

Metabolismul hemoglobinei

Hemoglobina este proteina responsabilă de transportul oxigenului în organism, deținând o funcție cheie în menținerea vieții.

Hemoglobina este o heteroproteină compusă dintr-o parte proteică-globina și o parte neproteică-hemul (grup prostetic). Metabolismul globinei urmează căile generale ale metabolismului proteinelor, în schimb, metabolismul hemului este unul particular.

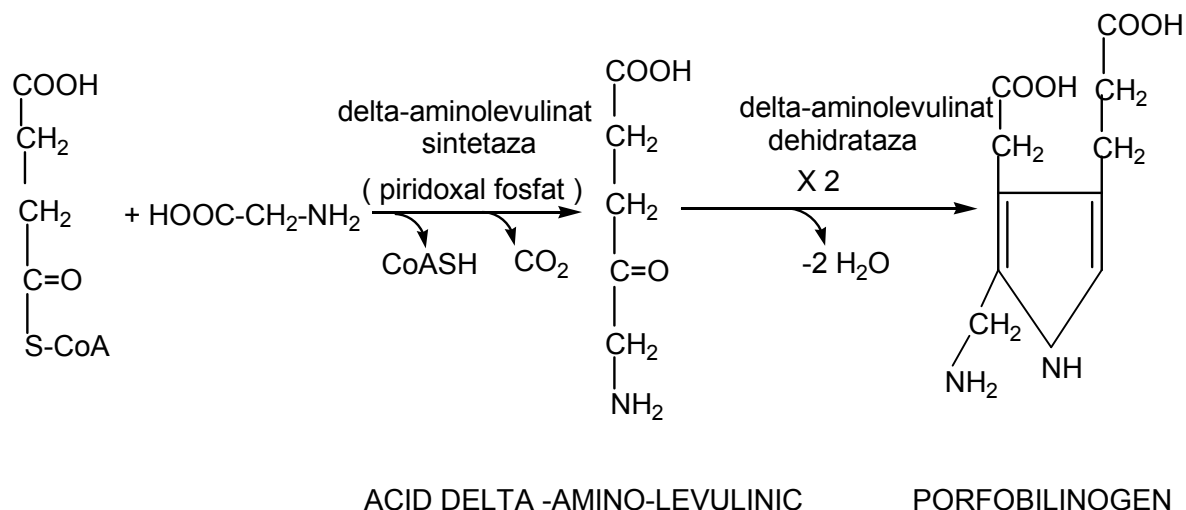
Metabolismul hemului

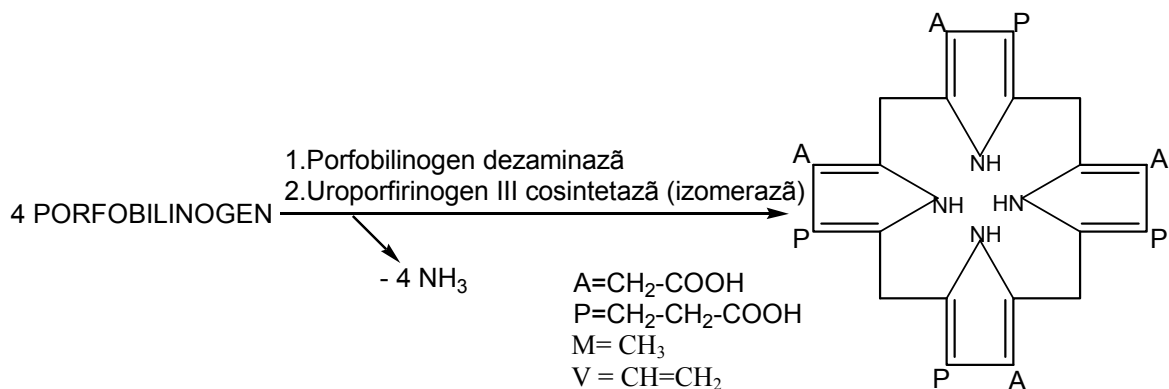
Majoritatea hemului din corp se găsește în hemoglobină, cele 800-900g Hb din organismul adult conținând 30-35g hem. Restul se găsește în mioglobină, citocromi și enzime heminice (catalază, peroxidază).

Sinteza hemului

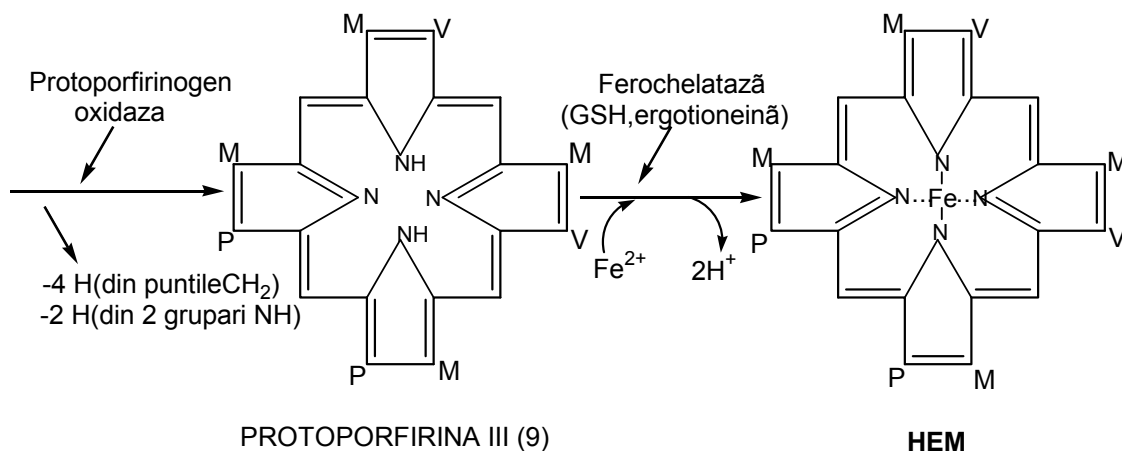
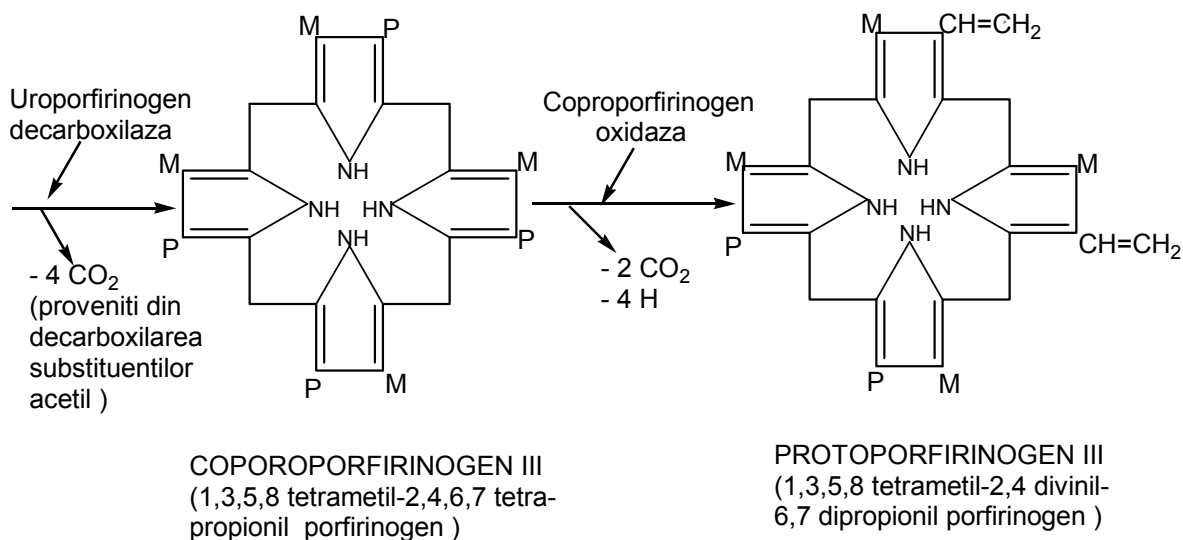
Deși hemul este produs teoretic în toate celulele, majoritatea sintezei are loc la nivelul măduvei osoase (70% sau 250-300 mg/zi), în eritroblaști și proeritroblaști și în al doilea rând în ficat (15% din total), care produce cantități mari de citP450, catalază și citocrom b₅.

Sinteza hemului se desfășoară în mitocondrie (prima și ultimele 2 reacții) și în citoplasmă. Precursorii sintezei sunt **succinil-CoA** (care se găsește preponderent în mitocondrie) și **glicina**.





Teoretic, substituentii A si P pot forma 4 izomeri I-IV, din care izomeriza alege doar varianta III, restul, rezultati de obicei prin defecte enzimatice, nefiind functionali.



Sinteza hemului

Deși există 15 izomeri posibili ai protoporfirinei doar unul, izomerul 9, este fiziologic.

Reglarea sintezei

1. Reglarea de substrat – sinteza depinde de disponibilul de succinil-CoA (legat de ciclul Krebs) și de Fe^{2+} . Deficitul de Fe^{2+} produce anemii feriprive.

2. Reglarea enzimatică. Enzima de ritm este enzima ce catalizează prima reacție, **δ -aminolevulinat sintetaza**. Enzima este inhibată de produsul final, hemul, printr-un mecanism alosteric și prin corepresia sintezei enzimei. Enzima este inhibată de hemină și de glucoză. O serie de medicamente și metaboliți induc sinteza enzimei, de exemplu barbituricele și, mai ales 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihidrocolidină (crește nivelul enzimei de peste 40 ori). Efectul acestor agenți farmacologici trebuie luat în considerare în cazul în care pacientul prezintă porfirie.

3. Influența presiunii oxigenului – scăderea presiunii, de exemplu la altitudini înalte, intensifică sinteza de hem și induce creșterea numărului de hematii. Experiențe in vitro la presiuni ridicate ale oxigenului au arătat că este inhibată sinteza mai multor enzime implicate în sinteza hemului.

Patologie

Porfiriile sunt dereglări ale metabolismului hemului, congenitale sau dobândite în care are loc formarea de intermediari nefiziologici ai sintezei hemului. Pentru sinteza hemului este acceptată doar protoporfirina III (9), iar **catabolizarea porfirinelor are loc doar pentru sistemul integral hem + Fe + globină**. În cazul unor defecțiuni, compușii porfirinici nefiziologici rezultați nu pot fi catabolizați, acumulându-se în sânge, de unde fie se depun în țesuturi, fie sunt eliminați urinar. Intermediarii porfirinogenici sunt incolori, dar fotosensibili, astfel încât, depuși la nivelul țesuturilor vor produce necroza acestora la expunerea la lumină. Compușii porfirinici sunt colorați și nu prezintă fotosensibilitate.

Formarea acestor derivați nefiziologici scade concentrația de hem, fapt ce activează δ -aminolevulinat sintetaza, efectul fiind creșterea progresivă a concentrației compușilor nefiziologici.

Boala	Țesut afectat	Enzima defectă	Patologie
1. Uroporfiria eritropoietică congenitală	Ficat	Cosintetaza III(-)	- necroza țesutului - 0,6 g/zi eliminare urinară uroporfirinogen I letală în primul an de viață
2. Porfiriavarietă	Ficat	ALA sintetaza (+) Protoporfirinogen oxidaza (-)	- afectează sistemul nervos - piele (necroze)
3. Protoporfiria congenitală	Măduvă	Ferochelataza (-)	- calculi biliari - boli hepatice - boli de piele
4. Porfirie acută Intermitentă (alcoholism)	Ficat	ALA sintetaza (+) Porfobilinogen dezaminaza (-)	- urină roșie - afectarea sistemului nervos

Tratamentul porfiriilor

- eliminarea alcoolului și a anestezicelor ce induc sinteza citP450, substanță ce activează sinteza hemului;
- hrană bogată în glucide, glucoză;
- administrare de hemină;

- protecție împotriva razelor solare (ecrane de protecție, administrare de β -caroten).

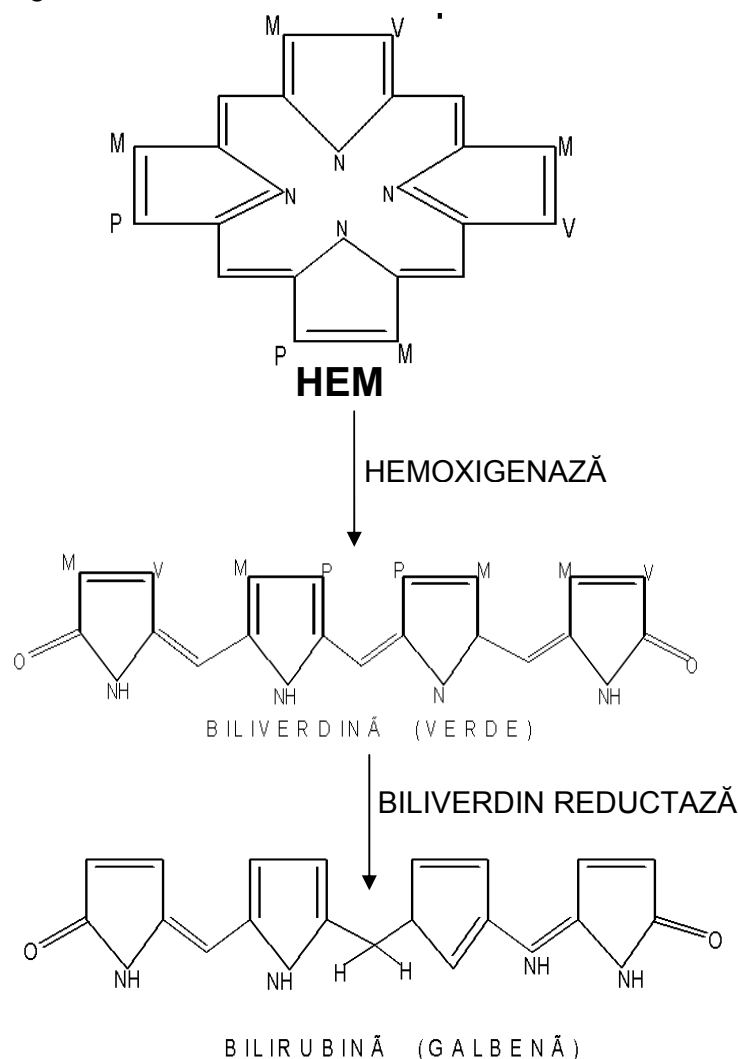
Deoarece unele simptome sunt neurologice, pacientul este tratat pentru o boală neuropsihiatrică (sedative, hipnotice, anticonvulsive), fapt ce va agrava porfiria prin creșterea P_{450} ce induce creșterea sintezei hemului. În unele cazuri tratamentul poate fi mortal.

Catabolismul hemului

Catabolismul are loc numai pentru sistemul integral hem + globină, alți derivați porfirinici fără Fe neputând fi catabolizați, fiind eliminați pe cale urinară. Hemul catabolizat provine în principal din hematiile îmbătrânite (120 zile), circa 85% din total, iar restul de 15% din alte hemoproteine, în principal din citocromi, precum și din mioglobină, enzime, etc.

Primele etape de catabolism au loc în celulele sistemului reticulo-endotelial (splină, ganglioni limfatici, măduvă hematopoietică și ficat). Sunt distruse $1-2 \times 10^8$ eritrocite/oră ce corespunde la 6,5 g hemoglobină degradată zilnic, hemoglobină ce conține 0,4 g hem.

Prima etapă are loc în microzomi sub acțiunea hemoxigenazei ce necesită $3O_2$ și $NADPH, H^+$. Enzima rupe ciclul porfirinic la nivelul punții α -metin dintre ciclurile care au substituenți vinil. Carbonul punții rupte se elimină sub formă de **CO**, aceasta fiind **singura sursă de CO** din organism. O parte din CO se elimină prin respirație, fiind o măsură a cantității de hem degradat.

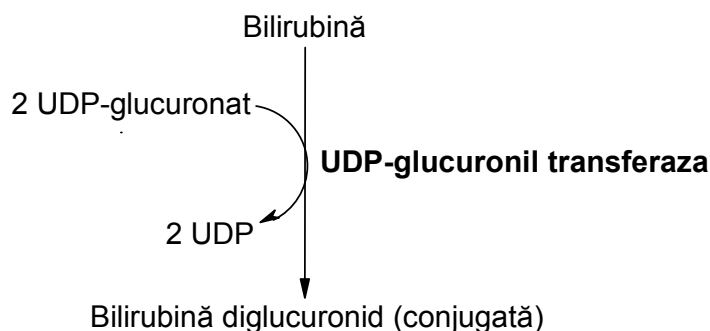


Catabolismul hemului – sinteza bilirubinei indirecte

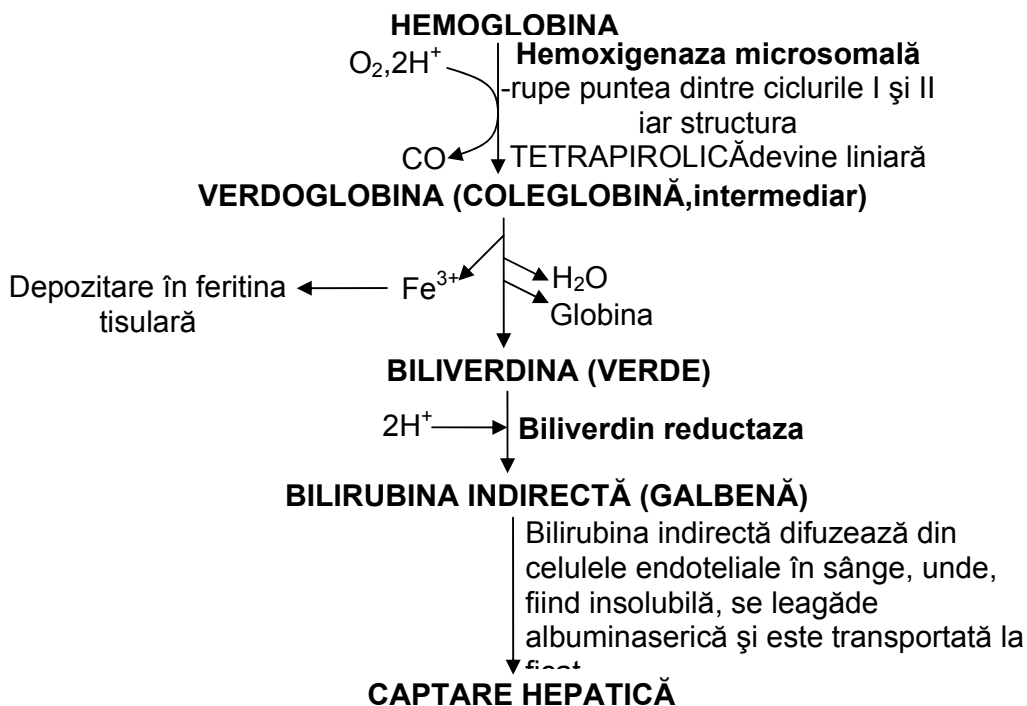
Bilirubina difuzează din celulele endoteliale în plasmă. Fiind insolubilă, se atașează de albumina serică. La o concentrație serică normală de 4 g/dl, albumina poate lega circa 70 mg bilirubină. S-a constatat totuși în unele boli (kernicterus) că peste o concentrație de 25 mg/dl, bilirubina difuzează liber, nemaifiind atașată de albumină.

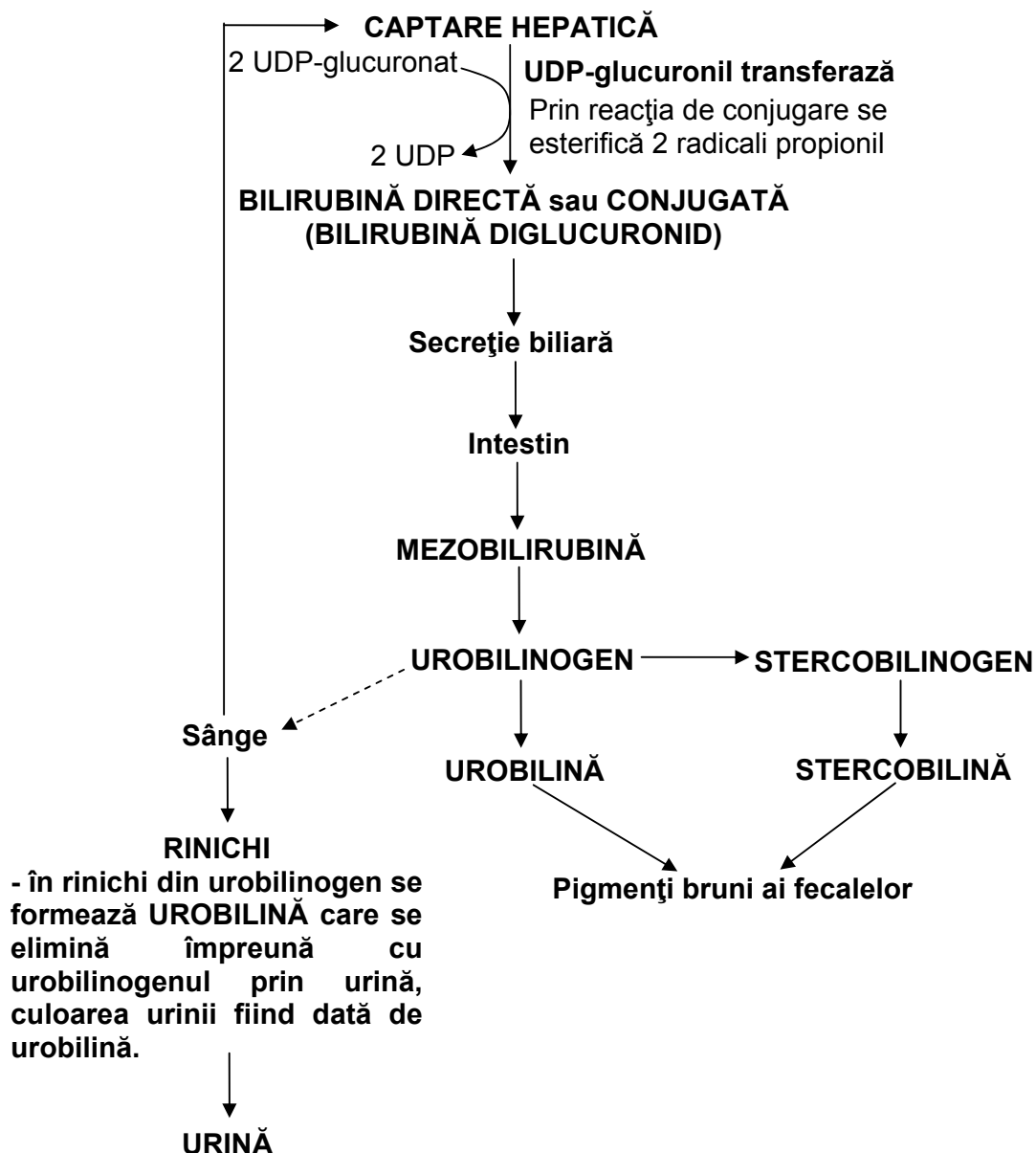
Acest tip de bilirubină este numită: prehepatică, insolubilă, neconjugată sau indirectă.

La nivel hepatic complexul bilirubină-albumină este captat, bilirubina disociază de albumină și intră pasiv în hepatocite unde este legată de **ligandină (glutation-S-transferaza A)**, o proteină hepatică citoplasmatică (6% din totalul proteinelor citoplasmatică) în raport 1:1 și de FABP (fatty acid-binding protein), legarea de proteinele citoplasmatică înlăturând efectul toxic al bilirubinei. În ficat, radicalii propionil din molecula bilirubinei sunt esterificați cu acid glucuronic rezultând bilirubina diglucuronid.



Bilirubina conjugată este mult mai solubilă, fiind numită: solubilă, posthepatică, conjugată sau directă. Acest lucru favorizează eliminarea ei pe cale biliară în intestin. Aici, la nivelul ileonului terminal este deconjugată, iar bilirubina liberă este redusă la un derivat tetrapirolic incolor, numit **urobilinogen**. Acesta este reoxidat la produși colorați numiți urobilină și stercobilină, ce constituie pigmenții bruni ai fecalelor.





Catabolismul hemului – căi de transformare și eliminare

O parte din urobilinogen (cca. 20%) este reabsorbită prin mucoasa intestinală în sânge, ajunge în ficat, unde este retransformat în bilirubină, ce va fi secretată biliar. Conversia nu este completă, o mică parte din urobilinogen, cca. 1% fiind eliminată urinar. Concentrația normală a bilirubinei în plasmă este între 0,3 - 1 mg%, din care 0,2 - 0,7 mg% bilirubina neconjugată, iar 0,1-0,3 mg% bilirubina conjugată. Zilnic se produc cca. 250–400 mg bilirubină la persoanele adulte.

Bilirubina neconjugată fiind puternic legată de albumină sau lipide nu poate fi eliminată urinar, spre deosebire de cea conjugată care se poate elimina, dând urinei (atunci când este eliminată în concentrații mari) o colorație galben–maronie intensă.

Bilirubina neconjugată are o mare afinitate pentru membranele lipidice, blocând funcționarea membranelor celulare, în special la nivelul sistemului nervos.

Patologia metabolismului hemului

La valori ale bilirubinei în sânge ce depășesc 1 mg% apare hiperbilirubinemia. Peste 2-2,5 mg% bilirubina difuzează în țesuturi pe care le colorează caracteristic (icter sau "gălbănare"). În funcție de tipul bilirubinei în exces, neconjugată sau conjugată, colorația pielii și a sclerei variază de la galben la galben-verzui.

Concentrația crescută a bilirubinei în plasmă poate avea mai multe cauze, fiecare generând o patologie caracteristică:

1. Icterul fiziologic al nou-născutului – ca urmare a imaturității sistemului de metabolizare a bilirubinei la nivel hepatic, a lipsei florei intestinale la nou-născut, bilirubina neconjugată din intestin fie se elimină ca atare (meconiu), fie se reabsoarbe, trecând în sânge. Ca urmare, 50% din nou-născuți prezintă icter în primele zile:

- I zi: 1 - 2 mg %
- II zi: 5 - 10 mg %
- următoarele săptămâni: 1 mg %

La aproximativ 10% din nou-născuți nivelul bilirubinei ajunge la valori de 15-20 mg% putând apare maladia **kernicterus** (icter nuclear). Astfel, excesul de bilirubină neconjugată din plasmă depășește capacitatea de legare a albuminei, traversează membrana hematoencefalică și se depozitează la nivelul substanței bazale, producând progresiv hipotonie, atonie și moarte sau tulburări neurologice permanente. Tratamentul trebuie instituit rapid și constă în:

- Fototerapie – bilirubina din piele trece în izomeri mai solubili, eliminați urinar.
- Fenobarbital – inductor al diglucuronil transferazei.
- Agenți de legare (agar) ce se atașează de bilirubina intestinală, blocând reabsorbția acesteia și eliminând-o odată cu fecalele.

2. Icterul mecanic (datorat blocării căilor biliare) – în condițiile unei obstrucții a tractului biliar, bilirubina conjugată, hepatică, trece în sânge și se elimină urinar.

3. Icterul congenital – se datorează afectării proceselor hepatice de transformare a bilirubinei neconjugate în bilirubină conjugată, de ex. deficitul de UDP-glucuronil transferază întâlnit în sindromul Crigler-Najar și în sindromul Gilbert.

4. Icterul hemolitic – este asociat bolilor hemolitice, în care apare un exces de hemoglobină care trebuie catabolizată, generând creșterea tuturor produșilor de catabolism ai hemoglobinei.

5. Hepatita - proces inflamator al țesutului hepatic în care distrugerile celulare cresc atât nivelul bilirubinei conjugate cât și al celei neconjugate.

În diagnosticarea tipului de icter se investighează :

- nivelul plasmatic al bilirubinei conjugate și al celei neconjugate;
- nivelul urobilinogenului urinar;
- colorația urinei și a fecalelor.

METABOLISMUL NUCLEOTIDELOR

Structura și proprietățile acizilor nucleici

În orice celulă, funcțiile vitale sunt realizate de o mare diversitate de proteine a căror sinteză se găsește sub control nuclear. În nucleu este localizată întreaga informație necesară sintezei proteinelor, precum și a mecanismelor de adaptare a sintezei față de necesitățile celulei. În plus, în diviziunea celulară, materialul genetic are proprietatea de a se autoreplica, celula fiică primind, cu înaltă fidelitate, toată banca de date a celulei parentale.

Moleculele ce asigură atât transmiterea nealterată a caracterelor ereditare, cât și utilizarea informației genetice deținute, sunt acizii nucleici.

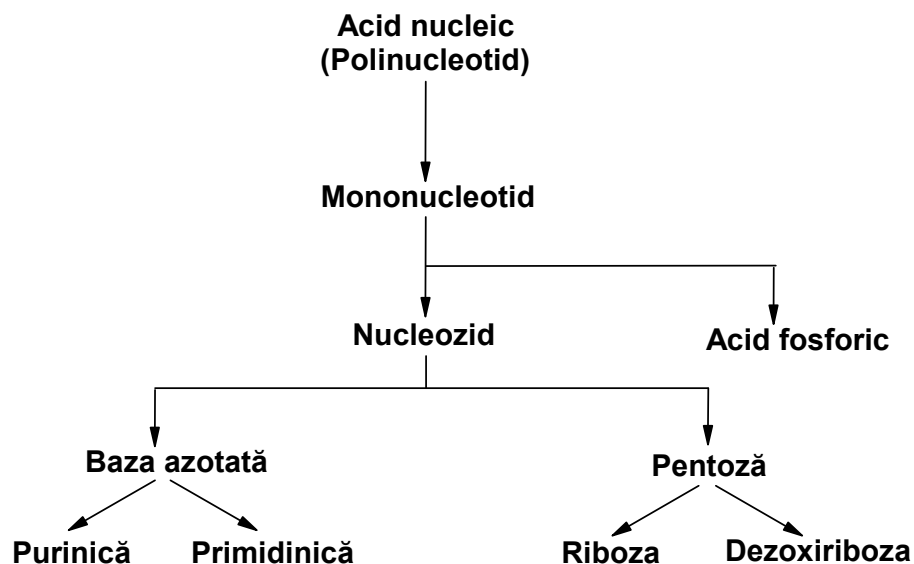
Acizii nucleici sunt de două categorii:

1. **Acizii dezoxiribonucleici (ADN)**, molecule ce depozitează în structura lor toată informația genetică a celulei. Se mai numesc și molecule replicon, deoarece se autoreplică în cursul diviziunii celulare.
2. **Acizii ribonucleici (ARN)**, molecule ce servesc la transmiterea și utilizarea datelor genetice din ADN, realizând sinteza proteinelor în celulă.

Izolați pentru prima oară din nucleu de **Friederich Miescher** (1869), care i-a denumit nucleină, acizii nucleici au fost ulterior identificați (1940, Caspersen și Brachet) în orice celulă, animală sau vegetală.

În 1944, prin cercetările asupra microorganismului *Pneumococcus*, efectuate de Avery, MacLeod și MacCarty s-a demonstrat faptul că ADN conține și transmite caracterele ereditare de la o generație la alta, proces evidențiat ulterior la toate tipurile de organisme.

V.1.1. Compoziția acizilor nucleici



O caracteristică esențială a ADN este capacitatea sa de a codifica o cantitate enormă de informație genetică. De exemplu, o celulă umană conține informații pentru sinteza a aproximativ 50000-100000 de proteine. Această informație este stocată în nucleu, care are un diametru de 10^{-5} m. În ciuda faptului că este atât de compactată, informația este rapid accesată și duplicată.

Capacitatea acizilor nucleici de a păstra și transmite informația genetică derivă din structura lor chimică. Acizii nucleici au o structură macromoleculară, polinucleotidică, a

cărei unitate structurală de bază este un mononucleotid. Acesta este alcătuit din trei componente: o pentoză, o bază azotată și acidul fosforic.

Pentozele din constituția acizilor nucleici sunt: riboza (în ARN) și dezoxiriboza (în ADN), ambele sub forma anomerului β :

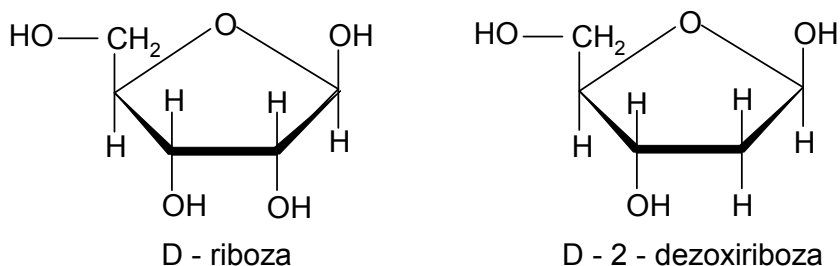
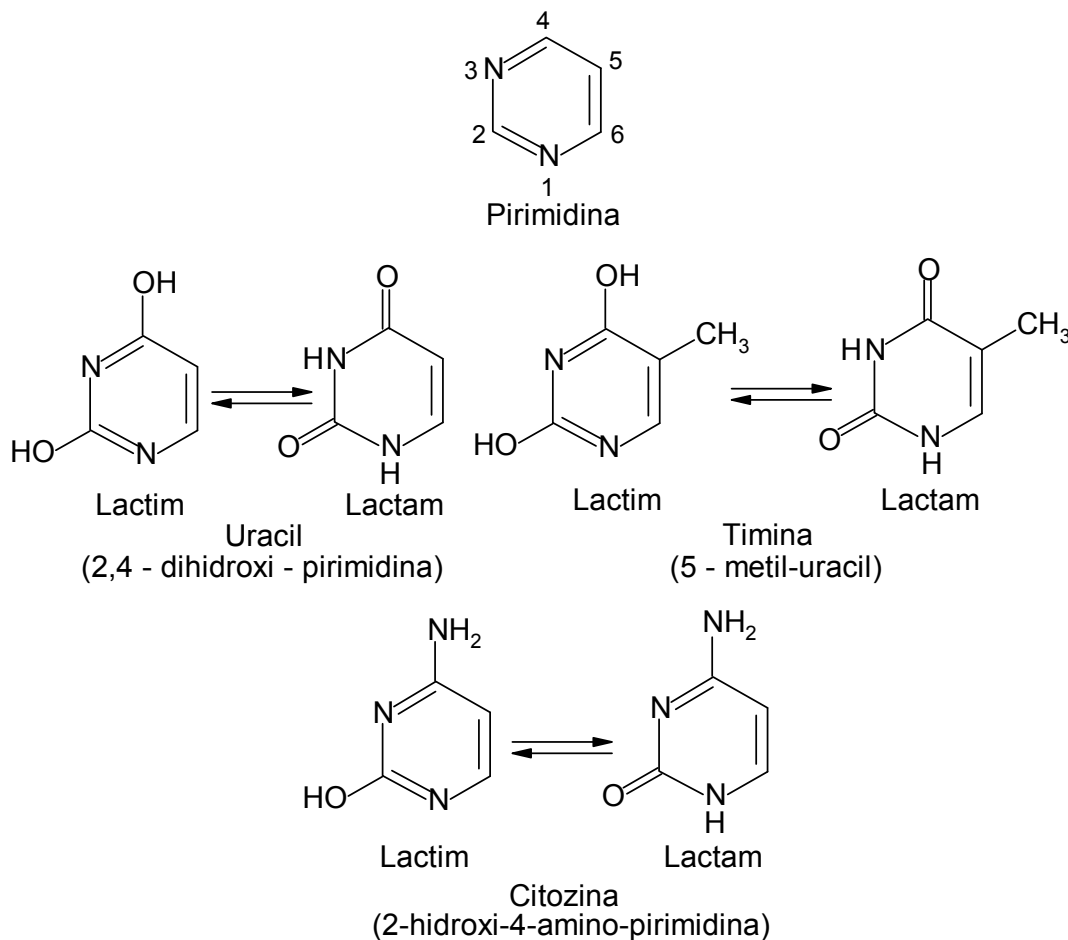


Figura 70. Pentozele din structura acizilor nucleici

Bazele azotate sunt substanțe heterociclice, iar după numele heterociclului de la care provin sunt de două feluri: pirimidinice și purinice.

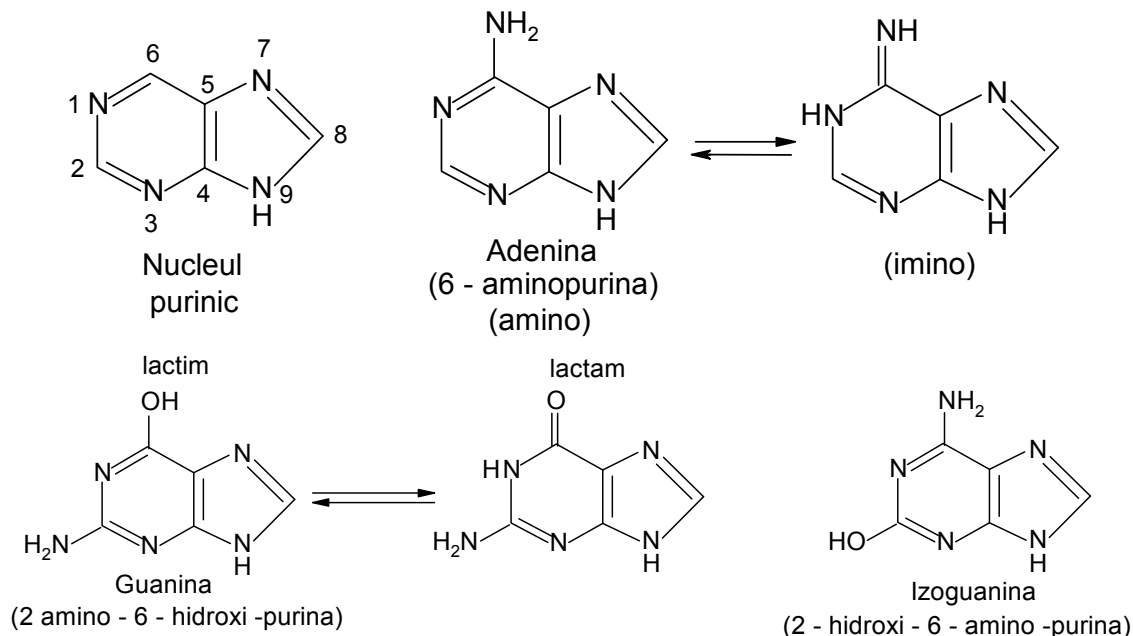
Bazele pirimidinice derivă de la heterociclul pirimidină (a); există trei reprezentanți principali: **uracilul**, **timina** și **citozina**. Ele apar în două forme tautomere: lactim (forma hidroxil) - lactam (forma oxil). În celule, bazele pirimidinice, ca și cele purinice, există, practic în exclusivitate sub forma lactam.



Structura bazelor pirimidinice

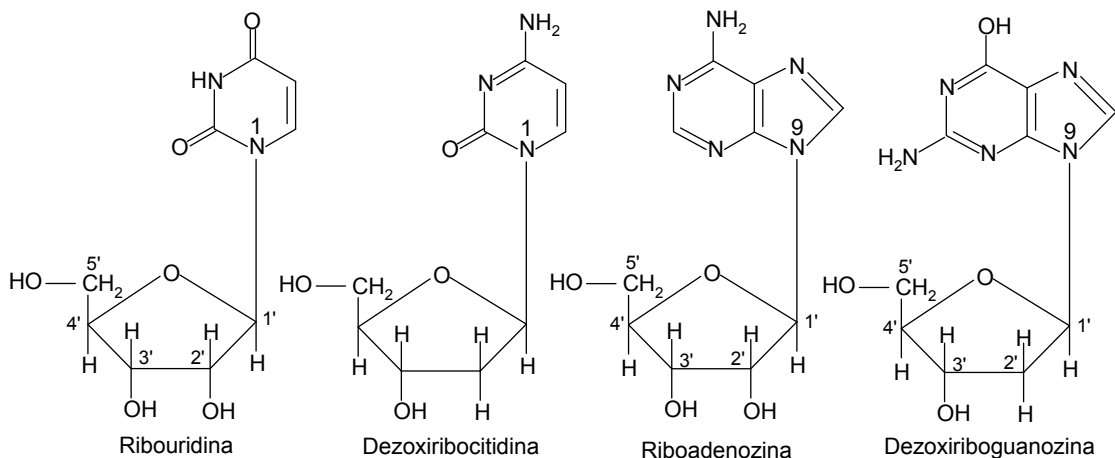
Bazele purinice derivă de la heterociclul purinic, cele mai des întâlnite în compoziția acizilor nucleici fiind: **adenina**, **guanina**, **izoguanina**. Adenina nu suferă fenomenul de

tautomerie lactim-lactam, în schimb suferă fenomenul de tautomerie imino-amino, cu echilibrul net deplasat în favoarea formei amino.



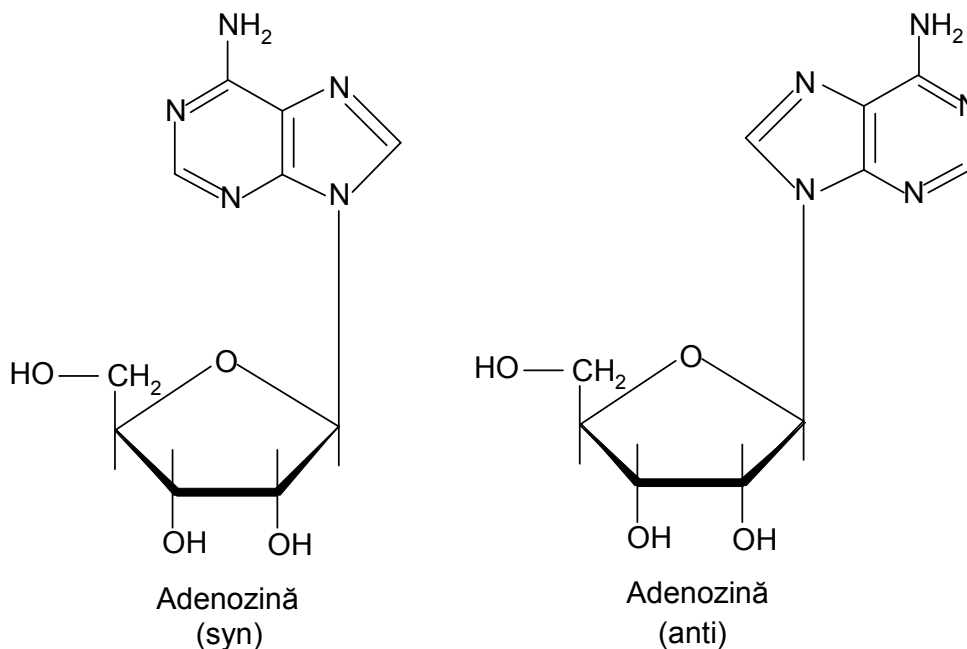
Structura bazelor purinice

Nucleozidele rezultă prin condensarea unei baze azotate (purinice sau pirimidinice) cu pentoza (riboza sau dezoxiriboza). Condensarea se face cu constituirea unei legături N–glicozidice, cu eliminarea unei molecule de apă între –OH-ul glicozidic al pentozei (C₁) și –NH-ul din poziția 1 din baza pirimidinică, respectiv din poziția 9 din baza purinică. Pentoza este sub formă furanozică, iar legătura glicozidică este sub formă β. Rezultă 8 tipuri de nucleozide: 4 cu riboză și 4 cu dezoxiriboză. Prezentăm în Figura 73 spre exemplificare, câte un nucleozid din fiecare tip.



Structura nucleozidelor

Deși factorii sterici îngreunează rotația în jurul legăturii β -N glicozidică, totuși în natură apar două tipuri de **conformații** numite **syn** și **anti**.



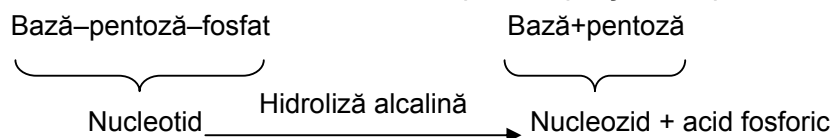
Conformații ale nucleozidelor

Forma predominantă este cea de tip anti; ea permite formarea unui număr maxim de legături între perechile de baze ale catenelor polinucleotidice ce compun molecula de ADN. În mod uzual, la denumirea nucleozidului prezența dezoxiribozei se specifică prin litera d ce precede numele său, ele denumindu-se simplu: uridină, adenozină, citozină, d-guanozină, etc. În tabelul 8 se indică nomenclatura principalelor nucleozide.

Tabelul 8. Principalele nucleozide

Baza azotată	Ribonucleotidul derivat	Dezoxiribonucleotidul derivat
Adenina	Adenozina	d-adenozina
Guanina	Guanozina	d-guanozina
Uracilul	Uridina	–
Citozina	Citidina	d-citidina
Timina	–	Timidina

Nucleotidele (nucleozid-monofosfații) sunt esteri fosforici ai nucleozidelor. După natura pentozei întâlnim ribonucleotide și dezoxiribonucleotide. Esterificarea se face la nivelul pentozei. Prin hidroliză un nucleotid se separă în părțile componente:

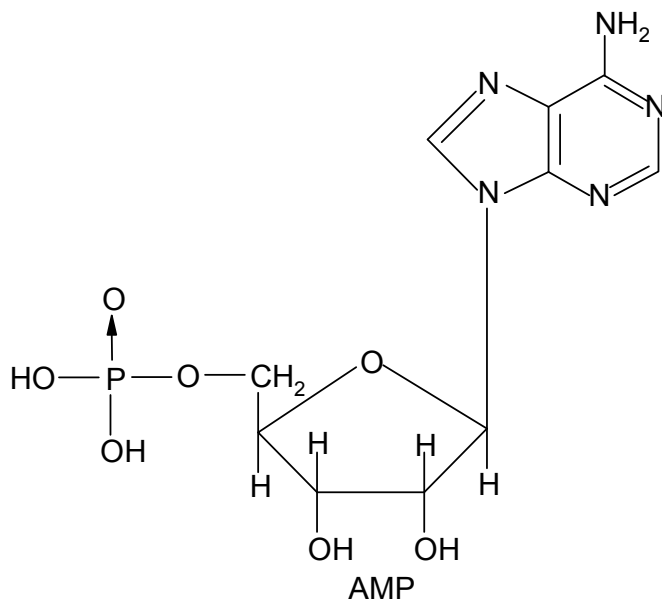


Un ribonucleotid are 3 poziții susceptibile de a fi fosforilate, grupari –OH de la carbonii 2', 3', 5' ai pentozei; un dezoxiribonucleotid nu are decât 2 asemenea poziții: 3' și 5'. Există deci, după acest criteriu, izomeri ai nucleozid-monofosfaților. Mononucleotidele pot exista și sub formă liberă. Ele au un caracter acid, datorită restului de acid fosforic, de

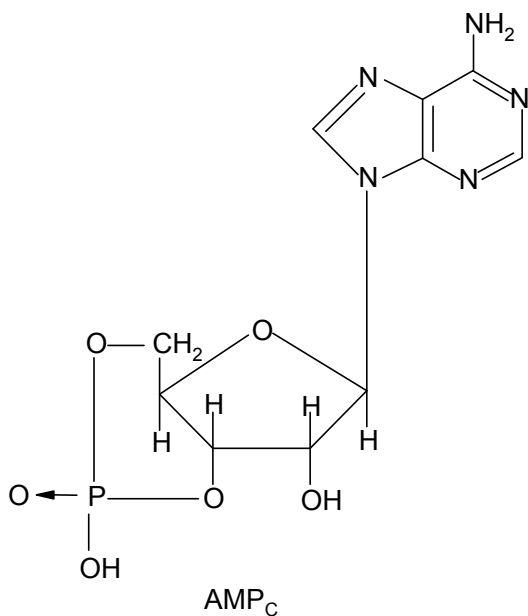
aceea denumirea lor va fi: acid adenzin-monofosforic (AMP) sau acid adenilic, acid uridin-monofosforic (UMP) sau acid uridilic, etc.

Cel mai important dintre acești compuși este AMP-ciclic (AMP_C) (Figura 75b), rezultat din esterificarea intramoleculară a AMP și care are un rol important în procesele de reglare a activității celulare; un alt compus cu funcții asemănătoare este GMP-ciclic (3',5'-guanozinmonofosfat) (Figura 75c). Cantitativ predomină însă nucleotidele prezente în structura acizilor nucleici. Acestea sunt, de regulă nucleozid-5'-fosfați (Figura 75a).

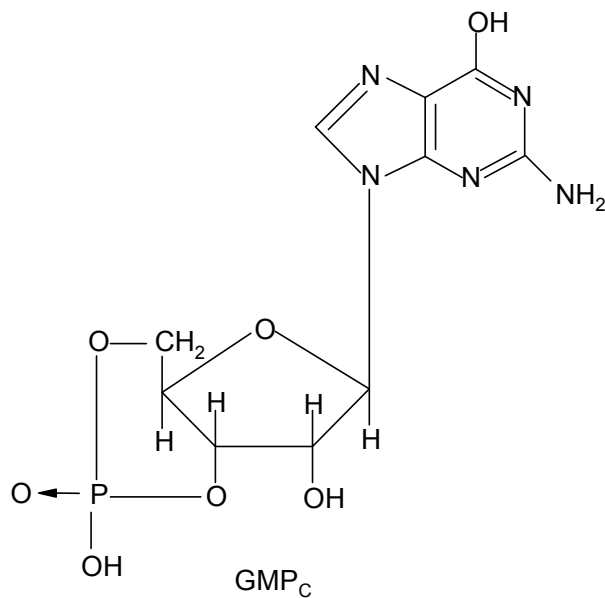
În afara rolului lor în constituirea acizilor nucleici, organismul mai folosește nucleozid-fosfați și pentru sinteza unor coenzime - (NAD⁺, FAD, CoA-SH), a nucleozid di- și trifosfaților. Se remarcă faptul că nucleozid di- și trifosfații fac parte din fosfați macroergici, produși ce apar numai în materia vie și care rețin cantități sporite de energie într-o legătură macroergică de tip anhidridă, pe care o conțin.



a) Adenzin 5' - monofosfat



b) Adenzin 3', 5' - monofosfat ciclic



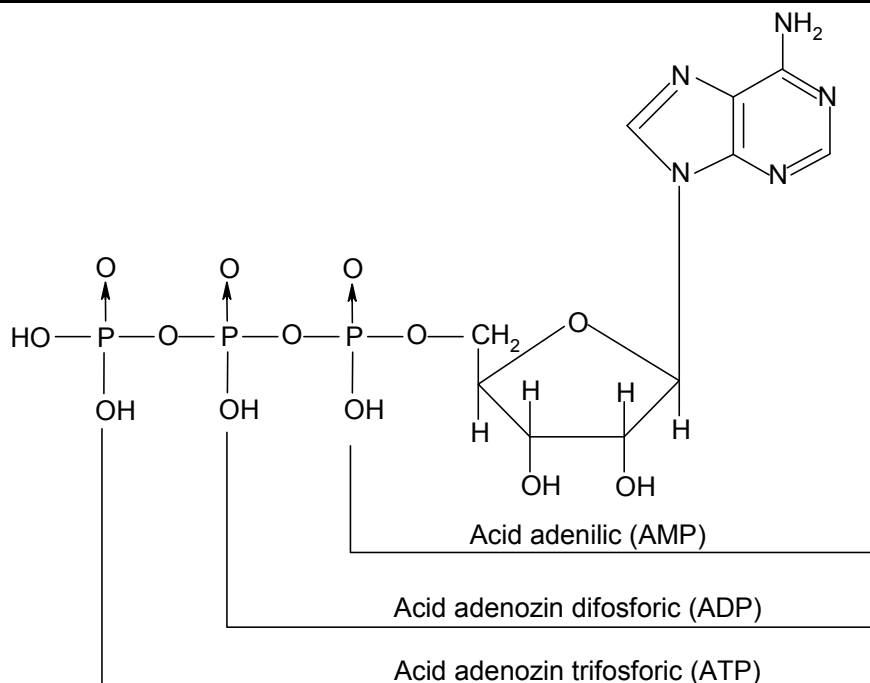
c) Guanozin 3', 5' - monofosfat ciclic

Structura nucleotidelor

Prin legarea, în continuare, la un mononucleotid a unui al doilea rest H_3PO_4 se formează un nucleozid-difosfat, iar în continuare a încă unui rest H_3PO_4 , un nucleozid-trifosfat. Figura 76 redă nucleotidele adeninei: acidul adenilic sau acidul adenzin-monofosforic (AMP), acidul adenzin-difosforic (ADP) și acidul adenzin-trifosforic (ATP). Structurile celorlalte nucleotide sunt similare cu cele ale nucleotidelor adeninei, iar denumirile lor sunt prezentate în tabelul următor:

Tipuri de nucleotide

Bază	Pentoza	Nucleozid	Nucleotide		
			Nucleozid		
			monofosfat	difosfat	trifosfat
Adenina	Riboza	Adenzina	AMP	ADP	ATP
Adenina	Dezoxiriboza	d-adenozină	d-AMP	d-ADP	d-ATP
Guanina	Riboza	Guanozina	GMP	GDP	GTP
Guanina	Dezoxiriboza	d-guanozină	d-GMP	d-GDP	d-GTP
Uracil	Riboză	Uridină	UMP	UDP	UTP
Timină	Dezoxiriboză	Timidină	TMP	TDP	TTP
Citozină	Riboză	Citidină	CMP	CDP	CTP
Citozină	Dezoxiriboză	d-citidină	d-CMP	d-CDP	d-CTP



Adenzin fosfații

Rezumând, rezultă că rolul biologic general al nucleotidelor mono-, di- sau trifosfați, este deosebit de important, ele fiind :

- componente de bază ale ADN și ARN;
- sunt substanțe cu caracteristici energetice deosebite, nucleozid-trifosfații (în special ATP) fiind donatori universali de energie în toate organismele, precum și, în mod specific, în procesele de biosinteză a glicogenului (UTP), proteinelor (GTP), fosfolipidelor (CTP);
- intră în structura unor coenzime de mare importanță pentru organism ca NAD^+ , FAD, CoA-SH;
- substanțe implicate în procesul de semnalizare intracelulară ca mesageri secundari (nucleozid-fosfații ciclici -AMPc și GMPc).