

## Biosinteza aminoacizilor

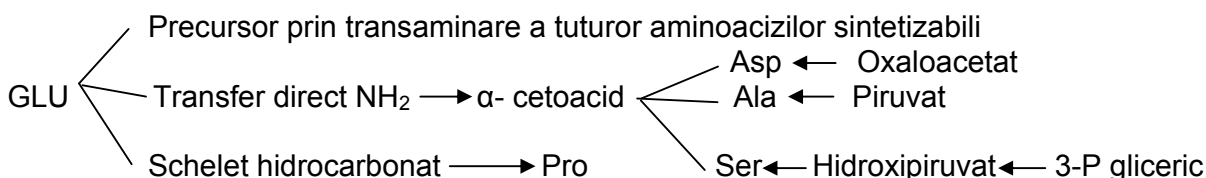
Din punct de vedere a posibilității organismului de a-i putea sintetiza, aminoacizii se împart în 3 categorii :

**1. Nesintetizabili (esențiali)** - categorie ce cuprinde 8 aminoacizi - Met, Tre, Phe, Liz, Trp, Val, Ileu, Leu.

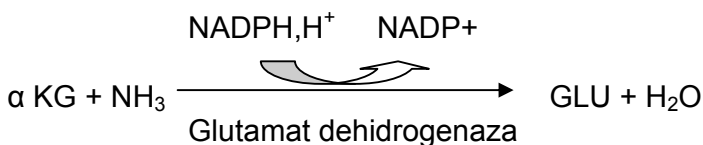
**2. Parțial sintetizabili** (în perioada de creștere organismul nu poate sintetiza întregul necesar, diferența fiind suplimentată prin aport alimentar) - categorie ce cuprinde 2 aminoacizi - Arg, His.

**3. Sintetizabili** - categorie ce cuprinde 11 aminoacizi - Tyr, Gli, Ser, Cis, Asp, Asn, Glu, Gln, Pro, Se-Cis.

Biosinteza aminoacizilor sintetizabili se realizează în mare parte pornind de la acidul glutamic (Glu).



Glu se sintetizează prin reacțiile:  
 $\text{GLN} + \alpha \text{KG} + 2\text{NADPH} + \text{H}^+ \longrightarrow 2 \text{GLU} + 2 \text{NADP}^+$



Această reacție transformă azotul amoniacal în azot aminoacidic.

### Constituirea aminoacizilor sintetizabili

① Transaminarea  $\alpha$ -cetoacidului corespunzător

GLU  $\leftarrow$   $\alpha$  CETOGLUTARAT

ALA  $\leftarrow$  PIRUVAT

ASP  $\leftarrow$  OXALOACETAT

GLI  $\leftarrow$  GLIOXILAT

SER  $\leftarrow$  HIDROXIPIRUVAT  $\leftarrow$  3P-Glicerat

$\text{NADH, H}^+ \rightarrow \text{NAD}^+$

② Amidificare

GLU  $\longrightarrow$  GLN glutamin sintetaza

ASP  $\longrightarrow$  ASN asparagin sintetaza

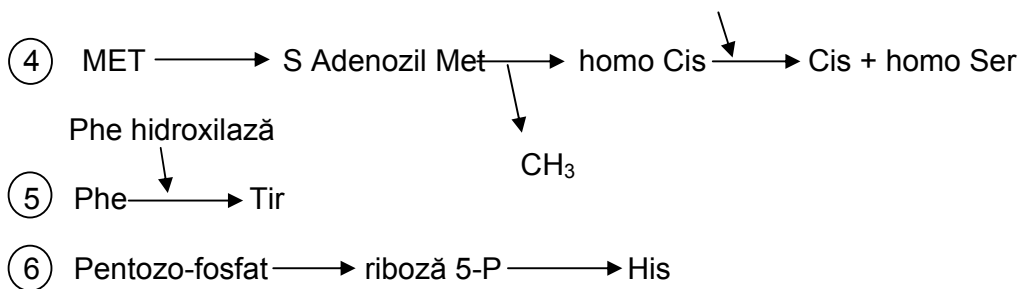
} consum ATP

CICLIZARE

③  $\gamma$ -semialdehid  $\xrightarrow{\text{C}_2\text{-C}_5}$  Acid pirolidin carboxilic  $\rightarrow$  Pro

GLU  $\longrightarrow$  ORN  $\longrightarrow$  ARG

Ser

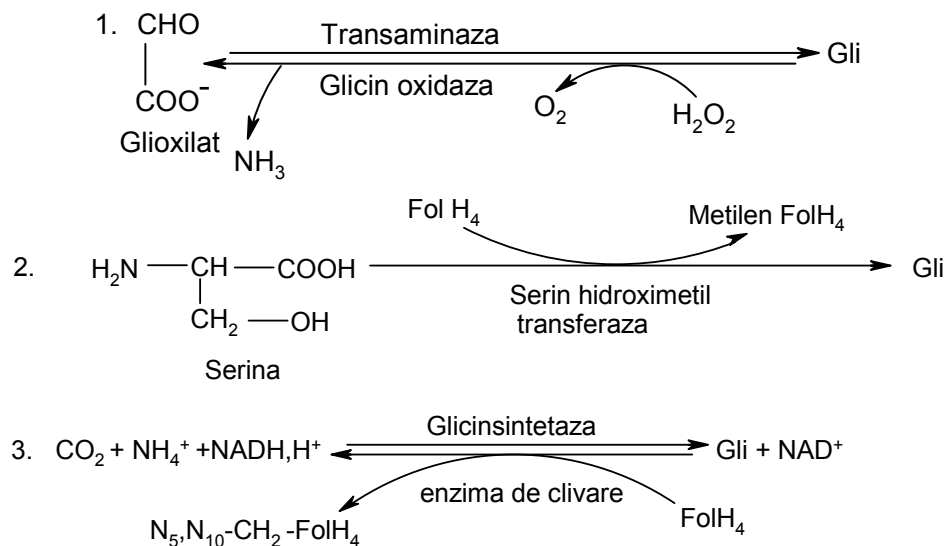


## Metabolismul particular al aminoacizilor

### Glicocolul

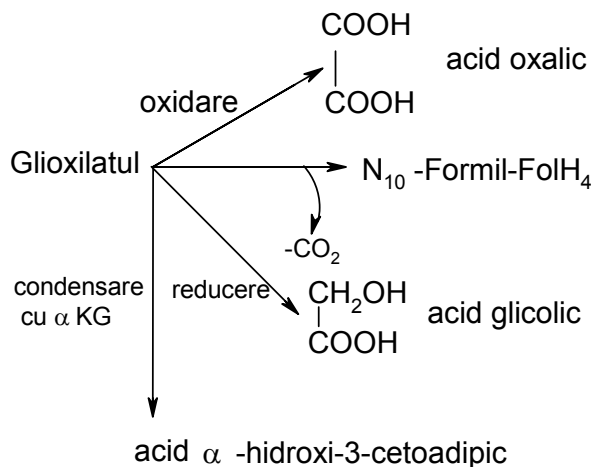
Este un aminoacid glucoplastic, biosintetizabil.

**Sinteza** este redată în următoarele trei reacții:



### Catabolism

Reacțiile 1 și 3 de la sinteză pot fi utilizate în sens invers în procesul de catabolism. Principala cale catabolică este transaminarea Gli, cu formarea glioxilatului. Acesta, în continuare se transformă pe mai multe căi:



### Rol biochimic și fiziologic

- Biosinteza de porfirine, baze purinice, creatină, glutation
- conjugare cu acizi biliari cu care formează acizi biliari conjugați (ac. Glicocolic)
- conjugare cu acid benzoic → acid hipuric

**Procesele de conjugare fac parte din mecanismul de detoxifiere și eliminare a xenobioticelor.**

### Patologie

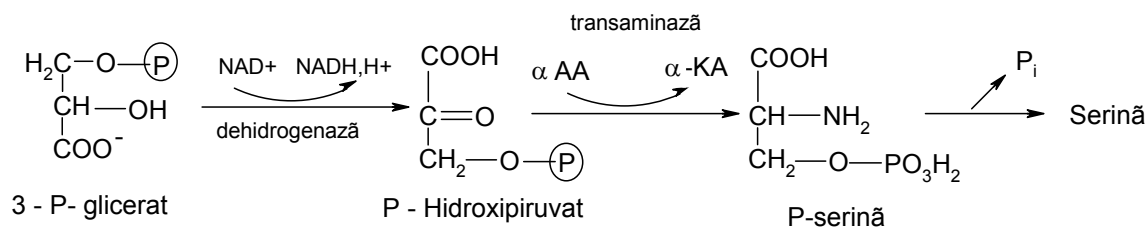
1. Hiperglicinemia non cetonică, congenitală (0,6-1 g/ zi).

Se datorează deficitului enzimei de clivare a glicinei. Boala este mortală în perioada copilăriei, excesul de glicină inhibând neurotransmițătorii.

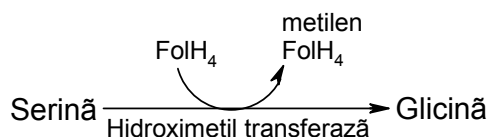
2. Oxaloza metabolică (are loc și în lipsa oxalaților din hrană). Se datorește blocării uneia sau mai multor căi ce metabolizează glioxilatul (calea reducerii la acid glicolic → oxaloza I sau condensarea cu  $\alpha$  KG → oxaloza II), amplificându-se compensator calea oxidării la acid oxalic, iar excesul de acid oxalic formează calculi renali.

**Alanina** Este un aminoacid biosintetizabil, glucoplastic. Metabolismul alaninei este legat de acidul piruvic, printr-o reacție de transaminare. Este implicată în metabolismul aminoacizilor la nivelul catabolizării aminoacizilor prin transaminare și respectiv în circulația aminoacizilor în etapa post prandial tardiv.

**Serina** Este un aminoacid biosintetizabil, glucoplastic. Principala cale de biosinteză pornește de la 3-fosfo-glicerat



Catabolismul serinei se desfășoară în principal pe calea:



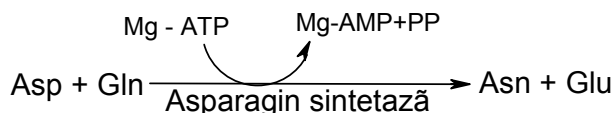
și secundar prin transformare în acid piruvic în prezența enzimei Ser-dehidrataza.

În ceea ce privește rolul în organism, serina reprezintă în primul rând, prin gruparea hidroxil, legătura dintre proteine și alte molecule: glucide, lipide, vitamine. Serina formează în aceste condiții legături esterice sau eterice. În al doilea rând, serina este un important precursor în sinteze de aminoacizi (glicină, cisteină), aminoalcooli (colamină, colină, sfingozină) sau lipide (fosfatidilserină).

**Acidul aspartic** Este un aminoacid neesențial, glucoplastic al cărui metabolism este legat de acidul oxalacetic în care se transformă reversibil printr-o reacție de

transaminare. Acidul aspartic are un rol esențial în ureogeneză, ciclul purinnucleotidelor, în sinteza bazelor purinice și pirimidinice.

**Asparagina** Aminoacid neesențial, glucoplastic. Se formează din acid aspartic. Gruparea amidică se formează pe baza azotului din Glu.



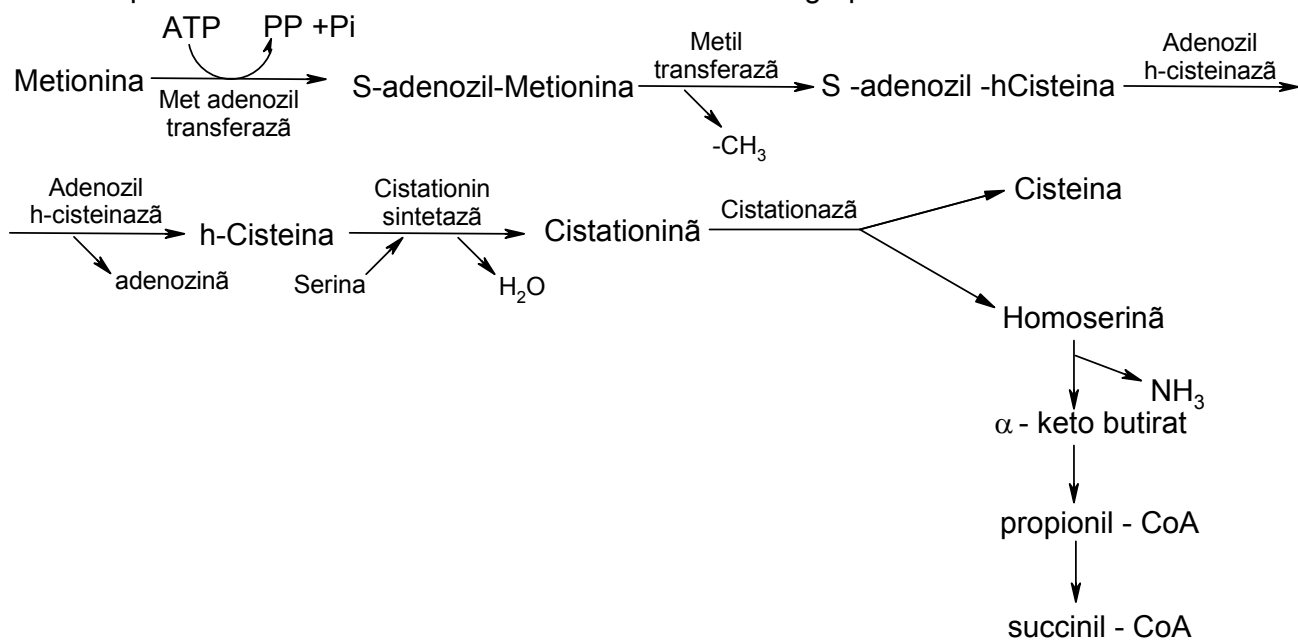
**Acidul glutamic** este aminoacid biosintetizabil, glucoplastic. Metabolismul acidului glutamic este legat de cel al acidului alfa-cetoglutaric, component al ciclului acizilor tricarboxilici. Acidul glutamic are un rol esențial în metabolismul aminoacizilor, deoarece sistemul glutamat- $\alpha$ -cetoglutarat reprezintă principalul sistem implicat în dezaminarea tuturor aminoacizilor. Acidul glutamic este precursor în sinteza unor aminoacizi ca Pro, Orn, Arg, Gln, His sau a unor molecule funcționale importante ca acidul  $\gamma$ -aminobutiric sau glutation. În procesul de coagulare a sângelui,  $\gamma$ -carboxilarea primelor 10 resturi de acid glutamic din protrombină sub acțiunea vitaminei K, duce la activarea trombinei și inițierea procesului de coagulare.

**Glutamina** este un aminoacid biosintetizabil, glucoplastic, a cărui metabolism este legat de cel al acidului glutamic.

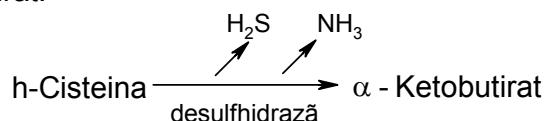


Glutamina are un rol deosebit în transportul și reutilizarea azotului în organism. Glutamina este implicată în procesul de amoniogeneză, ureogeneză, transfer de grupare amino, sinteza de baze azotate.

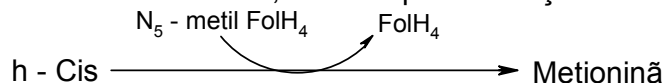
**Metionina și cisteina.** Metionina este aminoacid esențial, în timp ce cisteina se formează prin transferul unui atom de sulf de la metionină la gruparea hidroxil de la serină



În cazul unui necesar urgent de energie, homocisteina poate fi direcționată spre formarea de  $\alpha$ -ceto-butirat.

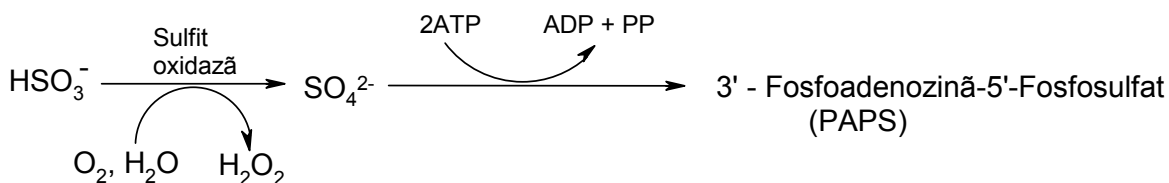
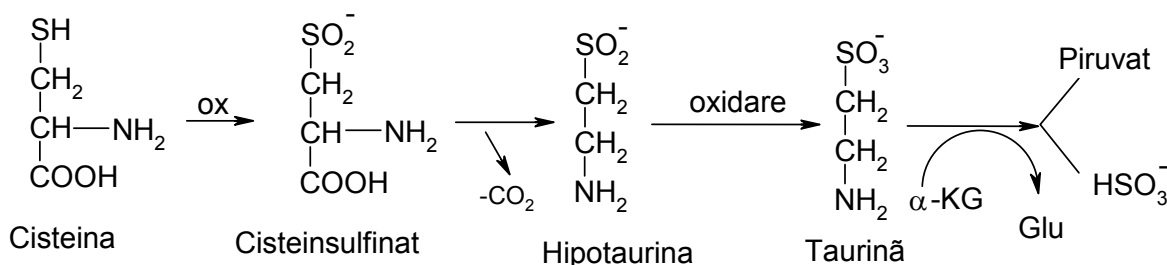


În cazul necesarului de metionină, aceasta poate fi obținută din homocisteină



Această reacție reprezintă singurul caz în care FolH4 transferă o grupare metil. S-adenozil-metionina este principalul donator de grupare metil, în reacțiile de metilare.

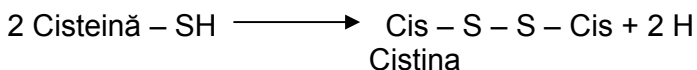
Cisteina este catabolizată pe mai multe căi, în funcție de nevoile celulei. Calea principală este:



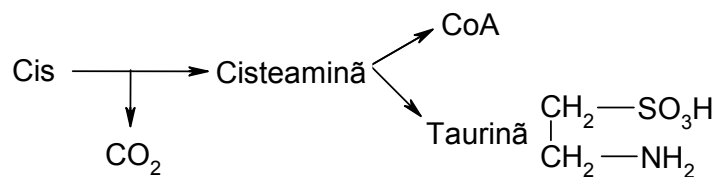
PAPS reprezintă principalul agent de sulfatare din organism, fiind implicat activ în reacțiile de sinteză a sulfatidelor, ganglioizidelor, heparinei etc. O cale secundară este transformarea cisteinei în piruvat și tiosulfat, acesta din urmă având rol în detoxifieri în cazul intoxicației cu cianuri.



Cisteina îndeplinește în organism în primul rând un rol reducător, grație grupării SH. Ea constituie un sistem oxidoreducător de tipul:



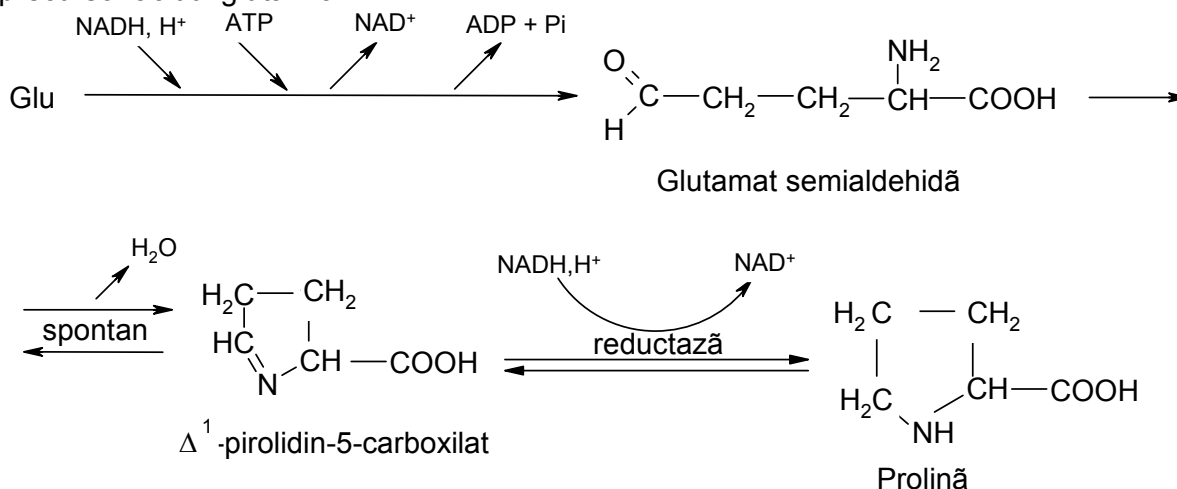
De altfel, cisteina constituie partea reducătoare din glutatation. Prin decarboxilarea cisteinei se obține cisteamină, precursor în obținerea Coenzimei A sau a taurinei.



### Patologia metabolismului metioninei și cisteinei

1. Hipermetioninemia. Este o boală congenitală, datorată defectului enzimei metioniladenozil transferază. Se manifestă prin retardare mintală.
2. Cistinuria congenitală. Este o maladie generată de defectele de reabsorbție renală ale cisteinei și a aminoacizilor bazici, proces în urma căruia va rezulta o eliminare masivă a aminoacizilor amintiți. Cisteina, fiind greu solubilă, va forma calculi renali. Tratamentul necesar: eliminarea calculilor, consum ridicat de lichide, alcalinizarea urinei prin dietă, medicație ce conjugă și elimină cisteina.
3. Cistinoza. Acumulare de cistină în lizozomi, datorată defectului de transport al cisteinei prin membranele lizozomale. Boala produce insuficiență renală în primii 10 ani de viață.
4. Hiperhomocisteinemia. Este o boală generată de defectul cistationinsintetazei, acumulându-se în sânge mari cantități de h-Cis și Met. Boala se va manifesta prin aterogeneză, retardare mintală și dislocarea de retină după ani de la debutul bolii. 25% din persoanele cu aterogeneză cu etiologie fără factor de risc prezintă deficit de activitate cistationin sintetazică.

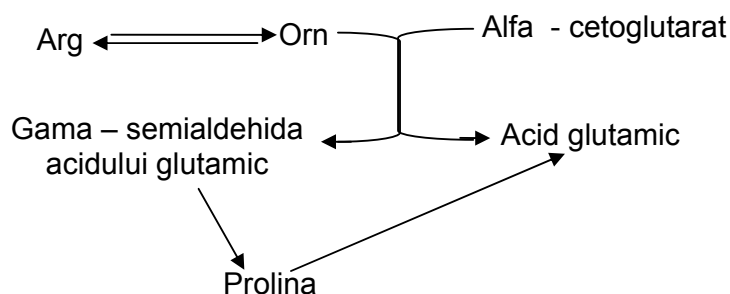
**Prolina** este un aminoacid neesențial, glucoplastic. Sinteza prolinei are ca precursor acidul glutamic.



Prolina poate fi hidroxilată, obținându-se 3-, respectiv 4-hidroxiprolina.

Catabolismul prolinei utilizează aceleași reacții din procesul de sinteză, dar în sens invers, cu deosebirea că enzimele ce catalizează reacțiile sunt diferite. Produsul final al catabolizării este acidul glutamic. În organism proline și derivații ei hidroxilați constituie principalii componenți ai proteinelor colagenice.

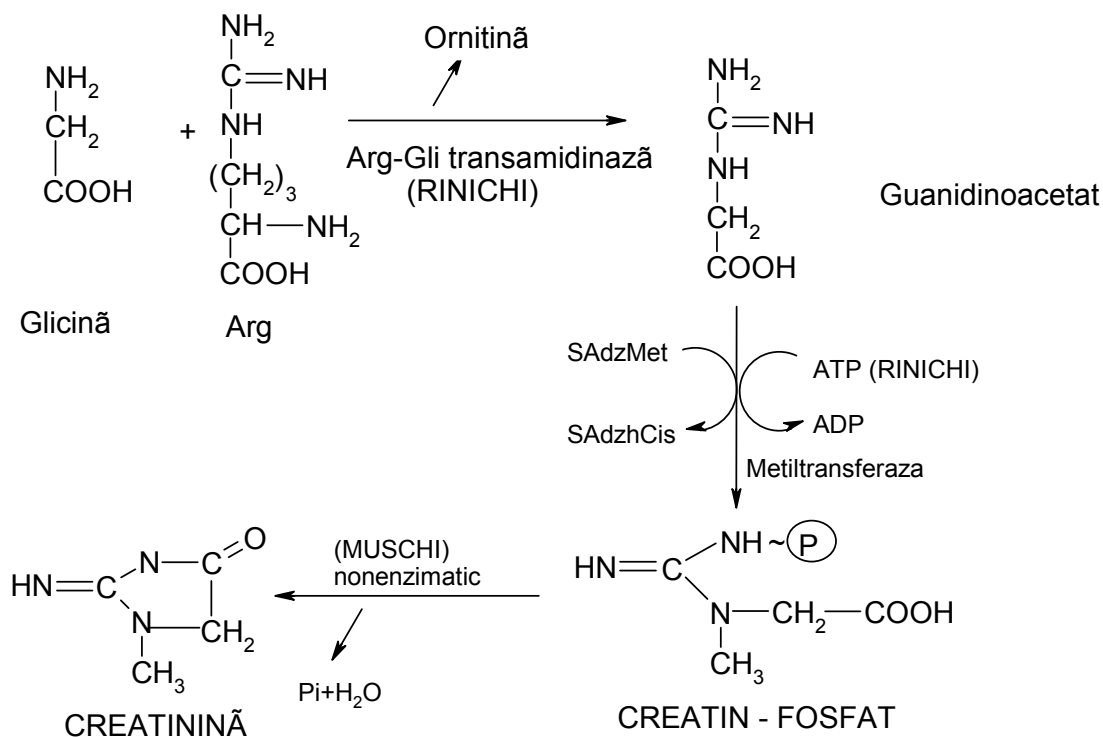
**Arginina** este un aminoacid glucoplastic, parțial esențial, aportul său alimentar fiind necesar doar în perioada de creștere. Sinteza argininei se desfășoară în rinichi, unde se găsesc enzimele ciclului ureogenetic, mai puțin arginaza. Precursorul sintezei poate fi considerat citrulina, ce provine în primul rând din mucoasa intestinală. În schimb, catabolismul are loc prin intermediul ornitinei.



Arginina este intermediar al ciclului ureogenetic și precursor în sinteza de prolină, ornitină sau acid glutamic. Un rol important este cel de precursor al sintezei oxidului de azot, principala moleculă implicată în transmiterea semnalelor vasodilatatoare.

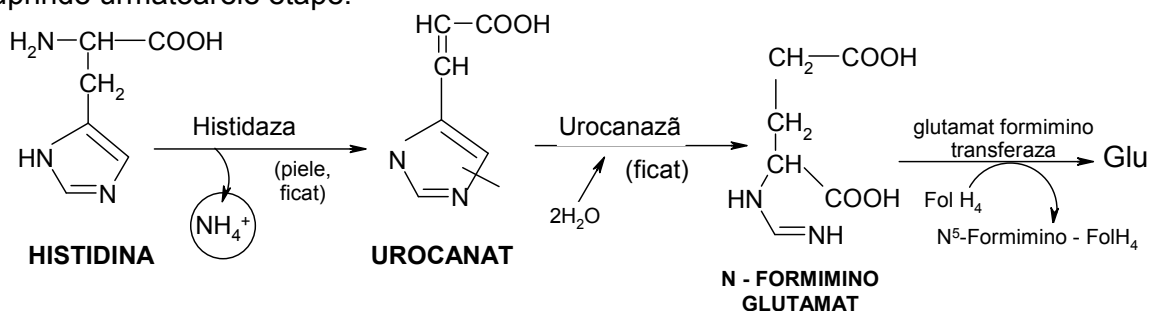


Un rol deosebit de important este legat de sinteza creatinei. Creatina, sub forma compusului macroergic creatin fosfat, este rezerva energetică a mușchiului, iar creatinina rezultată din catabolizarea creatinei, este o formă de eliminare a azotului rezultat în cursul catabolizării aminoacizilor. Ea se obține în rinichi prin transferul unei grupări guanidino de la o moleculă de arginină la una de glicină, iar compusul obținut este supus metilării.



Creatinfosfatul este un compus macroergic, cu rol energogen pentru țesutul muscular. Hidroliza restului fosfat produce, pe lângă eliberarea energiei și o reacție de ciclizare cu formare de creatinină. Aceasta poate traversa membrana celulei musculare, trece în plasmă fiind eliminată renal. Cantitatea de creatină depinde de masa musculară, zilnic 1–2 % din aceasta se transformă în creatinină. Concentrația creatininei, 0,7–1,4 mg%, este foarte stabilă deoarece depinde doar de masa musculară. Din acest motiv este folosită ca indicator (clearance renal) al funcției renale.

**Histidina** este un aminoacid glucoplastic, partial esențial. Catabolismul histidinei cuprinde următoarele etape:



Deși catabolismul His este o cale ireversibilă, s-a constatat că organismul poate rezista săptămâni cu o dietă fără His, fără a se manifesta semne carentiale. Acest lucru se datorește existenței, în mușchi, a unei dipeptide speciale, carnozina (beta-alanil-histidina). Aceasta îndeplinește în mușchi un rol tampon în timpul contracției, când se degajă mari cantități de acid lactic. Carnozina este de origine alimentară sau sintetizată din His și  $\beta$ -Ala cu consum de ATP. Tot din dietă provine și anserina (carnozină N-metilată). Ambele activează miozin ATP-aza.

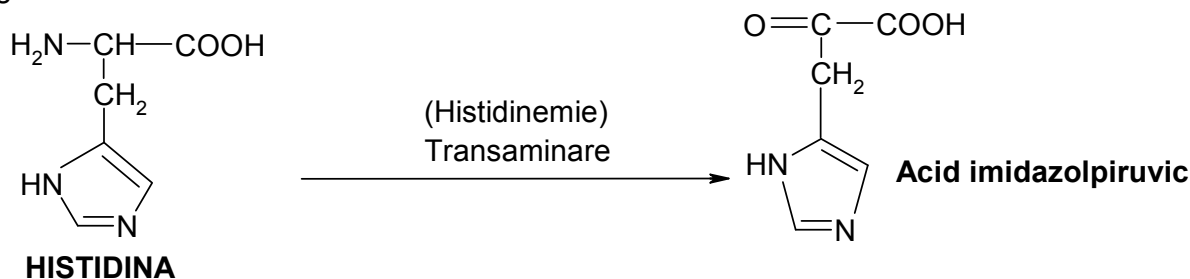
Sinteza His necesită 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) și ATP, urmând o serie de reacții comune cu cele de sinteză ale nucleotidelor pirimidinice.

În organism histidina îndeplinește mai multe roluri:

- Principalul element de legătură între proteine și metale, de exemplu legătura hem- $\text{Fe}^{2+}$  - globină este realizată prin intermediul a două resturi de histidină din structura globinei.
- Obținerea de grupări monocarbon
- Sinteza de carnozină și anserină
- Sinteza de histamină
- Testul de carență a  $\text{FolH}_4$  se face prin încărcarea cu histidină, când, în caz de deficit de acid folic apare în urină acid N-formiminoglutamic.

### Patologie

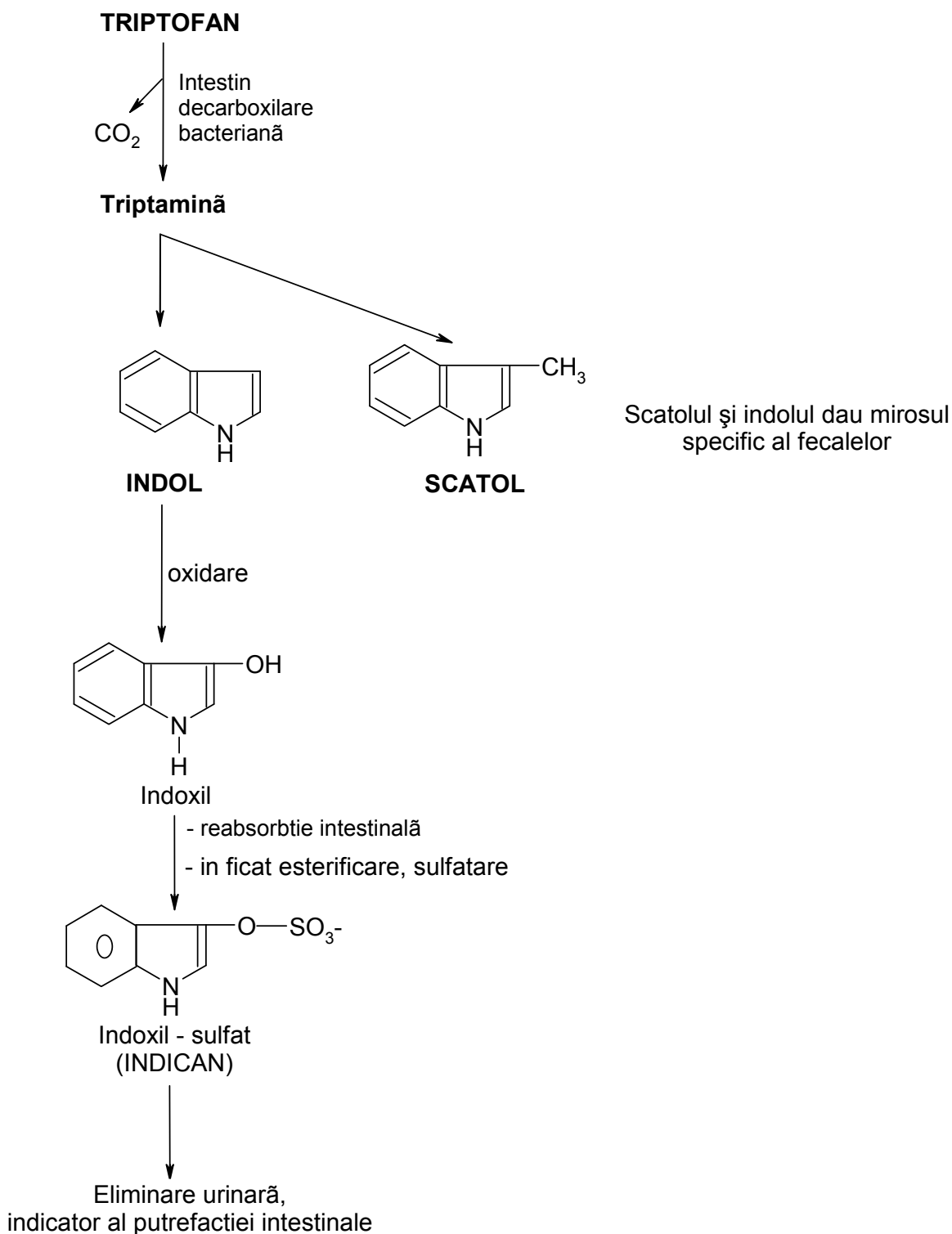
Principala maladie legată de metabolismul histidinei este histidinemia. Este o boală congenitală (1:10000) datorată defectului histidazei. În condițiile perturbării căii normale de catabolizare, se activează o cale nefiziologică ce produce acid imidazolpiruvic cuplat cu o acumulare de histidină în sânge și urină. Consecințele bolii: retardare mentală, vorbire greoaie.



**Triptofanul** este un aminoacid esențial mixt. Acesta prezintă mai multe căi de metabolizare, principala ducând la transformarea în alanină (glucoplastic) și acetoacetat (cetoplastic).







### Catabolismul și căile de eliminare ale triptofanului

Triptofanul este precursor al sintezei de alanină, serotonină, triptamină, melatonină. Triptofanul este, de asemenea și precursor al sintezei NAD<sup>+</sup>, putând fi astfel considerat o provitamină PP. La adult se consideră că sinteza NAD<sup>+</sup> pe bază de triptofan asigură tot necesarul corpului și din acest motiv nicotinamida nu ar mai îndeplini criteriile de vitamină.

O hrană bogată în triptofan induce somnul deoarece serotonina are acest efect. O hrană bogată în proteine inhibă somnul deoarece concurența dintre aminoacizi inhibă transformarea triptofan în serotonină.

O hrană bogată în glucide induce somnul deoarece eliberarea insulinei în sânge induce depozitarea aminoacizilor ce nu mai fac astfel concurență triptofanului.

### Patologie

1) Deficitul de vitamină B<sub>6</sub> – afectează activitatea enzimei *kinuneridază*, având ca rezultat eliminarea urinară de *kinureină* și *acid xantureic* (derivate nefiziologic al kinureinei). Urina capătă o colorație galben-verzuie caracteristică. Acesta este și un simptom în diagnosticul carenței de vitamină B<sub>6</sub>.

2) Boala HARTNUP – este cauzată de un deficit în absorbția intestinală și reabsorbția renală a triptofanului. Va crește foarte mult nivelul indicanului urinar. Alt efect negativ este scăderea producției de NAD<sup>+</sup>, apărând o simptomatologie de tip pelagră.

**Fenilalanina și tirozina.** Fenilalanina este un aminoacid esențial mixt. Tirozina este un aminoacid neesențial mixt, dar a cărui sinteză depinde în totalitate de fenilalanină. În lipsa fenilalaninei, tirozina devine aminoacid esențial.

### Patologie

Patologia metabolismului Phe și Tir este **cea mai importantă patologie legată de metabolismul aminoacizilor**, atât datorită incidenței (1: 5000) cât și datorită multitudinii de enzime afectate.

1) Fenilcetonuria - este cel mai important defect congenital în metabolismul aminoacizilor, având o incidență de 1/10000 la homozigoți și 1/50 la heterozigoți. Boala se datorează deficitului enzimei *fenilalaninhidroxilază*. În urma acestui deficit enzimatic se va produce acumularea unor mari cantități de fenilalanină (50-100 mg%), iar o parte din aceasta este catabolizată pe o cale anormală la acid fenil-piruvic (cetoacid).

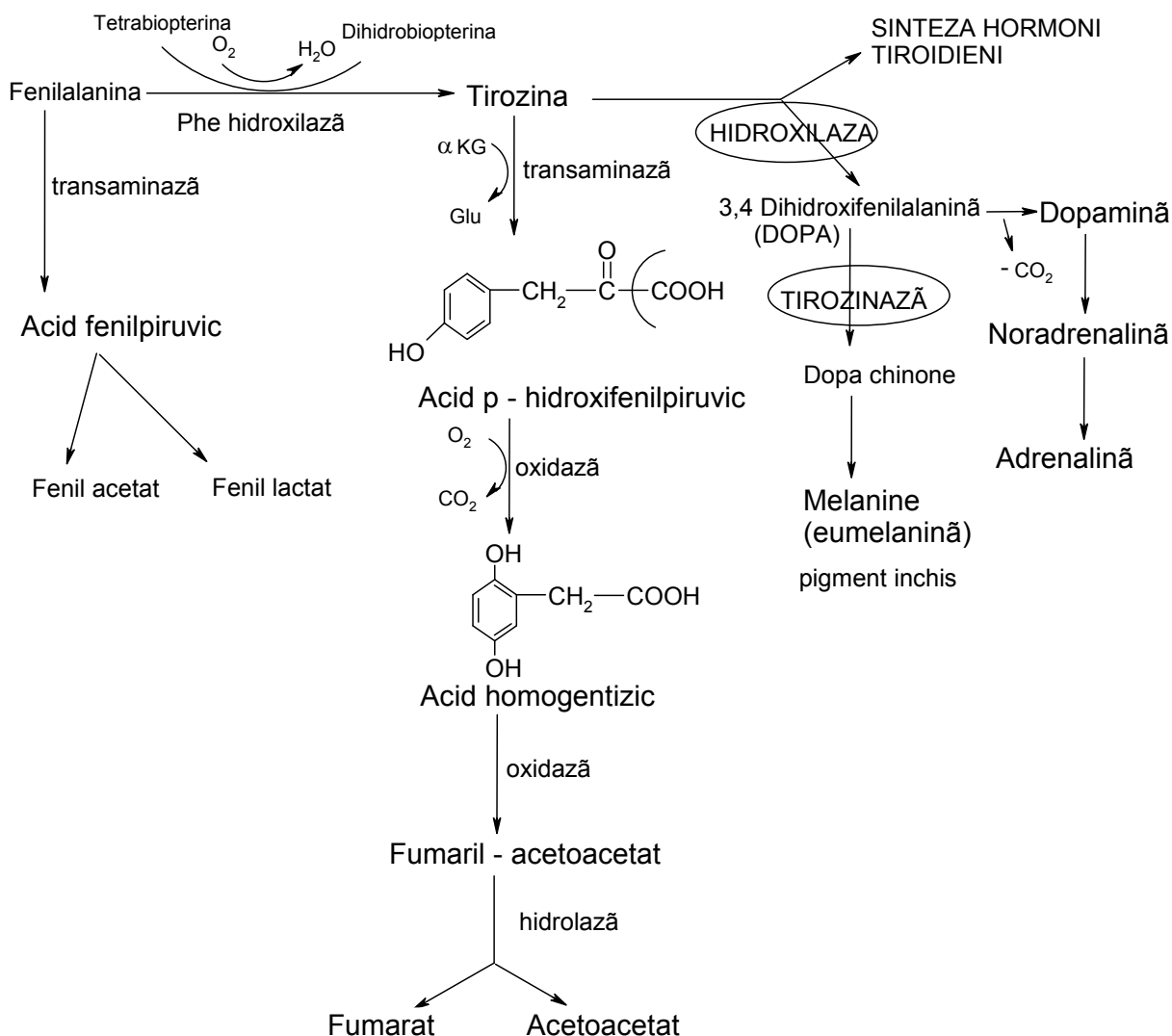
Excesul de fenilalanină și acid fenil-piruvic din sânge lezează grav SNC prin blocarea sintezei de mielină în mielocite și a sintezei de serotonină din triptofan, ceea ce duce la apariția unei forme grave de retardare mentală numită *idioția fenil-piruvică*. În plus, deficitul de tirozină produce o depigmentare la nivelul ochilor și pielii. Prezența acidului fenil-piruvic se determină prin dezvoltarea unei colorații verzui a urinei nou-născutului în contact cu FeCl<sub>3</sub>.

Dacă defectul se identifică în primele 2 săptămâni după naștere, se poate trata printr-o dietă săracă în fenilalanină timp de 6 ani, după care organismul reușește să depășească acest defect genetic.

Aproximativ 3% din cazuri se datorează defectului de *biopterină*. Aceasta este o tulburare mai gravă, deoarece biopterina este implicată și în sinteza catecolaminelor și a serotoninei. Tratamentul este reprezentat de aportul alimentar de biopterină.

2) Alcaptonuria (alcapton=denumirea veche a acidului homogentizic) - este o afecțiune menționată în secolul 16 și descrisă în 1859 de Garrod ca afecțiune metabolică moștenită. Boala se datorează deficitului enzimei *homogentizat oxigenază*. În aceste condiții, catabolismul tirozinei se oprește la acidul homogentizic, iar acesta se acumulează în sânge și se elimină masiv pe cale urinară. Deși acidul homogentizic este incolor, în contact cu aerul se oxidează la chinonă, care polimerizează, formând un pigment de culoare închisă (negru). Astfel boala se diagnostichează ușor prin urina care se înnegrește în contact cu aerul.

În organism, în timp, pigmentul provenit din acidul homogentizic se depune la nivelul oaselor și articulațiilor, proces numit *ocronoză* (înnegrirea și necroza țesuturilor) și dezvoltă o formă de artrită.



### Căile de metabolizare ale fenilalaninei și tirozinei.

3) Albinismul – acest termen cuprinde un spectru larg de sindroame clinice caracterizate prin hipomelanoză, datorată defectelor genetice în melanocitele din ochi și piele. Cauza o constituie absența *tirozinazei*. La nivelul pielii există o sensibilitate la soare și are loc o creștere a incidenței cancerului, iar la nivelul ochilor apare fotofobia.

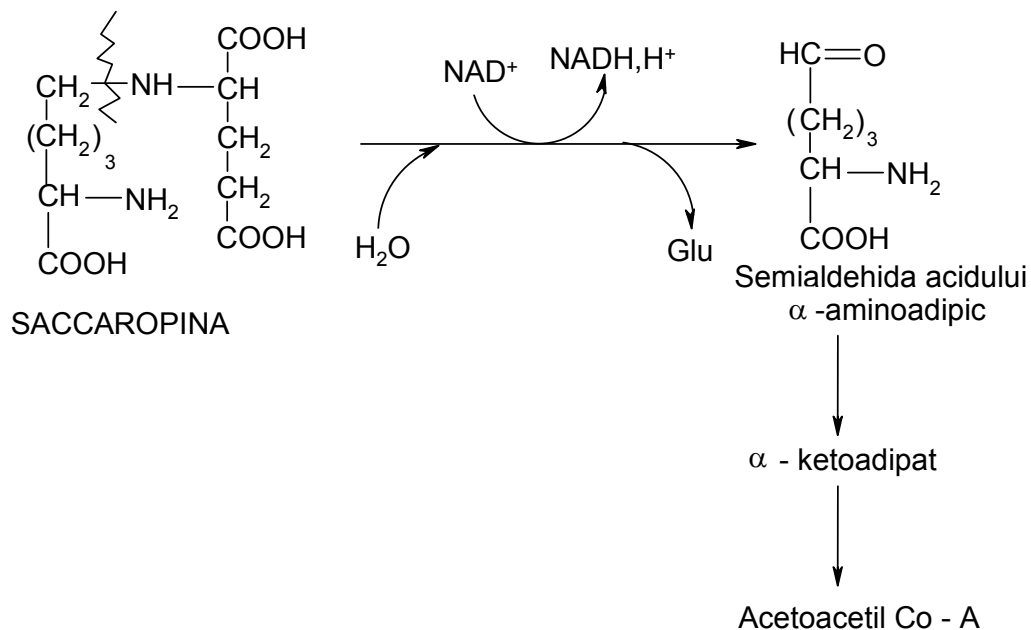
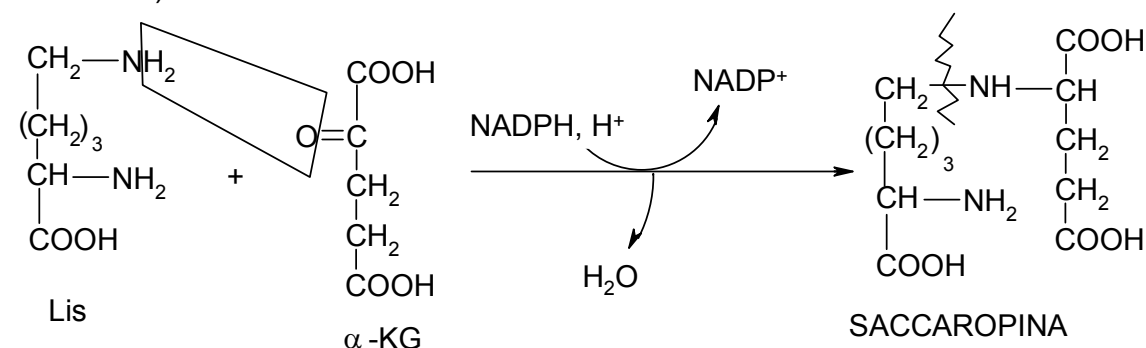
4) Tirozinemiile – sunt afecțiuni datorate defectului genetic al enzimelor implicate în catabolismul tirozinei. Efectul este acumularea tirozinei în sânge cu efecte negative asupra SNC .

- tipul I – este produsă de deficitul *fumaril-acetoacetat hidrolazei*, ceea ce duce la acumularea fumaril-acetoacetatului și maleil-acetoacetatului. Aceștia sunt agenți de alchilare care alchilează ADN, având astfel rol în apariția cancerului. Se produc de asemenea tulburări renale, blocaj hepatic și polineuropatii.
- tipul II – este datorată deficitului *transaminazei* tirozinei, ducând la creșterea în sânge a tirozinei și producând retardare mentală și leziuni oculare.
- tipul III – *tirozinemia nou-născutului* – se datorează unui defect al *oxigenazei* acidului homogentizic.

**Lizina** este un aminoacid esențial, cetoplastic, sintetizat de microorganisme. Lizina nu participă la reacții de transaminare; totuși experiențele cu lizină marcată radioactiv au demonstrat catabolismul prin transaminare la gruparea  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>.

Lizina este un aminoacid bazic implicat în stabilirea legăturilor dintre proteine și metale, proteine cu acizi nucleici, proteine și ubiquitină.

Lizina are rol în sinteza carnitinei (rol în transportul acizilor grași în mitocondrii).



#### Catabolismul lizinei

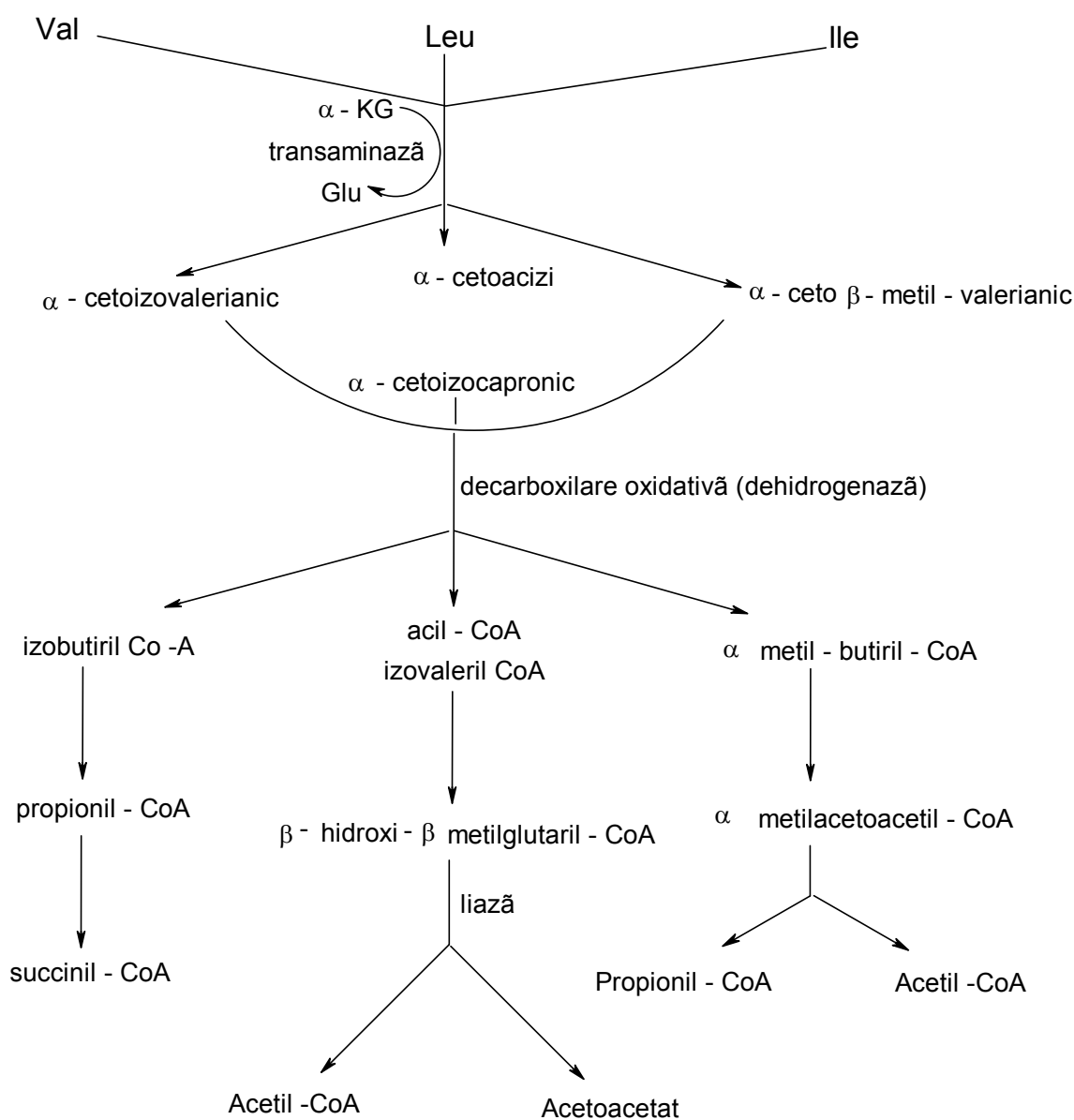
## Patologie

Se cunosc 2 tulburări metabolice ale lizinei:

1) Hiperlizinemia – datorată deficitului de *saccharopin dehidrogenază*, în urma căreia se acumulează în sânge lizină și saccaropină. Această afecțiune este benignă.

2) Lizinuria – datorată deficienței de transport al lizinei la nivelul mucoasei intestinale și la nivel renal. Are loc o scădere la 1/3 a nivelului plasmatic al lizinei, argininei, ornitinei; se dezvoltă hiperamonemie, apare subțierea părului, reducerea țesutului muscular, osteoporoză, toate reflectând deficitul de Liz și Arg. Hiperamonemia se tratează cu citrulină.

**Valina, leucina și izoleucina.** Valina, leucina și izoleucina sunt aminoacizi esențiali, iar din punct de vedere gluco- și cetoplastic: valina – glucoplastic, leucina – cetoplastic, izoleucina – mixt.



**Căile de metabolizare ale valinei, leucinei și izoleucinei**

### **Patologie**

Principală boală genetică legată de metabolismul aminoacizilor ramificați se numește boala urinei cu miros de sirop de arțar, produsă de defectul genetic al *dehidrogenazelor* cetoacizilor proveniți din aminoacizii ramificați. Boala are drept rezultat acumularea cetoacizilor și a aminoacizilor în sânge precum și eliminarea masivă a acestora pe cale urinară (cetonurie). Urina are un miros specific de malt sau de sirop de arțar. Boala produce retardare mentală, tulburări neurologice și, în condiții extreme, decesul în primul an de viață.