

Pentru materialul de curs, corespondenta se realizeaza cu cadrul de predare, la adresa de corespondenta de mai sus

## Cursul 5

### Notiuni de metabolism glucidic

#### 1. Funcțiile glucidelor:

- Glucidele → compuși cu largă răspândire în lumea vegetală și animală
  - **Surse** de energie pentru toate celulele organismelor vii
  - **Depozite** de energie sub formă de glicogen hepatic și muscular
  - Rol **structural** și de susținere → intră în structura țesuturilor conective ale matricei osoase
  - Rol **funcțional**: MPZ – intra în structura substanțelor de grup sanguin
  - Rol **hormonal** (hormoni glicoproteici, LH, FSH, TSH.)
- **Aportul glucidic: La adult 250 – 350 g/zi**
  - **Glucosa** → apare ca atare în cantitate mică (mai ales ca produs de degradare culinară)
  - **Amidon, glicogen, celuloză** - toate aprox (200 – 250 g)
  - **Celuloza** (20 – 25 g) → îndeplinește rolul de agent mecanic de stimulare a peristalticii.

**FIBRELE ALIMENTARE : celuloza, hemiceluloza, lignina, amidonul rezistent, (insolubile în apă și pectinele solubile** nu sunt CATABOLIZATE și au valoarea energetică apropiată de zero.

Ele au rol **anticancerigen** (scad staționarea produsilor de metabolism în colon), **scad colesterolul**, mențin o dietă, **reducând absorbția**, **DAR pot săraci organismul în elemente esențiale.**

#### 2. Digestia glucidelor

- Asigură **hidroliza glucidelor** (poli și oligo zaharidelor) **până la monozaharide**
- Se realizează la nivel bucal și intestinal cu participarea unor enzime hidrolitice - **Hidrolaze, (glucozidaze, galactozidaze**
- a. Digestia bucală cuprinde:**
  - Digestia amidonului și a glicogenului sub acțiunea **ptialinei- amilaza salivara** . Are loc liza legăturilor  $\alpha$ -glicozidice 1- 4 cu eliberare de **dextrine** . Ph de acțiune = 6-7; la pH acid, în stomac, enzima este inhibată
- b. Digestia intestinală cuprinde:**
  - **Un proces hidrolitic** (la nivelul lumenului intestinal → se realizează pe seama **amilazei pancreatice** cu eliberarea de resturi dizaharidice și liza legăturilor 1-6 glicozidice
  - **Un proces parietal (la nivelul celulelor intestinale)** cu formare de glucoză și hidroliza lactozei și a zaharozei

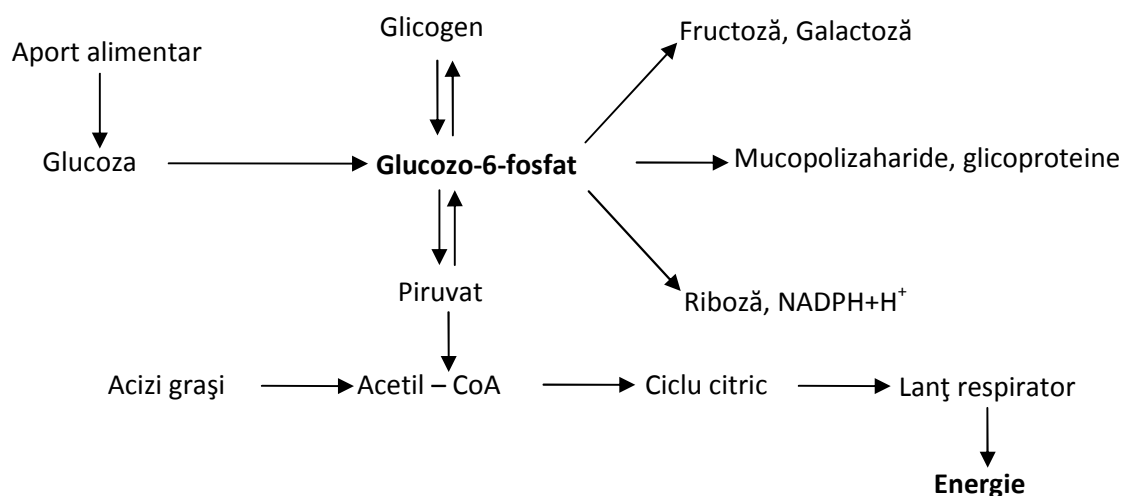
#### 3. Absorbția glucidelor

- Fenomen mixt de transport activ și de difuziune , necesită ATP
- După absorbție, monozaharidele sunt apoi **vehiculate prin vena portă la ficat**

#### 4. Posibilitățile prelucrării metabolice a glucozei

Glucosa este **sursa majoră de energie pentru țesutul nervos**, reprezintă **unica sursă de energie pentru: mușchiul scheletic în faza inițială a contractiei și eritrocit** . În țesutul adipos este sursă de glicerol pentru sinteza **triacilglicerolilor**

**Glucoza este cel mai important glucid din organism**, fiind metabolizată în toate celulele. Modul în care este metabolizată depinde de tipul celulei și de starea fiziologică a organismului. Principala utilizare a glucozei este cea de **substrat energetic, direct sau stocată sub formă de glicogen sau lipide** pentru ca energia să poată fi utilizată ulterior. În condiții de satisfacere a necesarului energetic, glucoza mai poate fi utilizată în procese de **sinteză a altor compuși**.



#### 4.1. Fosforilarea glucozei (Activarea celulară a glucozei și formarea esterului glucozo-6-fosfat în citosol),

Pentru a fi metabolizată glucoza **trebuie să pătrundă intracelular, insulino-dependent în majoritatea celulelor – excepție: hepatocit și eritrocit**.

Mecanisme: **difuziunea facilitată și transportul activ**. Indiferent de calea metabolică urmată, prima transformare a glucozei în celulă este reacția de **activare prin fosforilare** la glucozo-6-fosfat. **reacție exergonică, ireversibilă**, cu eliberare de Q și consum ATP).

*Enzime ce catalizează reacția:*

**-Hexokinaza (I, II, III)** în majoritatea celulelor, cu afinitate f mare pt glucoza asigură producerea reacției la cantități mici de glucoză

**-Glucokinaza (hexokinaza IV)** acționează în hepatocite, la concentrații mari de glucoză. **Postprandial** prin vena portă, ajunge în ficat o cantitate mare de glucoză, glicemia ajungând aici la 300 - 400 mg%. Concentrația celulară a enzimei **este scăzută/nulă în DZ și inanție**

#### 4.2. Catabolizarea glucozei

- Catabolizarea glicolitică a glucozei **are loc** în toate țesuturile vii.
- Procesul de degradare a glucozei se poate desfășura **în prezența oxigenului (aerobioză)** sau în absența lui (**anaerobioză**), mecanismul general fiind identic.

Energia se obține din glucoză prin **reacții de oxidare cuplate cu reacții de fosforilare de lanț respirator (în condiții aerobe)** sau de fosforilare de substrat în anaerobioza

**4.2.1. Catabolismul oxidativ complet al glucozei** În condiții de aerobioză, glucoza este oxidată total până la CO<sub>2</sub> și apă. 
$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6 \text{O}_2 \rightarrow 6\text{CO}_2 + 6 \text{H}_2\text{O} \quad \Delta G^0 = - 686 \text{ kcal/ mol}$$

Oxidarea totală cuprinde 4 etape:

**I. Oxidarea glucozei la acid piruvic în citoplasmă** (calea Embden – Mayerhof), etapă caracteristică metabolismului glucidic.

**II.Oxidarea acidului piruvic la acetyl-CoA, în mitocondrie**, etapă caracteristică metabolismului glucidic.

**III.Oxidarea acetyl-CoA în ciclul citric (etapa comună metabolismului glucidic, lipidic și proteic, în mitocondrie )** cu obținerea de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{FADH}_2$  și  $\text{GTP}$ .

**IV.Oxidarea hidrogenului în lanțul respirator, proces cuplat cu sinteza de ATP**, etapă comună metabolismului energetic.(în mitocondrie)

**ETAPA I. Oxidarea glucozei la acid piruvic în citoplasmă - calea Embden-Mayerhof** se desfășoară în două faze:

a.formare de acid 2-fosfoenolpiruvic (compus macroergic) sub acțiunea ENOLAZEI, enzima inhibată specific de ionul  $\text{F}^-$  (fluor), acesta fiind utilizat la recoltarea sângelui în vederea determinării glicemiei.(fiind împiedicată degradarea între momentul recoltării și cel al determinării)

b.In a 2-a faza, acidul fosfoenolpiruvic, se transformă în acid enolpiruvic (aici se generează ATP) iar acesta în acid piruvic. Formarea acidului piruvic este stimulată de insulină, este puternic exergonică, cu eliberare de ATP și însoțită de eliberare de  $\text{Q}$

### Rolul căii EM

**1.rol energogen** →: pentru 1 mol glucoză → 2 moli ATP, 2 moli ( $\text{NADH} + \text{H}^+$ ) care reprezintă în mod potențial 5 moli ATP (cu condiția prelucrării echivalenților reducători în cadrul lanțului respirator), **total 7 moli de ATP**

**2. rol în furnizarea unor intermediari** cu rol de molecule funcționale, de ex acid 2,3 bisfosfoglicerat → prezent în cantități mari în eritrocite → favorizarea oxigenării tisulare

**3. rol în sinteze prin furnizare de precursori:!!! numai dacă sunt satisfăcute mai întâi nevoile energetice:**

- pt gluconeogenază și sinteza unor aminoacizi – alanina ALA-
- pt sinteza de triacilgliceroli , (! în țesutul adipos este unica sursă a sintezei de trigliceride)
- pt sinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice din riboză-5 P
- pt constituirea Glicozaminoglicanilor și glicoproteinelor, din hexozamine),

**Reglarea căii EM (enzimatică și hormonală):Insulina** are rol în desfășurarea căii prin stimularea unor enzime – cheie ale căii metabolice.

**Bilanțul energetic global al oxidării aerobe complete a glucozei = 34 moli ATP generați - 2 moli ATP consumați = 32 moli ATP**

**Randamentul ( $\eta$ )** înmagazinării energiei în legături macroergice ATP se calculează prin raportul dintre: Energia utilizată în formarea legăturilor macroergice în ATP:  $32 \times 7,3 = 233,6 \text{ kcal/mol}$  și Energia totală eliberată,  $\Delta G^{0'}$  = - 686 kcal/mol.

$$\eta = \frac{32 \times 7,3}{686} \times 100 = 34 \%$$

**ETAPA II. Oxidarea acidului piruvic la acetyl-CoA.** ( Decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic)

Procesul are loc în mitocondrie și din acest motiv este necesar ca acidul piruvic (format în citoplasmă în calea Embden-Mayerhof) să traverseze membrana mitocondrială.intrând în mitocondrie, printr-un transport activ,(de tip antiport) în timp ce un ion  $\text{HO}^-$  o părăsește.

În mitocondrie, piruvatul este decarboxilat oxidativ rezultând acetyl-CoA,  $\text{CO}_2$  și hidrogen transferat coenzimei  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+$ .

Procesul este catalizat de un sistem multienzimatic, numit piruvat dehidrogenază. Acest complex cuprinde trei enzime dehidrogenaze, fiecare având alt cofactor enzimatic și catalizând o etapă intermediară distinctă: TPP, acid lipoic, FAD. Piruvat DH este activă în stare defosforilată și stimulată de Insulina.

**Bilanț energetic al etapei :** se formează **2 legături tiol macroergice**, în cele două molecule de acetyl-CoA formate și **2 NADH, H<sup>+</sup>** care, pot genera **5 molecule de ATP**. (în Lant resp)

**Patologie.** a. Enzima **piruvat dehidrogenază** necesită **existența în cantitate suficientă a cofactorilor derivați din vitamine: B1, B2, acid lipoic**. Orice deficit sever al acestor vitamine produce exces de piruvat și de lactat, **cu acidoză lactică**. b. **Deficitul genetic al piruvat dehidrogenazei**, peste 60% , produce microencefalită, atrofie optică, disfuncție motorie, retard mental. c. Arseniatul este o otrăvă puternică, ce se leagă de **acidul lipoic** (cofactor al enzimei), blocând activitatea ei. (dar se leagă și de **grupările sulfidril din cheratina imatură din păr și unghii**, fenomen utilizat în medicina legală la identificarea otrăvirilor cu arsen.)

### **ETAPA III. Ciclul acizilor tricarboxilici (ciclul citric, ciclul Krebs, în mitocondrii.)**

- Reprezintă **o cale comună de catabolism pentru acetyl-CoA** (rezultată din catabolismul particular al glucozei, al acizilor grași și al unor AA).
- Reprezintă **calea finală comună de catabolism** a principalelor componente nutritive și **nu are caracterul unei etape specifice a catabolismului glucidic**.
- Este constituit dintr-**un șir de reacții oxidative și auxiliare prin care atomii de H ai radicalului acetyl sunt preluați de coenzime, iar atomii de C sunt eliminați ca și CO<sub>2</sub>**
- Se desfășoară de-a lungul unui șir de reacții ce definesc **un circuit**, cu generarea tranzitorie a unor **acizi tricarboxilici** : acid citric, cis –aconitic și izocitric ⇒ **caracter ciclic, amfibolic (anabolic și catabolic)**
- Se desfășoară

**Reacțiile individuale ale ciclului citric se desfășoară în 8 pași:**

1. Formarea acidului citric

2. Izomerizarea acidului citric la acid izocitric intermediar fiind acidul cis-aconitic;

3. Oxidarea acidului izocitric la acid alfa-cetoglutaric, cu formarea primei molecule de CO<sub>2</sub> = reacție reversibilă, catalizată de izocitrat dehidrogenaza NAD-dependentă

4. Decarboxilarea oxidativă a acidului α-cetoglutaric până la acid succinic , cu producerea celei de-a doua molecule de CO<sub>2</sub> (generează nemijlocit ATP printr-o fosforilare de substrat).

5. Oxidarea acidului succinic la acid fumaric

6. Hidratarea acidului fumaric la acid malic

7. Oxidarea acidului malic la acid oxalacetic

8. Reluarea ciclului de reacții pentru o nouă moleculă de acetyl Co A

**Rezultatul global al desfășurării reacțiilor ciclului citric:**

**Acetyl-CoA + 3NAD<sup>+</sup> + FAD + (GDP + Pa) + 2H<sub>2</sub>O → 2CO<sub>2</sub> + 3(HADH+H<sup>+</sup>) + FADH<sub>2</sub> + GTP + CoA-SH**  
**1 GTP → 1 ATP.**

În condiții aerobe, oxidarea echivalenților reductori va genera

3 moli NADH+H<sup>+</sup> → 3 x 2,5 ATP = 7.5 ATP

1 mol FADH<sub>2</sub> → = 1,5 ATP

**TOTAL ATP = 1ATP + 7,5 ATP +1,5 ATP = 10 ATP**

**Rolul ciclului citric:** *Ciclul are un caracter amfibolic, având atât un rol catabolic (energogen), cât și un rol anabolic. Funcționarea ciclului citric depinde strict de prezența O<sub>2</sub>.* În cadrul rolului anabolic: **a) intermediarii ciclului pot constitui precursori** în diferite căi de sinteză: **gluconeogeneză** (toti intermediarii), **sinteza aminoacizilor biosintetizabili** (unii intermediari), **sinteza de porfirine**, , **sinteza de acid glutamic, baze**

purinice și pirimidinice (acidul  $\alpha$ -cetoglutaric), sinteza de acid aspartic, baze purinice și pirimidinice (acidul oxalacetic). **b) unele reacții ale ciclului sunt utilizate în procese de sinteză** cum ar fi: gluconeogeneza, sinteza acizilor grași, ureogeneza, sinteza purin – nucleotidelor

**Reglarea ciclului citric:** Activitatea ciclului citric  $\rightarrow$  condiționată de disponibilul de acetyl-CoA

**Aerobioza este obligatorie pentru desfășurarea ciclului**  $\rightarrow$  asigură reoxidarea coenzimelor reduse prin funcționarea lanțului respirator.

**ETAPA IV.** Oxidarea hidrogenului în lanțul respirator, proces cuplat cu sinteza de ATP ( **fosforilarea oxidativă de lant respirator** ), oxidează hidrogenii proveniți din toate celelalte trei etape ale catabolismului oxidativ complet al glucozei, conform ecuațiilor generale:



**4.2.2. Glicoliza anaerobă** *Deși oxidarea aerobă a glucozei este mecanismul major de oxidare al glucozei, în o serie de țesuturi oxidarea are loc în condiții anaerobe. Glicoliza anaerobă poate fi :*

*- **mecanism unic** de oxidare a glucozei în eritrocite (lipsite de mitocondrii) sau în țesuturi cu oxigenare redusă retină, cornee, cutanate, medulara internă a rinichiului, celule nervoase, fibre musculare albe.*

*- **mecanism parțial în țesuturi cu creștere rapidă, cum ar fi țesutul embrionar și țesutul canceros** (50% din metabolismul glucozei este anaerob)*

*- **mecanism temporar** în condițiile unui deficit temporar al alimentării cu oxigen, cum ar fi mușchii scheletici în efort intens și prelungit.*

*În absența oxigenului, coenzimele ce preiau hidrogenul în cursul reacțiilor de oxidare nu pot fi reoxidate (regenerate) prin cedarea hidrogenului către oxigen.  $\Rightarrow$  oxidarea glucozei se oprește la **acid piruvic**, care devine acceptorul de hidrogen de la coenzima  $\text{NADH} + \text{H}^+$  transformându-se în **acid lactic**, produsul final al catabolismului anaerob al glucozei – glicoliza anaerobă*

**Glucoză  $\rightarrow$  2 Acid lactic,  $\Delta G^\circ = -47 \text{ kcal/mol}$**  (Procesul este slab energogen în raport cu faza aeroba) Are loc formarea a 2 molecule de ATP, pentru care se utilizează 14,6 kcal.

**Randamentul este:**  $\eta = 2 \times 7,3 \times 100 / 686 = 2 \%$

**Rolul glicolizei anaerobe  $\rightarrow$  asigurarea sintezei de ATP în condiții de anaerobioză, mecanism energogen de eficacitate redusă.**

Deoarece acidul lactic conține încă o mare cantitate de energie, *pentru ca risipa de glucoză să fie cât mai mică, s-au dezvoltat **mecanisme de recuperare a acesteia bazate pe intercolaborarea metabolică dintre celula hepatică** ( ficat = organ mai bine oxigenat ca mușchiul, în care se depozitează glucoza sub forma de glicogen) și **mușchiul scheletic** (în care se produce acid lactic ce ajunge pe cale sanguină la ficat)  $\rightarrow$  **CICLUL CORI***  
**Evidențierea în laborator a glicolizei anaerobe prin RAPORTUL LACTAT prezent în plasmă în mod normal 9 mg / 100 ml /PIRUVAT 0,9 mg / 100 ml**

**Reglarea glicolizei anaerobe:** *ca și calea E-M, este reglată de aceiași factori cu excepția oxigenului. În cazul  $\text{O}_2$ , se respectă efectul Pasteur “**oxidația (prezența oxigenului) inhibă fermentația (glicoliza anaerobă)**”.*

*In mușchi, insuficienta oxigenare în efort, obligă mușchiul să utilizeze glicoliza anaerobă pentru a obține energia necesară funcționării. !!! În țesutul canceros efectul Pasteur nu funcționează, țesutul utilizând glicoliza anaerobă indiferent de gradul de oxigenare.*

**Patologia glicolizei anaerobe:** a. Acidoza lactică este cea mai comună formă de acidoză metabolică. Se datorește fie creșterii sintezei, fie scăderii utilizării acidului lactic (altitudinile înalte, exercițiul fizic, boli pulmonare, anemie severă, intoxicații cu CO sau CN când se blochează catena respiratorie și hemoglobina, intoxicații cu alcool, cancer). b. Deficitul genetic al enzimelor glicolizei. Deficitul total este fatal, deoarece eritrocitele și neuronii obțin energie numai din glicoliză, deficitul parțial al unor enzime generând anemii hemolitice.

### 4.3. Alte cai de metabolizare a glucidelor

#### 4.3.1. Ciclul (calea) pentozofosfaților

Are loc în țesuturi în care glucoza poate suferi un proces de **oxidare directă**: hepatic, adipos, cortexul suprarenal, glanda mamară în lactație, testiculele, glanda tiroidă, eritrocitele. Este redusă ca intensitate în mușchiul striat.

- Procesul are loc în citoplasmă, în paralel cu calea ME., cu care interferează.
- Dintre enzimele implicate, de importanță medicală sunt 2 dehidrogenaze, producând  $(\text{NADPH} + \text{H}^+) =$  **rolul esențial al căii**
- Se produc și **decarboxilări** cu formare de **pentoză activate**, necesare în sinteze de **nucleozide și acizi nucleici**.
- Se descriu 2 etape: **a. Etapa oxidativă (conversia hexozelor la pentoză)**, cu ajutorul DH. Pentozele vor fi utilizate în sinteza Acizilor Nucleici, a coenzimelor, a compusilor macroergici sau sunt metabolizate în continuare. **b. Etapa de utilizare a pentozofosfaților** → se realizează conversia pentozelor la hexoze (în adipocit, glanda mamară, glanda suprarenală). Hexozele urmează a fi oxidate pe cale glicolitice. În etapa de utilizare a pentozofosfaților participă 2 enzime (transcetolaza și transaldolaza) care rearanjează atomii de C, rezultând hexoze și trioză care trec în calea M. E.

#### Rolul și importanța medicală a căii pentozofosfaților

Este o cale neenergică, dar are rol în sinteza de molecule importante pentru organism:

**a.  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  necesar:**

-În sinteze → acizi grași, colesterol, hormoni sterolici, AA

-În detoxifiere → hidroxilarea unor compuși străini organismului

-În eritrocit (în membrana eritocitară și în Hb). Calea pentozofosfaților împiedică acumularea apei oxigenate, (cu acțiune oxidantă asupra Hb și lipidelor membranare) datorită unui sistem redox **Glutation oxidat / glutation redus. Acesta asigură formarea apei și împiedică !!!! acumularea de apă oxigenată în eritrocit care ar reduce durata de viață a acestuia (este expus la numeroase agresiuni oxidante cu formare în exces de metHb, de ex în INTOXICATIA CU NITRITI).**

**b. Ribozo-5-P** → necesar celulei pentru sinteza de nucleotide

Semnificația patologică → deficitul de glucozo 6-P-dehidrogenază → este frecvent în mod special în teritoriile infestate cu malarie. Principala manifestare a defectului este legată de eritrocit (anemie hemolitică).



#### 4.3.2. Gluconeogeneza

Sinteza de novo a glucozei, utilizând ca precursori acid lactic, aminoacizi și glicerol se numește gluconeogeneza și reprezintă singura sursă de glucoză în perioada de foame.

Gluconeogeneza are loc în ficat și în cortexul renal (doar 10 % din glucoză, comparativ cu ficatul). Recent a fost demonstrată gluconeogeneza și în enterocit.

Gluconeogeneza utilizează reacțiile (doar cele reversibile!!!) ale glicolizei în sens opus. Reacțiile ireversibile vor fi înlocuite de reacții distincte. (în funcție de particularitățile tesuturilor)

În ficat și rinichi ⇒ prin GNGeneza se produce glucoză liberă

În mușchiul scheletic ⇒ se produce doar forma activată, glu-6-P, pt ca nu acționează fosfataza deci → stocare și reutilizare a G-6-P.

Când nevoile energetice ale tesutului sunt MAXIME, se face gluconeogeneza din acid piruvic și se produc : 6 ATP / În rest– se face gluconeogeneza din precursori AA, cu un bilanț energetic mai mic, de 4 ATP sau 2 ATP

##### *a. Gluconeogeneza din acid piruvic și lactic*

Acidul lactic se formează din glucoză prin glicoliză anaerobă în eritrocite și mușchii scheletici în efort. Lactatul intră în gluconeogeneza după ce trece în piruvat. Conversia în glucoză are loc în ficat prin ciclul Cori

*b. Gluconeogeneza din glicerol* - Glicerolul rezultă din liza trigliceridelor tisulare, intră în gluconeogeneza la nivelul triozelor fosfat. (gliceraldehid3 P)

*c. Gluconeogeneza din AA* : AA sunt cei mai importanți precursori în gluconeogeneza în perioada de foame, AA rezultă din hidroliza proteinelor din mușchi și ficat. Catabolismul aminoacizilor glucogenici produce intermediari ai ciclului citric care, prin intermediul acidului oxalacetic intră în calea gluconeogenezei.

- Toți AA pot fi convertiți în glucoză, cu excepția LEUCINEI.

- Cel mai important AA care se poate converti cu cea mai mare viteză este ALANINA..

- Alți AA: SERINA, CISTEINA, GLICOCOL – au ca intermediar piruvatul;

- ASPARTAT, ASPARAGINA – au ca intermediar lactatul).

##### *Rolul gluconeogenezei*

a. Furnizor endogen de glucoză important mai ales în eritrocite, celula nervoasă, mușchiul scheletic în anaerobioză.

b. Glucoza mai este necesară și pentru asigurarea unor compuși specifici ca glicerol-fosfatul în țesutul adipos, sau galactoză în glanda mamară.

**Principalele substraturi ale gluconeogenezei sunt: lactatul** (eritrocite, efort muscular), **aminoacizi glucogenici** (proteoliză musculară), **glicerolul** (hidroliză lipide), **intermediari ai ciclului citric** (oxaloacetat, alfa-cetoglutarat, succinil CoA, fumarat).

**Atenție!** Acetil CoA nu poate fi convertită în glucoză, deoarece **nu există o reacție inversă piruvat → acetil CoA.**

Din acest motiv substanțe ca acizii grași, corpii cetonici, etanol, ce produc acetil CoA, nu pot constitui substraturi pentru gluconeogeneza.

**Reglarea gluconeogenezei** Gluconeogeneza se desfășoară în perioada de foame, când este necesară sinteza endogenă de glucoză, în scopul menținerii glicemiei la nivel constant. Desfășurarea gluconeogenezei depinde de disponibilul de substrat și de energie.

**Insulina → inhibă gluconeogeneza**, prin represiia sintezei celor patru enzime active în gluconeoneză.

**Glucocorticoizii, glucagonul și adrenalina → rol pozitiv prin stimularea enzimelor**

**Semnificații patologice** : Hiperglicemia din DZ → prin dezinhibarea gluconeogenezei

#### 4.3.3. Metabolismul glicogenului

- Glicogenul reprezintă **forma de stocare** a compușilor glucidici în organismul animal, fiind corespondentul amidonului în plante.
- Glucoza în exces nu poate fi stocată, deoarece este solubilă în apă și crește presiunea osmotică. Din acest motiv, este stocată sub forma unui polimer insolubil -glicogenul
- Glicogenul este un polizaharid constituit din  $12 \times 10^3$  până la  $120 \times 10^3$  molecule de glucoză legate prin legături de tip 1- 4 și, respectiv 1- 6  $\alpha$ -glicozidice ⇒ **aspect ramificat**. Masa moleculară variază între limite largi ( $2 \times 10^6 - 20 \times 10^6$ ). Nu posedă funcții reducătoare, cu iodul dă o colorație brună.

Depozitele de glicogen din corpul unui adult normal (70 kg): **Total = 327 g** din care

-Hepatic – 4 % -**72 g**

-Muscular – 0,7% - **245 g**

-Din glucoza extracelulară – 0,1% - **10 g**

**A. Glicogenogeneza** constă în legarea succesivă a **unei molecule de glucoză activată de un rest polizaharidic preexistent**.

→În procesul sintezei glicogenului, **glucozo-6-P → glucozo-1-P**, care va da naștere moleculei activate:

.Glucozo-1-P + UTP → **UDP-glucoză** (moleculă activată), !!!!

→**UDP- glucoza reacționează cu un rest dextrinic sau chiar de tip glicogen (numită moleculă de inițiere sau primară – „primer”) → glicogen**, sub acțiunea enzimei glicogen-sintetaza, care leagă glucoza prin legături 1-4  $\alpha$ -glicozidice.

(Dacă nu există molecula de inițiere de tip glicogen, se recurge la **o moleculă de tip proteic – glicogenină (are proprietăți enzimatică și catalizează autoglicozilarea proprie) = legarea UDP- glucozei la un rest de TIROZINĂ**).

Atunci când lanțul cuprinde, printr-o alungire succesivă **6-11 resturi de glucoză**, intervine o a doua enzimă, **enzima de ramificare** – care realizează legături 1-6  $\alpha$ -glicozidice.

Sub acțiunea celor două enzime survine **dezvoltarea tip „buchet”**, realizându-se molecula complexă de glicogen.

#### **B. Glicogenoliza**

Reprezintă degradarea glicogenului la glucoză. Este calea metabolică de mobilizare a glucozei din glicogen.

**Produsul final al căii diferă după tipul de țesut**, astfel:

**-în ficat produsul final este glucoza**, care se eliberează în circulație de unde este utilizată de țesuturi, în special de cele insulino dependente

**-în mușchi produsul final este glucozo-6-fosfat**, deoarece la acest nivel lipsește enzima **glucozo-6-fosfatază** → produsul glicogenolizei este utilizat doar **în scopuri energetice proprii**

Glicogenoliza nu este calea inversă a sintezei glicogenului. Enzima cheie a procesului este **fosforilaza**, care clivează legăturile alfa 1→4 glicozidice la capetele nereducătoare și în același timp



fosforilează glucoza cu formare de **glucozo-1-P**. Acțiunea fosforilazei este continuă și se oprește la 4 resturi de glucoza de prima ramificație când va intra în acțiune o altă enzimă, enzima de deramificare care desface legăturile 1-6 glicozidice.

#### ***Rolul sintezei și degradării glicogenului***

- Sinteza → mecanism de teaurizare a glucozei exogene sau endogene.
- Degradarea → permite utilizarea materialului glucidic teaurizat.
  - **Glicogenul hepatic este utilizat mai ales în țesuturile extrahepatice, glicogenoliza furnizând în ficat glucoză liberă preluată ulterior de sânge.**
  - **Glucozo-6-P din glicogenoliza musculară este utilizat în interiorul celulei.**

#### ***Reglarea sintezei și degradării glicogenului***

- Reglarea eficientă a metabolismului glicogenului este asigurată **prin existența a două căi diferite pentru cele două procese – glicogenogeneza și glicogenoliza.**
- **Adrenalina și glucagonul inhibă glicogenogeneza.**
- **Insulina stimulează glicogenogeneza.**

**Patologia metabolismului glicogenului.** este dată de defecte enzimatic, de natură congenitală, Manifestările patologice se datoresc acumulărilor tisulare de glicogen, formelor anormale de glicogen sau imposibilității de utilizare a acestuia.

În funcție de tipul enzimei afectate există mai multe boli specifice, cunoscute sub numele generic de glicogenoze.

#### **EXEMPLE:**

- **Tip I – Boala V. Gierke** → afectează rinichii și ficatul, cu hipoglicemie și cetoză.
- **Tip II – Boala Pompe (glicogenoză generalizată)** → defect de liză a glicogenului în lizozomi.
- **Tip III – Boala Forbes Cori (dextrinoză limită)** → afectează ficatul (Hepatosplenomegalie), musculatura și cordul, structură glicogenică foarte ramificată

### **.4.3.4. Metabolismul de convertire a glucozei în alte monozaharide**

#### ***A. Metabolismul fructozei***

- Fructoza –**în mod normal nu este prezentă în mediul intern. La adult se găsește în lichidul seminal, fiind un indicator al fertilității.**
- La făt, fructozemia este 10-20 mg% și este datorată unei sinteze placentare și hepatice.
- **Metabolizarea fructozei în ficat este superioară glucozei, nefiind influențată de insulina De aceea, în condițiile unei stări de urgență este de preferat administrarea fructozei.**
- In diabetul zaharat, utilizarea hepatică a fructozei este posibilă datorită **independenței față de insulină.** Totuși, **utilizarea fructozei în tratamentul dietetic al diabetului zaharat este limitată datorită ritmului redus de metabolizare**
- **Patologic:** a. **Intoleranța ereditară la fructoză** (hipoglicemie gravă, până la coma.  
/b. **Fructozuria esențială** este determinată prin defect enzimatic.

#### ***B. Metabolismul galactozei***

- **În natură nu se găsește sub formă liberă decât în cantități foarte mici. Ea se află legată glicozidic în molecule ca lactoza, cerebrozide, ganglioze.**
- E utilizată în sinteza de galactolipide, glicoproteine, lactoză și MPZ.
- **Anomaliile în metabolismul galactozei : duc la galactozemie și galactozurie.**
- **Galactoza se reduce la polialcool, producând leziuni ale cristalinului (cataracta).**

\*\*\*

#### 4.4. Glicemia și reglarea ei

Concentrația normală a glucozei este cuprinsă între **65 - 120 mg/dL.(%)**

**Concentrația crește după prânz la valori cuprinse între 120-140 mg/dL și scade în post la 60 - 70 mg/dL.** La valori mai mici de **40 mg/dL** poate să apară **coma hipoglicemică** (de ex. în urma administrării unor doze prea mari de insulină la pacienți diabetici, sau insulinom), **Valori mai mari de 126 mg/dL sunt caracteristice diabetului (pentru glicemia a jeun).**

**Coma ceto-diabetică** (cetoacidoza diabetică) și **coma diabetică hiperosmolară** (sindromul hiperglicemic hiperosmolar) pot apărea la valori ale glicemiei de **250 -1500 mg/dL.**

Menținerea constantă a glicemiei se numește **homeostazie glucidică**. Ea asigură permanent glucoza necesară țesuturilor glucozodependente, precum și producerea sau stocarea acesteia. Ea se realizează utilizând **mecanisme fiziologice și biochimice**,

- Fiziologice: declanșarea senzației de foame în hipoglicemie și glicozuria în hiperglicemie mai mare de 180 mg/dL.
- Biochimice: depind de starea fiziologică, raportată la aportul alimentar, postprandial precoce sau post prandial tardiv. **Post prandial precoce**, excesul de glucoză din surse alimentare impune utilizarea acesteia și stocarea excesului sub formă de glicogen sau lipide. Această etapă este dominată de **acțiunea insulinei**.(HIPOGLICEMIANȚA) Aceasta crește permeabilitatea tisulară pentru glucoză, iar la nivel celular stimulează metabolizarea glucozei pe căi metabolice ca: **glicoliza, glicogenogeneza, calea pentozofosfaților, sinteza de acizi grași și trigliceride.** În același timp **insulina inhibă căile metabolice ce produc sau scot glucoza din rezerve ca: gluconeogeneza, glicogenoliza, lipoliza.** Acțiunea insulinei se realizează prin reglarea activității (fosforilare–defosforilare) sau a sintezei a enzimelor cheie ale căilor metabolice controlate.

**Post prandial tardiv (stare de foame)** apare un **deficit de glucoză**, urmare a lipsei de aport alimentar, fapt ce impune producerea de glucoză și utilizarea de surse energetice alternative. Această etapă se caracterizează prin **acțiunile hormonilor hiperglicemianți concomitent cu stoparea secreției de insulină.** Aceștia exercită **efecte opuse insulinei** stimulând atât căile metabolice ce **produc glucoză: gluconeogeneza hepatică și renală, glicogenoliza hepatică și musculară, cât și pe cele ce mobilizează surse energetice alternative: lipoliză în țesutul adipos, catabolismul acizilor grași în mușchi, proteoliză la nivel muscular.** În același timp, **inhibă căile metabolice ce utilizează glucoza.** Dintre hormonii hiperglicemianți, mai importanți sunt: **glucagonul**, ce acționează preferențial la nivel hepatic, **catecolaminele**, ce acționează preferențial la nivel muscular, **glucocorticoizii, tiroxina, hormonul de creștere.**

**Patologie.** Diabetul zaharat afectează peste **10% din populație**, incidența bolii crescând de la an la an. Se deosebesc două tipuri majore de diabet zaharat:

- **diabetul de tip I, insulino-dependent sau juvenil**, apare ca urmare a unei distrucții progresive a celulelor  $\beta$  pancreatice prin mecanisme autoimune mediate celular și determină un deficit absolut al secreției insulinice. Se întâlnește frecvent în copilărie și la adulți tineri dar se poate manifesta la orice

vârstă chiar și la 80 – 90 de ani (rar). Se tratează prin administrare de insulină. Reprezintă **aproximativ 5% - 10% din** cazurile de diabet.

- **diabetul de tip II, insulino independent sau de maturitate**, se caracterizează prin creșterea rezistenței tisulare la acțiunea insulinei dar și prin disfuncția celulelor  $\beta$  pancreatice. **Inițial, secreția de insulină este crescută** încercând să compenseze creșterea rezistenței tisulare la insulină, după care **producția de insulină va diminua** și se va instala **hiperglicemia**. Diabetul de tip II se asociază frecvent cu **obezitate centrală sau viscerală cât și cu alți factori de risc cardiovascular cum sunt: hipertensiunea, dislipidemie caracteristică cu trigliceride serice crescute și valori scăzute ale HDL-colesterolului**.

În ambele cazuri de diabet apar stări hiperglicemice ce pot evolua generând glicozurie, cetonurie, acidoză, comă diabetică.

Alte tipuri de diabet sunt: **diabetul gestațional, diabetul congenital** – determinat de mutații genice ce induc disfuncția celulelor  $\beta$  pancreatice (mutații punctiforme ale ADN mitocondrial, mutații ale genei canalului de potasiu sensibil la ATP,  $K_{ATP}$  ce este implicat în reglarea secreției de insulină a celulelor  $\beta$  pancreatice), diabetul consecutiv unor boli ce afectează pancreasul (pancreatită, fibroză chistică).

#### **Metode de explorare a homeostaziei glicemice:**

- **determinarea glicemiei à jeun, evidențierea glicozuriei, testul de toleranță la glucoză, determinarea hemoglobinei glicozilate și a proteinelor serice glicozilate, determinarea nivelului seric al insulinei**