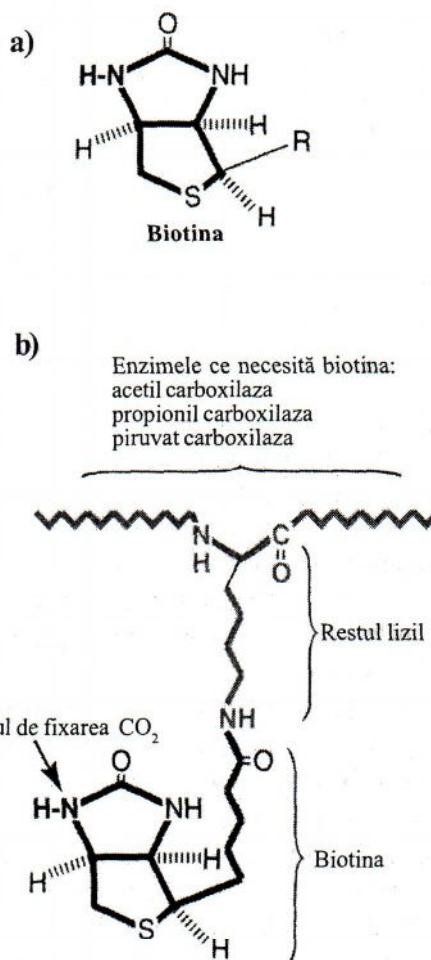
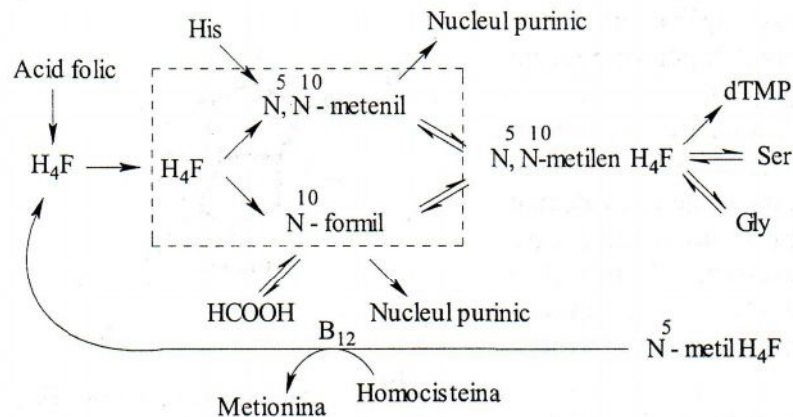


Figura 7.24. Fixarea biotinei în enzime.
 a)-structura biotinei, b)- fixarea biotinei în enzime



Sursele. Este larg răspândit în floră și faună. Surse bogate de acid folic sunt: drojdia, ficatul, rinichii, peștele și plantele cu frunze verzi.

Rolul biochimic. Privind biosinteza acidului folic, s-a constatat că pteridina se obține pe seama GTP-ului, iar gruparea amino a acidului p-aminobenzoic provine din Gln.

Biosinteza are loc la unele microorganisme, inclusiv din flora intestinală și, în cantități mult mai reduse, din țesuturile unor animale. Transformarea acidului folic în compuși activi, ca și la coenzime, are loc în organismul omului și al animalelor și necesită prezența acidului ascorbic.

Acizii pteroil-poliglutamici datorati aportului alimentar sunt hidrolizați în intestin, sub acțiunea unor enzime specifice numite folilpoliglutamat hidrolaze, până la acid folic. Urmează absorbția care este un proces complex: o parte a acidului folic se absoarbe ca atare în circulație, dar cea mai mare parte este hidrogenat, în celulele peretelui intestinal, la acid tetrahydrofolic, urmat de o metilare la N⁵, formându-se N⁵-CH₃-FH₄. Sîngele îl duce la ficat, de unde este repartizat la țesuturi prin circulația sistemică. În plasmă, CH₃-FH₄ circulă legat de o proteină specifică. Nivelul plasmatic al foliaților scade în carența de acid folic, anemie pernicioasă, ciroză hepatică, leucemii.

Acizii tetrahydrofolici, în special N⁵-formil-FH₄, reprezintă coenzimele unor sisteme implicate în procese deosebit de importante pentru organism ca: biosinteza bazelor purinice, a timinei, conversia glicinei la serină, homocisteinei la metionină, transformarea colaminei în cholină, biosinteza proteinelor etc. În aceste procese acizii tetrahydrofolici participă la transferul unor grupări C₁-active ca: metil, hidroximetil, formil, formimino de la un compus la altul. Rolul metabolic al acidului folic (și al vitaminei B₁₂) în metabolismul fragmentelor poate fi redat în felul următor: Unitățile C₁-active transportate de tetrahydrofolat sunt interconvertibile. În acest proces intervin serina, formiatul, ATP, NADH, H⁺, NADP etc. (fig. 7.25)

Necesarul zilnic și carența de acid folic. Cerințele normale de acid folic în dietă sunt de 50 μg/zi, dar din cauza slabei absorbții, doza zilnică recomandată este de aproximativ 400 μg/zi. O creștere a cantității până la 600-800 μg/zi este recomandată în graviditate, alăptare, stări de stres și anumite stări patologice.

Acidul folic reprezintă un factor de creștere pentru numeroase organisme, participînd la sinteza acizilor nucleici și, implicit, la diviziunea celulară.

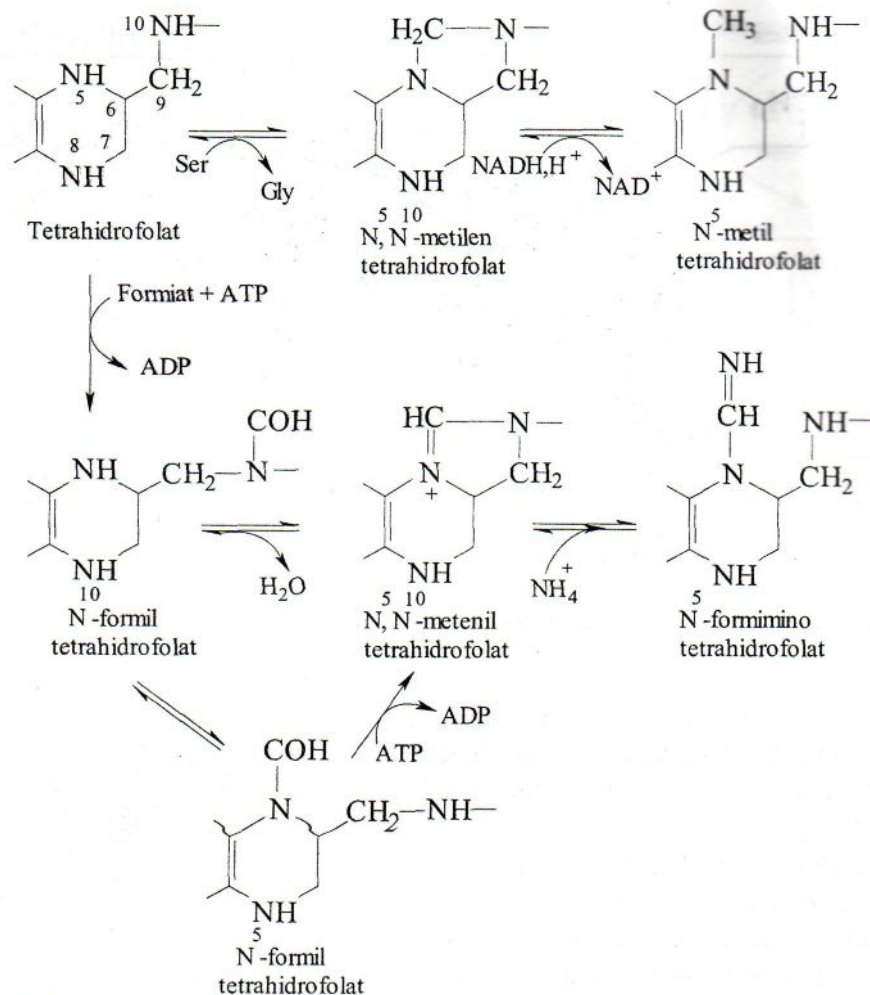


Figura 7.25. Interconversia grupelor monocarbonice

Deci, carența acidului folic este caracterizată prin întreruperea creșterii, leucopenie, anemie, pierdere în greutate etc. Deficiența la animale nu apare numai în cazul unei diete lipsite de acid folic; la șobolani, spre exemplu, carența de acid folic poate apărea mai degrabă prin introducerea de *sulfonamide* în dietă, probabil ca rezultat al inhibării sintezei acidului folic în flora microbiană intestinală.

Utilizarea acidului folic în anemiile umane a condus la creșterea numărului de globule roșii și sinteza hemoglobinei. Un rol important pentru reținerea folaților în organism o are vitamina B₁₂, de aceea, carența acesteia determină un deficit secundar de acid folic. Vitamina B₁₂ condiționează formarea formil-FH₄.

Vitamina B₁₂.

Numită și *cobalamină* este vitamină pentru om și animale, precum și factor de creștere pentru microorganisme. Structura vitaminei este complexă (fig.7.26).

Ciano-cobalamina, forma cea mai stabilă a vitaminei B₁₂, este o substanță solidă, cristalizată sub forma unor ace de culoare roșie-închisă, solubilă în apă, stabilă la temperaturi ridicate.

2. Unele izomeraze sau mutaze conțin coenzima B₁₂ (fig.7.28).

Caracteristica comună a acestor reacții este transferul unui atom de hidrogen de la carbonul C₁ la carbonul C₂. Acest transfer este însoțit de transferul invers, de la C₂ la C₁ a unei alte grupări ca: hidroxil, amino, alchil, carboxil etc., conform reacției:



Necesarul zilnic și deficiența vitaminei B₁₂.

Plantele și animalele nu pot sintetiza vitamina B₁₂, numai câteva microorganisme au această capacitate. Necesarul zilnic de vitamină B₁₂ este de 3 μg pentru adulți și copii mici și de 1 μg pentru copiii mai mari. Crește în stări fiziologice, ajungând pînă la 4 μg/zi.

Această vitamină reprezintă una din cele mai active substanțe: administrarea de numai 1 μg de vitamină B₁₂ unui bolnav de anemie pernicioasă conduce la activarea puternică și imediată a hematopoiezei.

Vitamina B₁₂ este considerată factorul antipernicios, deoarece carența ei cauzează *anemia pernicioasă* denumită și *boala Biermer*. Această maladie este o anemie macrocitară, hiperchromă, însoțită de tulburări nervoase, cu scăderea reacțiilor reflexe, tulburări de vorbire, mers, digestive. Anemia pernicioasă se datorează incapacității măduvei de a produce globule roșii normale. În aceste cazuri, globulele sunt primitive și au viață scurtă. Pentru producerea globulelor roșii normale e nevoie de un factor antipernicios care se formează

în urma interacțiunii dintre un factor extrinsec cum este vitamina B₁₂ din alimente și un factor intrinsec produs de mucoasa gastrică. Drept factor intrinsec servește o *glicoproteină* cu specificitate absolută, aflată în mod normal în sucii gastric. La unii bolnavi de anemie pernicioasă, mucoasa gastrică nu produce factorul intrinsec. Acest fenomen poate fi suplimentat prin aport alimentar de ficat.

Menționăm faptul că există patru tulburări metabolice ereditare caracterizate prin incapacitatea organismului de a folosi vitamina B₁₂ cu rol de coenzimă. În două din aceste maladii este afectată numai sinteza dezoxiadenozil cobalaminei, iar în celelalte două s-a pus în evidență incapacitatea de formare a dezoxiadenozil cobalaminei, fie a metilcobalaminei.

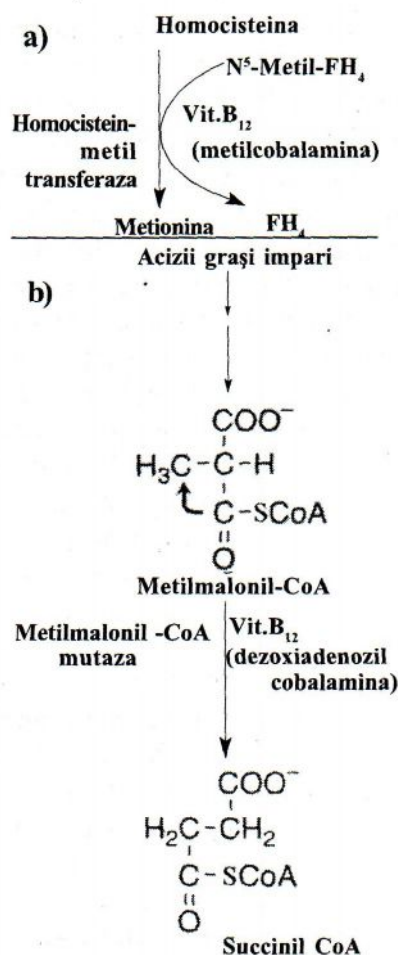
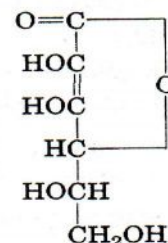


Figura 7.28. Reacții reglate cu participarea vit. B₁₂ drept cofactor

Vitamina C (acidul ascorbic).

Acidul ascorbic a fost izolat în stare cristalină din suc de lămâie de către biochimistii americani C. King și N. Waugh în 1932. Denumirea provine de la faptul că este o substanță cu caracter acid și vindecă boala numită scorbut. Această boală provocată de carența vitaminei C se întâlnește la om, precum și la unele maimuțe, cobai, lilioci, deoarece acestor organisme nu le este caracteristică capacitatea de a sintetiza acidul ascorbic.



Acidul ascorbic este o substanță cristalină, ușor solubilă în apă, cu caracter acid. Dintre vitaminele hidrosolubile, vitamina C este cea mai puțin stabilă. Ea este sensibilă mai ales la încălzire, fiind însă stabilă la temperaturi scăzute, chiar la cele de înghețare a produselor care o conțin.

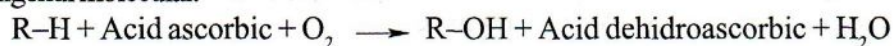
Răspîndirea și sursele. Scorbutul se datorează lipsei de legume și fructe proaspete din hrană, care sunt surse bogate de vitamină C, mai ales cele cu frunze verzi ca: tomate, spanac, varză, ardei, cartofi noi. Concentrații mari de vitamină sunt în citrice, pepene galben, măciș și, în cantități mici, în lapte și carne, mai ales în urma prelucrării termice.

Rolul biochimic. Vitamina C se absoarbe rapid la nivelul intestinului. Diferiți factori au însă capacitatea de a scădea sau chiar de a împiedica absorbția vitaminei C. Printre aceștia sunt: antibioticele, cortizonul, aspirina, medicamentele calmante, fumul, în special cel de țigară, stresul și temperaturile ridicate.

Acidul ascorbic eliberat în lumenul intestinal sub formă de acid dehidroascorbic suferă o reducere în peretele intestinal, fiind absorbit în circulație sub formă de acid ascorbic. Organismul reține din aportul alimentar numai cantitatea strict necesară, restul fiind eliminată prin urină.

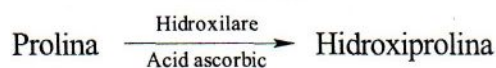
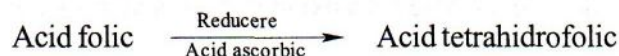
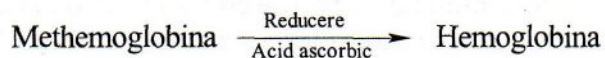
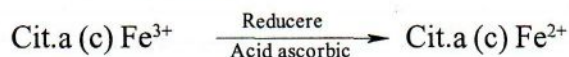
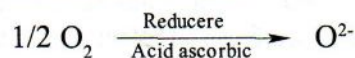
Eliminarea de oxalat urinar, ca și formarea oxalatului de calciu insolubil, poate fi atribuită în parte acidului ascorbic, deoarece în organism o cantitate din acesta se transformă în acid oxalic.

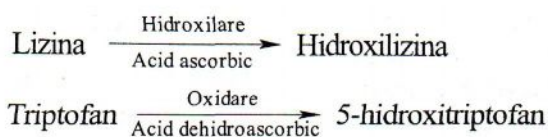
Majoritatea reacțiilor în care participă acidul ascorbic sunt hidroxilările la care participă oxigenul molecular.



Dar acidul ascorbic intervine în numeroase procese – prin reacții de reducere, iar acidul dehidroascorbic – prin reacții de oxidare.

Iată câteva exemple:





O importanță deosebită la formarea hidroxiprolinei și hidroxilizinei (aminoacizi specifici colagenului) o are acidul ascorbic. Dacă acest proces nu are loc, se obține un colagen sărac în cei doi aminoacizi, imatur, solubil, cu consecințe ce rezultă de aici.

Pe lângă reacțiile menționate, acidul ascorbic intervine și în alte reacții de oxido-reducere în care funcționează cuplat cu glutathionul sau coenzimele nicotinamidice și flavinice. Acidul ascorbic are un rol important la degradarea oxidativă a tirozinei, precum și la formarea hormonului medulosuprarenal-adrenalina. În ambele procese, vitamina C are rol de activator al anumitelor enzime.

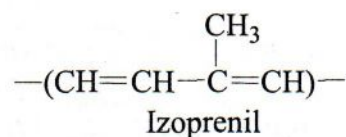
Necesarul zilnic și carența. Necesarul zilnic de vitamină C al omului sănătos este de 1 mg acid ascorbic/kg/corp, care variază la efortul fizic, starea de sănătate și stările fiziologice speciale ale organismului. În cazul unor boli cum ar fi cele virale, printre care și gripa, perioadele de stres, tulburările cardiovasculare, aportul de vitamină C trebuie majorat considerabil.

Excesul de vitamină poate duce la efecte toxice ca: erupții pe diverse regiuni cutanate, usturime la urinare, formarea calculilor de oxalat de calciu, iar la nivelul tubului digestiv poate determina încetinirea absorbției altor vitamine, în special, a vitaminei B₁₂.

Carența de vitamină C are numeroase manifestări semnificative. Scorbutul la adulți se manifestă prin răni, pierderea dinților, scăderea integrității capilare cu hemoragii subcutanate și edeme, dureri articulare, anorexie și anemie. La copii, scorbutul duce la dureri, umflarea articulațiilor, dificultăți în mișcare, hemoragii, dezvoltarea insuficientă a dinților, încetarea dezvoltării scheletului și apariția de boli osoase caracteristice, cicatrizarea încetinită a rănilor și anemie. La fel, carența de vitamină C poate avea loc în organismul fumătorilor, indiferent de faptul că aportul alimentar este suficient. Cauza acestui fenomen este, pe de o parte, fumul de țigară care împiedică absorbția vitaminei C, iar, pe de altă parte, *nicotina* care scade considerabil concentrația vitaminei C în sânge.

VITAMINELE LIPOSOLUBILE

Această grupă de vitamine se formează în sistemele biologice prin adăugarea izoprenei-2 (metilbutadiena), ce joacă rolul unui bloc de construcție în sinteza diferitelor substanțe lipo- și cauciuco-asemănătoare de natură vegetală.



Nu sunt determinate funcțiile biochimice ale tuturor vitaminelor (A,D,E,K,F). Una din proprietățile de bază constă însă în capacitatea lor de a se depune în cantități însemnate ca rezervă în organism, iar carența lor în rația alimentară poate să nu se manifeste timp îndelungat.

Vitamina A (retinol, vitamina antixeroftalmică).

Rolul vitaminei A ca factor esențial al nutriției a fost elucidat de E. McCollum (1915), mai târziu savantul a izolat retinolul din extractele lipidice ale ficatului de pește. Există două forme de vitamina A: A₁ (retinolul) depistat în ficatul peștilor maritimi și A₂ (are în plus o legătură dublă în inel) izolată din ficatul peștilor de râu. Ambele forme reprezintă polialcooli (20 atomi de C), compuși din ciclul ionic, 2 resturi de izopren și o grupă primară alcoolică (fig. 7.29).

Omul și unele specii de animale nu pot sintetiza vitamina A, dar pot transforma unii caroteni provitaminici în formă activă, astfel și necesitățile organismului sunt satisfăcute de acest aport de vitamine oferite de natură.

Substanțele de natură izoprenică denumite carotenoizi – provitamine, pot fi transformate în vitamina A, pe cale fermentativă, în organismul majorității animalelor.

Din β-caroten care, având o moleculă simetrică în condiții fiziologice, se formează două molecule de vitamina A, ceilalți caroteni (α și γ) produc o singură moleculă cu o eficiență de 2 ori mai redusă. Sistemul legăturilor duble ale carotenilor este oxidat ușor de către O₂, cu subminarea activității vitaminice. Oxidarea în produsele naturale este inhibată de prezența antioxidantilor (vit.E).

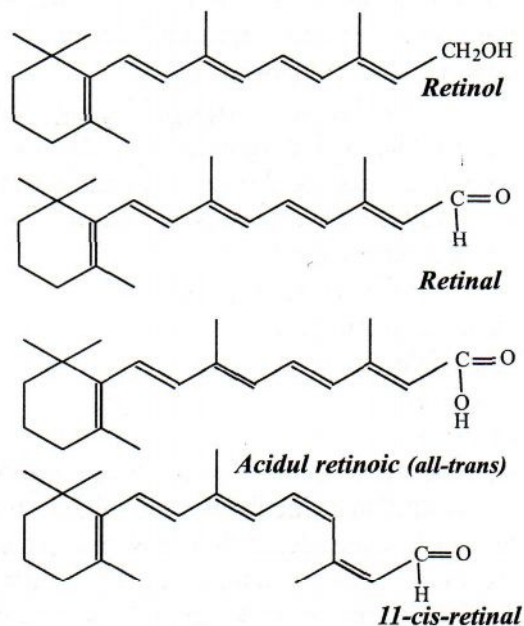
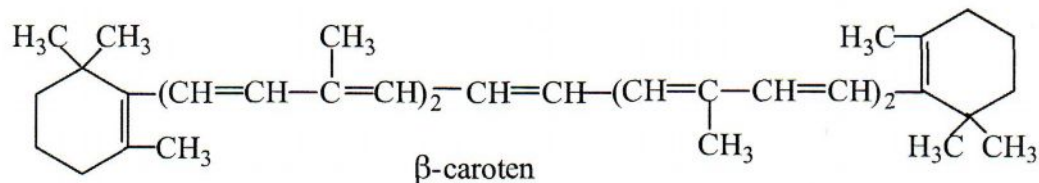


Figura 7.29. Structura retinoizilor



Locul preferențial de transformare a β -carotenului în retinol este mucoasa intestinului, însă enzima *carotenaza* e situată și în ficatul unor animale. Enzima e o dioxigenază ce conține Fe, inhibată de reagenții ce fixează fierul și interacționează cu grupele SH.

Absorbția carotenilor are loc prin mecanisme similare cu cele ale lipidelor, dar se produc destul de lent și incomplet, reprezentând doar 10% din aportul alimentar. Resorbția vit.A are loc la același nivel la care este în prealabil esterificată de acizi grași cu catenă lungă, apoi transferată în vase limfaticе, după care, asociată cu chilomicronii, pătrund în sânge. Retinolul este transportat în sângele omului de către o proteină specifică de legare a retinolului (RBP), fiind o α -globulină (fig.7.30).

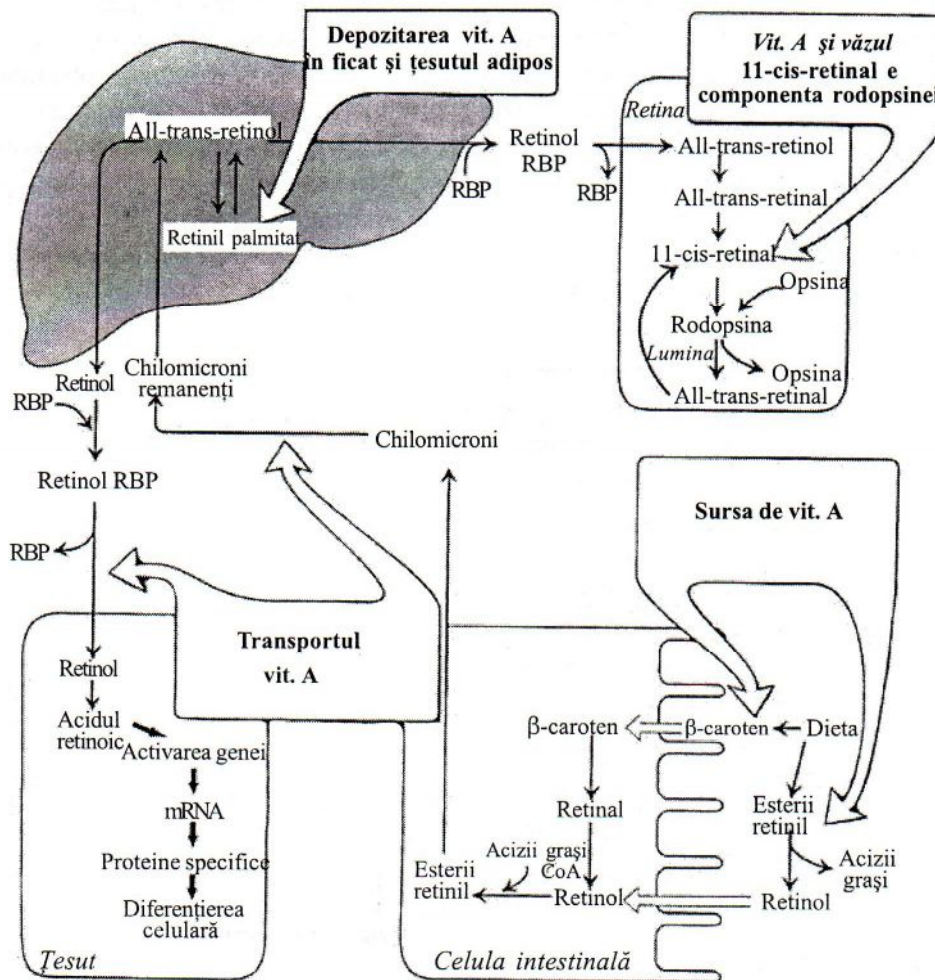


Figura 7.30. Absorbția, transportul și depozitarea vit.A și a derivaților ei. RBP – proteină fixatoare de retinol

Depozitarea în ficat se efectuează în formă de esteri ai retinolului, cu implicarea enzimei vitamin A esteraza. Activitatea acestei enzime e inhibată de NaF, compuși ai arseniului. Ficatul unor pești oceanici, al ursului polar conține foarte multă vitamină A.

Complexul proteină-retinol se fixează pe suprafața horioidală a celulelor pigmentate epiteliale ale retinei care, posibil, asigură cu retinol receptorii specifici.

Studiul fundamental biochimic și biofizic asupra funcției vitaminei A, elaborat de către George Wald de la Universitatea Harvard, a determinat complet rolul acesteia în procesele fotochimice ale vederii. Ciclul de modificări chimice ale pigmentului vizual, *rodopsina* în bastonașele retinei, ar putea fi următorul: celulele percep semnalele luminii de o intensitate mică, nu sunt sensibile la culori. Rolul componentului activ în acest proces îl joacă forma oxidată a retinolului – *retinalul*, aldehida vit. A, fixată de proteina *opsină*. Acest complex numit rodopsină este prezent și absolut identic în toți pigmentii vizuali, inclusiv în conuri; în bastonașe e aranjată în formă de stive în membranele intracelulare. 11-cis-retinolul (o singură legătură dublă în poziția 11 are conformație cis, celelalte sunt în trans) absoarbe lumina și, în urma unei modificări intramoleculare foarte complicate, dar rapide, este izomerizat complet în trans-retinal. Are loc o alterare marcantă a geometriei moleculei rodopsinei, modificări conformaționale. Rodopsina naturală are aproximativ 60% din structura sa în formă helicală și, sub influența luminii, aproximativ 1/5 din ea se pierde. La un moment anumit al transformărilor date se produce desfacerea complexului, cu eliberarea trans-retinalului de pe molecula opsină, deoarece aceasta nu poate lega decât izomerul 11-cis-retinal (fig.7.31).

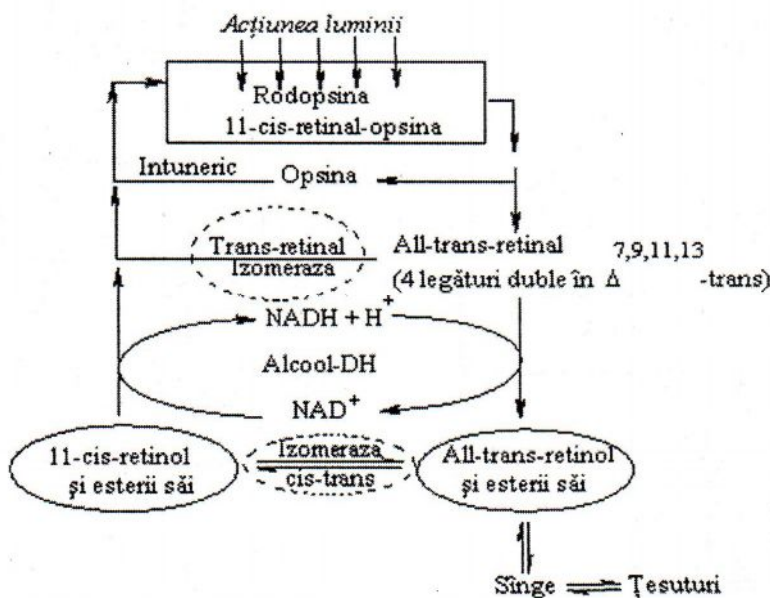


Figura 7.31. Modificările în ciclul rodopsinei

În procesul de transformare 11-cis- în all-trans-retinal se înlătură impedimentul steric impus de legătura 11-cis și, astfel, electronii suplimentari ai dublelor legături se pot deplasa în aceeași direcție în izomerul trans, la o anumită distanță. Aceste modificări servesc ca mecanism molecular declanșator, la care această cantitate de lumină generează un impuls în extremitățile nervului optic. În procesul fotosintezei se formează

mai multe produse intermediare, ce au diferită conformație și se deosebesc după proprietățile speciale (rodopsina, batorodopsina, lumirodopsina, metarodopsina I și II, op-sina). Cuanta de lumină provoacă o hiperpolarizare-impuls a membranei plasmatic pe segmentele externe. Cinetica acestui proces e dependentă de intensitatea luminii și de nivelul stabilității ei de fon. Lumina, printr-un mecanism, blochează coloanele de Na în membrana plasmatică. Semnalul se transmite prin intermediul mediatorilor defundabili. Experimentele ne conving că aceștia pot fi Ca^{++} și GMPc. Mecanismele de reglare a conținutului de GMPc în bastonașe au obținut progres. Lumina nu acționează asupra guanilatciclazei (GC), dar are un efect neobișnuit asupra FDE, amplificând activitatea aceștia de sute de ori.

Stimulația GC de către rodopsina fotoexcitată R^* e determinată de proteina reglatoare-*transducina* (T). La întuneric, transducina conține o moleculă de GDP fixată rigid de subunitatea α sub forma trimerului inactiv (α, β, γ). Rodopsina activată se leagă de T și determină schimbarea GDP la GTP (T-GTP), și rodopsina e aptă să se implice într-un nou tur de reacții conform schemei (fig.7.32).

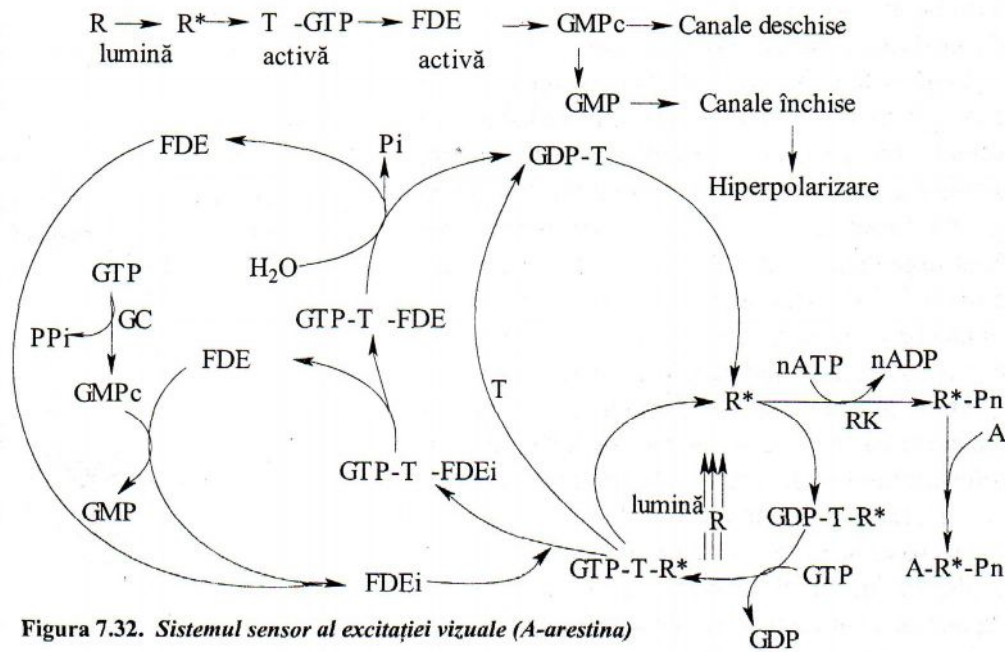


Figura 7.32. Sistemul sensor al excitației vizuale (A-arestina)

Forma activă a T interacționează cu FDE, care, la întuneric, este sub forma unui heterotrimer inactiv.

Mediatorul GMPc are un rol primordial în funcționarea canalelor de Na^+ - la majorarea concentrației de GMPc canalele se deschid și invers. Fotoliza unui molecule de R provoacă imediat hidroliza a 10^5 molecule de GMPc, prin activarea FDE.



Rodopsina este inactivată printr-o fosforilare efectuată de o *kinază specifică* (RK) urmată de legarea formei fosforilate de *arestină*, un inhibitor puternic ce împiedică legarea

rodopsinei de transducină. În absența luminii, nivelul GMPc se reface sub acțiunea *guanilatciclazei*.

Mecanismele de amplificare a semnalelor nu sunt elucidate complet, dar e cert că proprietățile membranei plasmatică se hiperderglează (hiperpolarizare) atunci când doar o singură moleculă dintr-un milion este excitată de un foton. La întuneric, au loc reacții fermentative reversibile de formare a pigmentului vizual. Acidul retinoic ce se formează la oxidarea retinolului ($\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{COOH}$) poate înlocui parțial retinolul din rația alimentară la șobolani. Stimulează creșterea oaselor, țesuturilor moi, formarea spermei, dar nu poate funcționa în procesul vederii, nu-i utilizat la dezvoltarea embrionului (fig.7.33). Surplusul de acid retinoic nu se depozitează în organism și este eliminat ca compuși glucoziduronicici, prin bilă.

Legăturile duble ale vitaminei presupun un rol deosebit în diferite reacții de oxido-reducere, de altfel sunt reglatori ai permeabilității membranare; manifestă efect antagonist cu tiroxina (extirparea glandei tiroide favorizează depozitarea vitaminei A în organism), cortizolul inhibă transformările carotenoizilor în vitamina A. Carența vitaminei A blochează căile de transformare a pregnenolonei, și în consecință se majorează cantitatea ei.

De menționat rolul vitaminei A la oxidarea acizilor grași, biosinteza gliceridelor, fosfolipidelor, colesterolului și, respectiv, a hormonilor steroizi. La insuficiența ei, apare hiperlipemia și hipercolesterolemia (la șobolani). Un conținut susținut de glucide din rația alimentară micșorează conținutul hepatic al vitaminei A. Referitor la metabolismul proteic, vitamina A favorizează asimilarea purinelor și sinteza acizilor nucleici, participând la regenerarea nucleelor, la biosinteza proteinelor în procesul dezvoltării și cicatrizării. Incontestabil că vit.A sau un metabolit al ei reduce sinteza keratinei prin inhibarea formării legăturilor disulfidice, conferind scleroproteidelor o rezistență specifică. Sumar acțiunea retinoizilor este redată în fig.7.34. Vitaminele A și E sunt sinergice. La om și animale se înregistrează o echivalență de nivel a vitaminelor A și C. Posibil că vitamina A are și alte funcții, dar metabolismul ei nu e cunoscut.

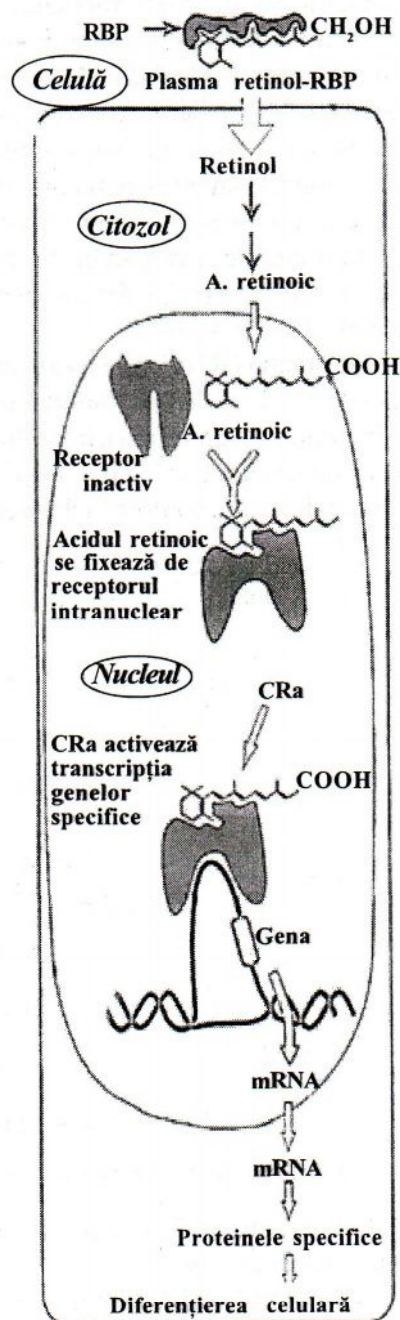


Figura 7.33 Mecanismul de acțiune al retinoizilor (RBP-proteina fixătoare de retinol)

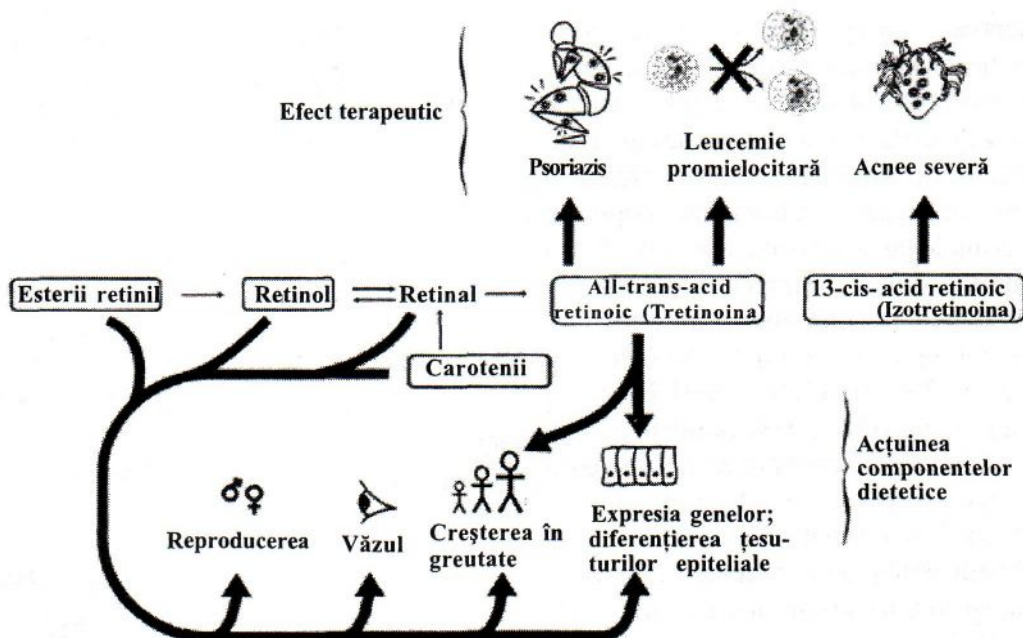


Figura 7.34. Efectul sumar al retinoizilor (preparate farmacologice sau componente dietetice)

Carența de vitamina A. Semnele precoce semnificative ale carenței de vitamina A se manifestă:

1) la nivelul ochilor, cu apariția gradată și progresivă a unor tulburări funcționale și morfologice. Se reduce gradul de adaptare de la lumină la întuneric (*nictalopia*), scade capacitatea vizuală și are loc îngustarea spectrului vizibil (*hemeralopia*);

2) se înregistrează stagnarea diviziunii celulare și atrofia celulelor deja formate din țesutul conjunctiv – se dereglează sinteza condroitin sulfatului, consecință a amplificării activității sulfataze în lizozomi. Deteriorarea amplasării și dereglarea activității osteoblaștilor și osteoclaștilor se manifestă prin stagnarea creșterii oaselor și a țesuturilor (nervos), ceea ce implică comprimarea creierului, măduvei osoase, majorarea tensiunii lichidului cefalorahidian;

3) se observă *metaplazia keratinizantă* a celulelor epiteliale, indiferent de originea lor, cu dereglări ale funcției glandelor exocrine (lacrimale – xerofthalmia, keratomalacia); din piele, tractul digestiv, respirator și urogenital. Acumularea celulelor keratinizate în canalele glandulare cauzează apariția chisturilor, ocluziilor, abceselor, calculilor, iar la masculi – a sterilității. Un simptom caracteristic la om este formarea pe piele a papulelor hiperkeratozante, cu obturarea canalelor glandelor, reducerea excreției sudoripare și sebacee, pînă la cazuri grave – “*frenodermie*” (piele de broască rîioasă), extinsă pe tot corpul, cu excepția feței, palmelor și a tălpilor (la o insuficiență a complexului de vitamina B);

4) carența este însoțită și de reducerea vădită a rezistenței și protecției active față de microorganismele patogene – apar diferite stări febrile și dereglări ale aparatului respirator.

Simptomele carenței vitaminei A sunt mai evidente la organismele tinere (om, animal): modificările în schelet și în sistemul nervos se observă numai la organismele în creștere,

fapt cauzat de lipsa vitaminei A, depozitată în ficatul nou-născuților; pe cînd la maturi rezervele de vitamină în ficat pot satisface cerințele organismului timp de cîțiva ani. Pentru exemplificare: administrarea a 30 mkg de vitamina A îi satisface copilului cerințele pe o perioadă de 6 luni. Doza minimă diurnă, ce menține concentrația adecvată a vitaminei în sînge și preîntîmpină simptomele carenței, este de 600-700 mkg (2000-2500 UE) retinol sau cantități duble de β -caroten.

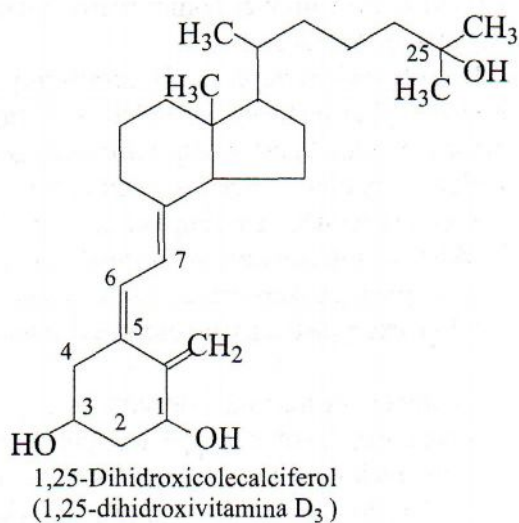
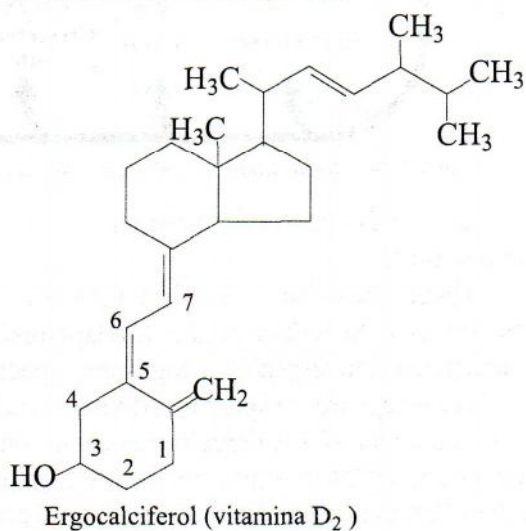
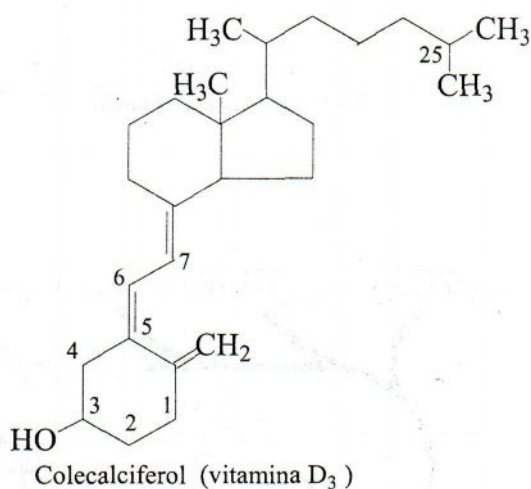
Cantitățile excesive de retinol provoacă fenomene toxice. Mulți exploratori ai Arcticii au decedat după ce au consumat ficatul ursului polar. Fenomene toxice se înregistrează și la utilizarea excesivă a preparatelor vitaminice, ce se caracterizează prin:

a) *la copii*: hiperostoză doloară, înțepenirea mușchilor, erupții cutanate, cefalee; b) *la adulți*: depresie, somnolență, greață, dermatită, calcinoza structurilor pericapsulare ale ligamentelor; c) *în timpul gravidității* - modificări native, cauzate de efectul enzimelor hidrolitice ce se eliberează din lizozomii celulelor condroitale - o repercusiune a surplusului de vitamina A.

Vitamina D (antirahitică).

Necesitățile umane sunt asigurate de provitaminele din stratul bazal al pielii din precursorul neactiv 7-dihidrocolesterol, printr-o serie de reacții declanșate cu ajutorul razelor UV, formînd, ca rezultat, *vitamina D₃-coleciferolul*.

Cantități impunătoare de vitamina D se conțin în ficatul peștilor, deși problema genezei nu e soluționată definitiv. În ficatul peștilor vitamina D se depozitează după transformarea ei din provitaminele planctonului, deși ultimul, situat la supra-



fața apei și utilizat de către pești ca hrană, nu conține vitamina D.

O altă formă răspândită este *vitamina D₂ – ergocalciferolul*, care se prepară în cantități industriale din ergocalciferolul drojdiei de bere prelucrat cu raze UV. Atâta timp cât omul beneficiază firesc de acțiunea razelor solare, el nu are nevoie de adaosuri de vitamina D.

Se vehiculează conceptul precum că strămoșii noștri provin din regiunile tropicale și erau negroizi. O dată cu deplasarea lor spre Nord, culoarea neagră a pielii, ce protejează organismul de razele UV, devine defavorabilă sintezei de vitamina D. În urma selecției genetice, pielea albă a băștinașilor nordului facilitează absorbția razelor UV. La eschimoși, însă, n-a avut loc o selecție similară, deoarece ei asimilează vitamina D din peștele consumat.

Majoritatea de manifestări ale carenței de vit. D, dar posibil și a tuturor, sunt procesele de osificare. Conținutul majorat de calciu din rația alimentară îl reprezintă calciul fosfat. Ca^{++} se absoarbe preponderent în intestinul proximal, în porțiunea distală procesul diminuează. Maturii absorb mai puțin de 1/2 din cantitatea calciului alimentar. Cota se mărește în timpul gravidității și a lactației, la copii – în procesul creșterii fiziologice.

Procesul de absorbție al calciului este inhibat de acizii grași și *acidul fitinic* (ester al acidului fosforic și inozitei), ce se conțin în graminee, formând săruri de calciu insolubile. În mucoasa ileonului s-a depistat o activitate minoră a *fitazei*, ce catalizează hidrolitic fitatul. La inflamația ileonului, calciul se elimină prin masele fecale. Absorbția se reduce la insuficiența vitaminei D. Studiile efectuate au relevat că vitamina D amplifică absorbția, nu imediat, ci peste câteva ore, determinată fiind de generarea formei active a vitaminei. Utilizând colecalciferolul marcat, s-a stabilit natura acestor modificări și organele unde au loc aceste procese (fig. 7.35).

Transportul activ al Ca^{++} la nivelul “bordurii în perie” al intestinului implică sinteza unor proteine transportatoare de calciu, stimulată de hormonii steroizi. Transportul are loc împotriva gradientului de concentrație, este cuplat cu al ionilor de Na^+ și e energodependent.

Colecalciferolul (D₃) este transportat în ficat, unde se modifică în 25-oxicolecalciferol sub acțiunea unui sistem fermentativ mitocondrial, ce funcționează în dependență de NADH și O_2 molecular. Transformările sunt reglate de produsul final și, ca rezultat, se utilizează mai puțină vitamină și, simultan, concentrația nu atinge valori toxice. În continuare, 25-oxicolecalciferol, la rîndul său, este hidroxilat în rinichi, cu formarea 1,25-dioxicolecalciferol. Această fază poate fi blocată prin intermediul *actinomicinei D*, ce presupune că 25-oxicalciferolul induce formarea unui factor (enzimă) necesar pentru transformare. 1,25-dioxicolecalciferol amplifică transportul Ca^{++} în intestine, favorizînd transformarea proteinei celulare din mucoasa intestinală în proteina fixatoare de calciu, ce funcționează la suprafața “în perie”. Probabil, această proteină în ansamblu cu ATP-aza Ca^{++} -dependentă ia parte la transportul calciului. Vitamina D activă participă și la mobilizarea Ca^{++} din oase.

S-a demonstrat pe cale experimentală că vitamina D intervine în metabolismul citratului.

Activarea *citrat sintazei*, în corelare cu fosforilarea oxidativă, este implicată în osificare, participă la convertirea fosforului organic în cel anorganic, excluzîndu-l din țesu-

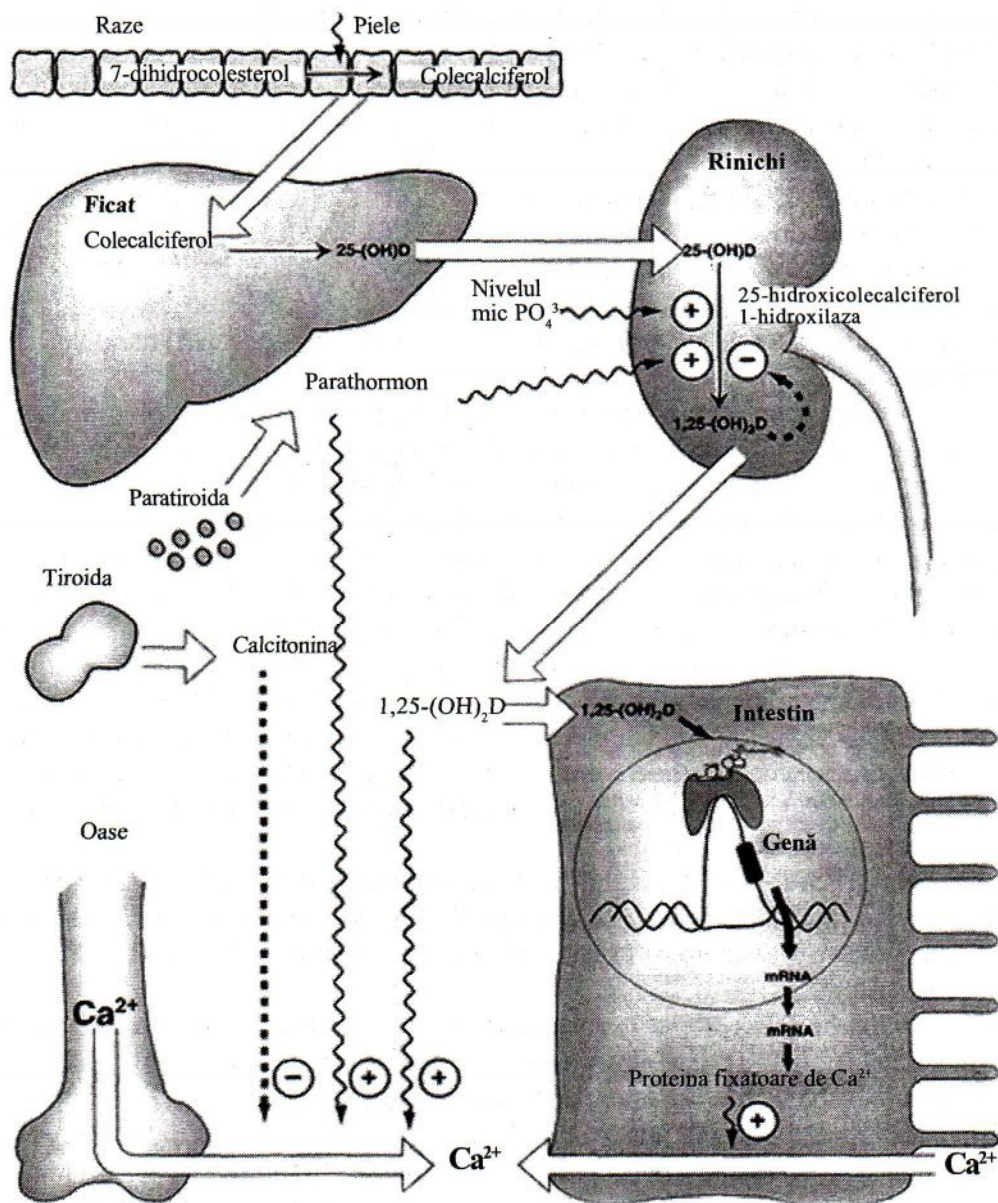


Figura 7.35. Metabolismul și acțiunea vitaminei D

turi. La reglarea proceselor implicate în economia fosfaților, vitamina D manifestă efecte bimodale la concentrații fiziologice și în doze terapeutice, sporește resorbția din tubii renali și reduce excreția lor. În carență și hipervitaminoză D, reabsorbția este scăzută și apare fosfaturia.

Vitamina D activă stimulează activitatea *fosfatazelor alcaline* din oase, hidrolizând esterii fosforici ai glucidelor proveniți din sânge și aprovizionează matricea osoasă cu ioni fosfați. De aceea, activitatea majorată a fosfatazelor alcaline indică intensificarea metabolismului osos atât în osificare, cât și în demineralizarea osului, indiferent de etiologie.

În literatura de specialitate este descris un tip special de rahitism, cauzat de afectarea mecanismelor hepatice și renale de activare a vitaminei D – rahitism, *vitamina D-rezistent*, ceea ce dictează necesitatea imperioasă a vitaminei D activată.

O dovadă convingătoare este funcționarea rinichiului artificial în care se înregistrează micșorarea vădită a absorbției Ca^{++} , pe când administrarea în doze 2,5-5,0 mg/24 ore readuce absorbția la normal. Datorită particularității sale, vitamina D poate fi considerată mesager hormonal.

Nou-născuții, practic, nu au rezerve de vitamina D și deci necesită cu siguranță fie un aport de această vitamină, fie de raze UV. Mamiferele nu sunt apte să depoziteze vitamina D în cantități mari, însă numai o singură administrare poate asigura necesitățile organismului pentru câteva luni.

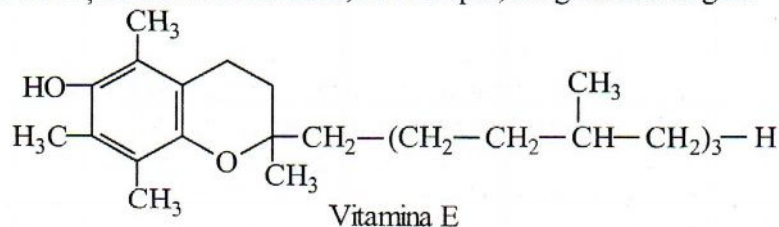
Soarta vitaminei administrate și a rezultatelor metabolizării ei nu e clarificată pe deplin. O parte din metaboliți sunt excretați cu bila, alta – cu urina și fecalele.

Consumul exagerat, în perioade lungi, poate cauza atât la copii, cât și la maturi *hipervitaminaza D*, cu blocarea secreției hormonilor paratiroidieni și nefrocalcinoza, poate provoca formarea calculilor în căile urinare, atrofia testiculelor, hidronefroza etc. Are loc decalcifierea oaselor și hipercalcemia, cu calcifierile metastatice ale vaselor sanguine, țesuturilor moi, corneei. Consumul abuziv de preparate cu vitamina D (untură de pește) pot produce fenomene toxice: anorexie, vărsături, diaree, astenie, mialgii, poliurie, somnolență, astenie intensă etc.

La interacțiunea cu alte vitamine, se constată un sinergism la concentrații optime de vitamina A; la doze mari, vitamina A antagonizează vitamina D, producând demineralizări și friabilitatea oaselor, iar în cazul hipervitaminozei D conferă efecte de normalizare. Vitamina D accelerează apariția scorbutului. Ca antivitamine pot servi compușii cu structură steroidă din unele plante, cât și cortizonul, care posedă o structură aproape identică cu provitaminele D.

Vitamina E (tocoferolul, vitamina antisterilică).

Vitamina E constituie o grupă de substanțe compusă din cel puțin trei reprezentanți – α , β și γ tocoferoli, unde cel mai activ este derivatul cu trei grupe metil – α -tocoferol. Se obține din surse naturale, de exemplu, din germeii de grâu.



Termenul “tocoferol” (din grecescul “*tocos*” – sarcină și “*phero*” – a purta) elucidează rolul vitaminei la procreare, gestație la femei, formarea spermatozoizilor (*vitamina antisterilică*) la bărbați. Vitamina E se absoarbe din alimente la nivelul intestinului subțire în condițiile integrității mecanismelor implicate în resorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile.

Concentrații enorme de vitamină se găsesc în lipidele din testicul și uter, în țesutul adipos. Datorită capacității mari de a fixa O_2 , tocoferolii manifestă efecte antioxidative, de protecție a diferitor compuși față de leziunile produse prin oxidare. Această vitamină reține procesul de rîncezire și distrucție oxidativă a vitaminei A în lipidele naturale. Imediat după începutul procesului, însă, produsele oxidării acizilor grași nesaturați distrug vitamina E. Manifestările carenței de vitamina E sunt dependente, posibil, de stoparea efectului de protecție asupra autooxidării acizilor grași nesaturați. Majoritatea compușilor care au o structură asemănătoare cu a tocoferolului (chinonele, ubichinonele) posedă și o acțiune similară cu cea a vitaminei E (unii nu mai puțin activi decît α -tocoferolul).

Efectul antioxidant al tocoferolilor poate fi prelungit prin adăugarea unor antioxidanți sinergici: acid ascorbic, acid citric, care, ca sursă de H, contribuie la regenerarea antioxidantului de bază (α -tocoferolul). *In vivo* aceste substanțe au proprietatea de a proteja animalele de unele manifestări ale carenței de vitamina E.

Se consideră că tocoferolii sunt implicați în sistemul enzimelor respiratorii (NADH-citocrom C reductaza), favorizînd cuplarea fosforilării oxidative. În lipsa lor, se amplifică oxidarea mitocondrială, fără generare de energie.

Țesuturile animale cu carență de vitamina E, în special mușchii miocardului și scheletali, utilizează oxigen cu o viteză mai mare față de țesuturile normale. Fenomenul este determinat de oxidarea peroxidică a acizilor grași polienici. Vitamina E e indicată în metabolismul și fosforilarea creatinei. La insuficiența vitaminei E, au loc dereglări însoțite de creșterea creatinuriei. Acest indicator biochimic este un semn precoce distinctiv al carenței vitaminice, antecedent al manifestărilor clinice.

În reticulul endoplasmatic al celulelor țesutului muscular se elimină hidrolazele lizozomale, ce generează distrofia musculară. În ficat, se dereglează structura mitocondriilor, cu afectarea respirației. Se înregistrează și leziuni ale țesutului conjunctiv și substanței fundamentale, o dată cu creșterea permeabilității vaselor sanguine. Astfel, vitamina potențial poate servi la profilaxia bolilor cardiovasculare. Vitamina E este implicată în reacțiile de acetilare (sinteza acetilcholinei).

Manifestările clinice ale carenței vitaminei E se amplifică, dacă rația alimentară a șobolanilor și a animalelor erbivore (iepurele, cobaiul) va conține cantități însemnate de lipide nesaturate.

Un tablou clinic asemănător se profilează și la *afecțiunea mușchilor albi ai vițelilor*, mieilor: apare, simultan, o paralizie progresivă a membrelor posterioare, cu simptomele respective. La fel, sunt evidente și fenomenele de insuficiență a vitaminei A, iar la om și maimuțe se constată și o *anemie hemolitică*, cauzată de influența peroxizilor. Se consideră că sub acțiunea oxidantă a hemoglobinei, acizii grași polienici din stroma lipoproteică a hematiilor se transformă în peroxizi, micșorînd astfel rezistența eritrocitelor. Rezistența hematiilor la hemoliză e dependentă și de activitatea catalazei, de altfel, și a enzimelor implicate în sinteza hemoglobinei.

Cazurile unice ce confirmă necesitățile de vitamina E pentru om sunt manifestările determinate de dereglările absorbției lipidelor. Necesitățile în această vitamină sunt corelate cu prezența acizilor grași nesaturați în alimente.

În organism, se oxidează atât inelul aromatic, cât și lanțul izoprenic: are loc conjugarea ambelor grupe hidroxil cu 2 molecule ale acidului glucuronic, formînd diglucoziluronatul.

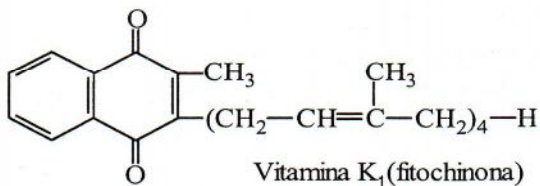
Administrarea unor cantități excesive de vitamina A reduce rezervele de vit. E din țesuturi și provoacă hipovitainoza E. Din contra, vitamina E manifestă efecte de protejare a vitaminei A atât *in vitro*, cât și în organism.

Cantitățile exagerate de tocoferoli scad rapid nivelul vit. B în ficat; consumul sau administrarea terapeutică abuzivă a vitaminei E provoacă tulburări ale ciclului, involuția ovarelor, afecțiuni nervoase ale membrilor inferioare, fenomene toxice de acumulare (azoospermia).

Vitamina C manifestă acțiune protectoare vizavi de apariția simptomelor carenței vitaminei E, iar ultima are un efect de cruțare a vit. C. Regenerarea hemoglobinei în anemie atinge cote maxime la administrarea simultană a vitaminelor E, C și F.

Vitamina K (antihemoragica).

Se disting două forme de bază – K_1 (fitochinona) și K_2 (fariochinona) – ce reprezintă, după structură, un nucleu de bază comun (naftochinona) și diferite lanțuri laterale la poziția 3. Se consideră că gruparea $-CH_3$ din poziția 2 este indispensabilă activității. Eliminarea sau înlocuirea ei cu alte resturi anihilează acțiunea. Înșușiri similare posedă compușii analogi după structură.



Vitamina K_1 este răspîndită în plantele verzi, la care frunzele expuse luminii sunt mai abundente, decît cele din umbră, iar florile și fructele aproape nu conțin vitamina K_1 . Sursa perfectă a vitaminei K_2 sunt microorganismele. Flora intestinală, spre exemplu, produce cantități apreciabile de vitamină K, suficiente pentru a asigura necesitățile organismului uman. Absorbția vitaminei are loc în jejun, apoi ea este transferată împreună cu lipidele spre vasele limfatice, în sînge și depozitată în ficat.

Vitamina K este obligatorie pentru sinteza normală a proteinei plasmatice – *protrombina*, un precursor neactiv al trombinei. Activarea protrombinei și transformarea ei în trombină are loc după fixarea ionilor de Ca^{++} . Într-o moleculă normală de protrombină se conțin cîteva resturi de acid γ -carboxiglutamic, care leagă ionii de Ca^{++} . La carența de vit. K, în molecula protrombinei se acumulează resturile acidului glutamic.

Concepțiile contemporane optează pentru participarea vit. K la biosinteza protrombinei la etapa posttranslațională, sub influența unui sistem fermentativ cantonat în membrana reticulului endoplasmatic dependent de vitamina K (NADH reductază). În prezența CO_2 și O_2 are loc carboxilarea selectivă a unor resturi de acid glutamic din preprotrombină, cu formarea acidului γ -carboxiglutamic (fig. 7.36). Este frecventă ideea că și alte proteine ce fixează Ca^{++} conțin resturi de acid γ -carboxiglutamic. Se consideră că vit. K participă la sintetizarea a minimum 4 proteine în ficat: *proconvertina*, *factorii Christmas*, *Stuart* și a *protrombinei*. Se susține că vit. K participă la procesele de fosforilare oxidativă din țesuturile animale.

În *steatoree* cauzată de obturarea căilor biliare, afectarea pancreasului sau altor or-

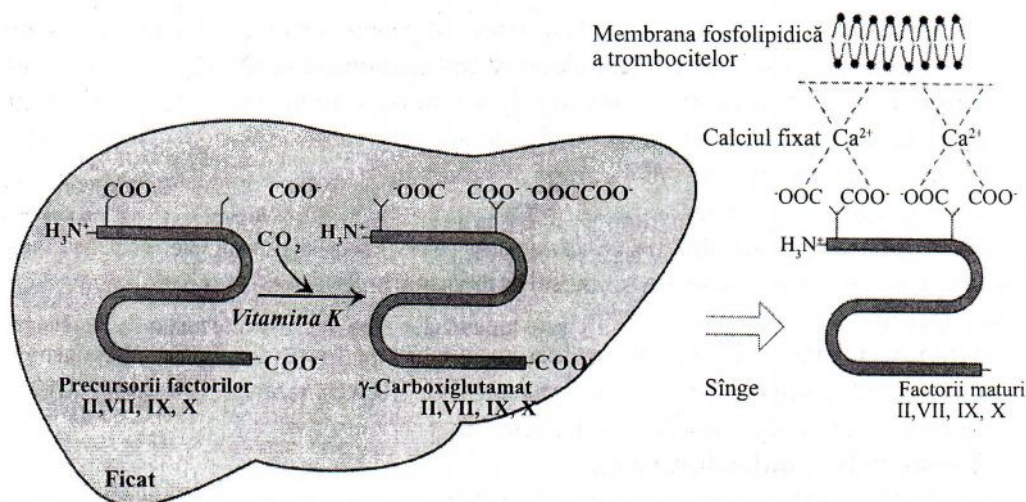


Figura 7.36. Rolul vitaminei K în coagularea sîngelui

gane interne, se îngreuiază absorbția lipidelor, ceea ce duce la carența vitaminei K, soldată cu hemoragii. Insuficiența vitaminei K se observă la nou-născuți și se manifestă sub forma *sindromului hemoragic infantil*, care persistă în dependență de prezența florei bacteriene, capabile să producă vit.K. Deoarece capacitatea de depozitare a vitaminei K este mică, iar metabolizarea ei este foarte rapidă, simptomele caracteristice carenței apar după 28-48 ore. Administrarea vitaminei K gravidelor micșorează pericolul sindromului hemoragic la nou-nascuți. În medicina practică se utilizează și formele solubile în apă – *vicasolul*. În natură, există și antagoniștii vit.K – *dicumarolul*, acidul salicilic ce inhibă în ficat biosinteza factorilor de coagulare proteici și se utilizează în tratamentul bolilor cu o coagulabilitate mărită.

Vitaminele K naturale, practic, nu sunt toxice, cu excepția eventualei hipercoagulabilități, pe cînd cele sintetice provoacă anemie, vărsături, cianoză, convulsii, deprimarea respirației.

Ubichinona (coenzima Q).

E cea mai răspîndită chinonă în toate celulele vii. Se localizează preponderent în membranele mitocondriale și conține 6-10 resturi de izoprenă. Coenzimă liposolubilă cu rol de transportator al hidrogenului în membrana hidrofobă mitocondrială, de altfel e component obligatoriu al lanțului respirator, ce transferă electronii și protonii de la dehidrogenazele mitocondriale la citocromi.

Vitamina F (acizii grași esențiali).

E un component al lipidelor structurale membranare, al particulelor subcelulare cu multiple implicații metabolice, participînd la reglarea efectului hormonal. Vitamina F amplifică acțiunea lipotropă a cholinei și favorizează eliminarea colesterolului din organism. Ea contribuie la transformările stărilor insolubile în solubile, micșorează concentrația lipidelor plasmatic. Vitamina F servește ca precursor la sinteza prostaglandinelor, amplifică efectul biologic al vitaminelor hidrosolubile. Cantități considerabile de acizi grași esențiali se conțin în uleiurile vegetale, mai ales în uleiul de porumb. Ei se utilizează cu succes ca componente chimice, în cosmetologie.