

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

## Cursul 7

### I. Notiuni de METABOLISM al SUBSTANTELOR PROTEICE SI AL AMINOACIZILOR

1. Proteinele sunt substanțe macromoleculare organice azotate, de natură polipeptidică, cu marcată varietate structurală și cu specificitate de specie și de organ.

Datorită aminoacizilor din constituție **furnizeaza 10% din energia organismului**

**Clasificare** (după criteriul compoziției chimice)

- **Proteine simple (holoproteine)** – constituite doar din aminoacizi
- **Proteine complexe (heteroproteine)** – sunt constituite **dintr-o componentă proteică simplă și o componentă neproteică (grup prostetic)** – metalo-, fosfo-, glico-, lipo-, cromo- și nucleoproteine.
- Concentrația proteinelor în plasmă este de 6-8 g / 100 ml.

### 2. Digestia proteinelor și absorbția aminoacizilor

Proteinele alimentare **sunt hidrolizate enzimatic în tubul digestiv până la eliberarea AA** din constituție, absorbite prin mucoasa intestinală

**Enzime gastrice:**

- **Pepsina** – produsă de mucoasa gastrică sub formă de pepsinogen este activată prin intermediul HCl sau autocatalitic; efectul acțiunii constă din desfacerea legăturilor peptidice
- **Gastricsina** – este asociată pepsinei; la adult reprezintă 1/3 – 1/2 din activitatea peptidică gastrică, iar la sugar aproape integral.
- **Chimozina (labfermentul)** există doar la sugar și determină coagularea laptelui, prin aceasta întârziindu-se evacuarea acestuia din stomac.

**Enzime cu acțiune în intestin:**

- **Tripsina, Chimotripsina** – **endopeptidaze** pancreatice; este produs ca forme (inactiv), care se activează sub acțiunea enterokinazei; efectul acțiunii sale constă în desfacerea legăturilor peptidice realizate cu participarea grupării carboxil a unei LIZ sau ARG.
- **Elastaza** – este o **endopeptidază** pancreatică ,care se activează în lumenul intestinal sub acțiunea tripsinei; efectul acțiunii constă din liza legăturilor peptidice din proteine ca elastinele.
- **Amino și dipeptidazele** vilozitare

Absorbția AA se realizează la nivelul intestinului subțire, prin difuziune și transport activ, cu participarea unor transportori specifici

**AA absorbiți sunt vehiculați prin sângele venei porte la ficat.** O parte dintre AA sunt reținuți aici, în vederea reînnoirii proteinelor locale, iar o parte trec în circulația sistemică  
**Concentrația AA plasmatici e mai mare cu cca 30% postprandial.** -

Trecerea AA din mediul extracelular în celule este, de asemenea, un proces activ, **concentrația intracelulară a AA fiind de 10 ori mai mare decât cea extracelulară.**

**Fondul comun al aminoacizilor (intra si extra celular)** reprezintă 50 g. Un aminoacid individual **trece de 5-6 ori prin fondul comun** până când este degradat ireversibil. **Surse** de alimentare cu AA a fondului comun sunt: **aportul alimentar (absorbție intestinală), biosinteza endogenă și catabolismul proteinelor endogene.**

Principalele **utilizări** ale AA sunt: **sinteza proteinelor și peptidelor** – proces prioritar și majoritar, **sinteze de compusi nonproteici importanți: hem, baze purinice, baze pirimidinice, coenzime, amine biogene, etc.** și secundar **substrat energetic.**

Astfel, **sinteza zilnică de proteine este de 200- 400 g** (și aceeași cantitate este degradată), în timp ce **aportul alimentar necesar este <100 g.**

**Hormonii de stress (cortizolul, adrenalina) sau citokinele,** a căror concentrație crește în diferite condiții de stress, **stimulează catabolismul proteic**

### **3. Mecanismul general de catabolizare al AA**

1. Organismul uman își procura **10% din energie pe seama degradării AA**, proces complex, datorită varietății structurale a AA.
2. Toate transformările AA includ **obligatoriu TRANSAMINARI și DEZAMINARI.**
3. Majoritatea reacțiilor **sunt REVERSIBILE.** (pot fi utilizate și în biosinteza AA)
4. **Complexitatea ține de fapt până la convertirea AA într-unul din intermediarii ciclului citric** sau a unor compusi înrudiți cu aceștia:

→ **oxaloacetat, a-cetoglutarat, succinil CoA, fumarat, piruvat**  
(la care conduc AA **glucogeni sau glucoformatori** : Ala, Gly, Cys, Ser, Thr, Glu, Gln, Pro, Arg)

→ **acetil coA, aceto-acetil CoA** (la care conduc AA **cetogeni: Lys, Leu, Ile, Thr, Phe**).

5. De aici degradarea lor devine comună cu cea a glucidelor și lipidelor.

6. Unii AA au câte 2 cai degradative pt a se transforma în intermediarii sau compuşii ciclului citric (**TYR, PHE la aceto-acetil Co A**)

#### **3.1. Decarboxilarea AA**

- ✦ Degradarea AA prin decarboxilare are o semnificație de ordin **calitativ**, datorită substanțelor rezultate, care sunt de regulă **produși biologici foarte activi.**
- ✦ Decarboxilarea AA se realizează **enzimatic**, iar rezultatul este o **amină primară.** Aminele rezultate sunt denumite generic **amine biogene.**
- ✦ Ex: din TYR rezultă **tiramina** (hormon tisular), **dopamina, noradrenalina, adrenalina** (catecolamine).

#### **3.2. Dezaminarea AA**

- ✦ Reprezintă **principala cale de catabolizarea a AA.**
- ✦ Mecanismul dezaminării AA este, în principal, cel al **dezaminării oxidative.**
- ✦ Procesul se desfășoară sub acțiunea unor enzime de oxido-reducere, fiind cunoscută existența la diverse specii a mai multor **aminoacid-oxidaze, flavinice sau pirimidinice.**
- ✦ Dezaminarea AA conduce la:
  - **un schelet hidrocarbonat** (3.2.1) – cetoacidul corespunzător AA degradat și

-amoniac.(3.2.2)

- În cadrul acestei transformări, un rol aparte îi revine enzimei **glutamat-dehidrogenaza**, oxidază NAD<sup>+</sup> dependentă, bine reprezentată în aproape toate țesuturile, la mamifere.
- Activitatea glutamat-dehidrogenazei este reversibilă și joacă un rol foarte important în catabolismul general al AA, dar și în biosinteza lor, în cadrul unei acțiuni cuplate cu cea a transaminazelor, **GOT și GPT**.

### 3.2.1. Degradarea scheletului hidrocarbonat

- Cetoacidul corespunzător AA-ului dezaminat este reutilizabil, dar mai ales este utilizat ca substrat direct sau indirect în procese energogene cunoscute.
- Unii cetoacizi sunt **intermediari ai unor căi de degradare a glucozei sau de transformare gluconeogenetică** - **AA glucoplastici (glucoformatori)**. **Ala, Gly, Cys, Ser, Thr, Glu, Gln, Pro, Arg**
- Alți cetoacizi evoluează spre **acetil-CoA**, - **AA cetoplastici (cetogeni)**. **Lys, Leu, Ile, Thr, Phe**

### 3.2.2. Metabolismul amoniacului

- Amoniacul este o substanță toxică (**mai ales neurotoxică**), chiar și la concentrații sanguine mici); intoxicația cu amoniac se manifestă prin tremor, pronunția ștersă a cuvintelor, vedere estompată, iar în cazuri grave, comă și exitus. Simptomele intoxicației cu amoniac se întâlnesc în coma hepatică.
- În 24 de ore, urina elimină circa 30-50 mmoli amoniac și 300- 600 mmoli uree.
- Concentrația de amoniac în plasmă este foarte redusă – **aproximativ 0,06 mol / l în vena portă.**

În organism, principala sursă de amoniac este **dezaminarea AA**. Se mai generează cantități de amoniac prin catabolismul nucleotidelor, oxidarea aminelor și descompunerea ureei.

**Ureogeneza** = Mecanismul prin intermediul căruia ureea este eliminată din organism; este reprezentată de *șirul de reacții prin care amoniacul este transformat în uree, substanță cu toxicitate mai redusă și care se elimină ușor.*

- **Zilnic, se realizează circa 0,3- 0,6 moli uree.**
- este **specific celulei hepatice**, procesul desfășurându-se **parțial în mitocondrii și apoi în citoplasmă.**
- În alte țesuturi NH<sub>3</sub> e **incorporat sub forma de grupari amidice în Gln**, preluata de singe și apoi de rinichi, care va elibera NH<sub>3</sub> ce va apărea în urina preluind H<sup>+</sup>, sub forma ionului amoniu.
- **Ureea obținută în ficat, netoxica și hidrosolubilă este transportată pe cale sanguină la rinichi de unde este eliminată.** **Intensitatea ciclului ureogenetic reflectă intensitatea metabolismului proteic.**
- Ureea se mai poate elimina în cantități mici prin **glandele sudoripare și intestinal.**

➤ **Ureogeneza se realizează în cadrul unui șir de 5 reacții cuplate.**

1. **Formarea carbamil-fosfatului (din CO<sub>2</sub> , NH<sub>3</sub> , ATP) în mitocondrie**
2. **Formarea citrulinei (carbamil – ornitina) în mitocondrie**
3. **Formarea ac. Arginino-succinic în citosol**
4. **Scindarea acestuia în Arg și Ac fumaric** (intermediar al ciclului citric)
5. **Hidroliza Arg, cu formare de uree și ornitina** (prin care se reia ciclul ureogenetic)

➤ **Concentrația ureei în sânge este, în mod normal, de 20-40 mg / 100 ml.**

- Creșterea concentrației sanguine a ureei este interpretată, în rutina clinică, ca **semn al insuficienței renale. Eliminarea zilnică urinară de uree este de 15- 30 g/zi.**

#### 4. Particularități tisulare în catabolismul AA și transferul de AA în principalele teritorii tisulare

**Ficatul este organul principal** al catabolismului AA datorită posibilității realizării aici a tuturor căilor catabolice:

- Dezaminare oxidativă
- Utilizarea scheletului hidrocarbonat
- Ureogeneza
- Aminarea reductivă a  $\alpha$ -cetoglutaratului
- Sinteza glutaminei

Există și țesuturi care prezintă particularități de dezaminare a AA:

**Tesutul muscular** → este sediul unei puternice **dezaminări de AA**, în condițiile *proteolizei stimulate în perioada de aport caloric insuficient*,

**Tesutul renal** → **amoniogeneza renală**, cu rol important în echilibrul acido-bazic

**Tesutul intestinal, tesutul muscular și ficatul** → rol în aprovizionarea țesutului cerebral în AA cu catenă ramificată

#### 5. Biosinteza AA

Zece (**GLU**, ALA, ASP, SER, ASN, GLN, GLI, PRO, CIS, TIR) din cei 20 de AA proteinojeni sunt **AA sintetizabili (neesențiali din punct de vedere al aportului alimentar)**

Opt (MET, TRE, LIZ, ILE, LEU, VAL, PHE, TRP) sunt **nesintetizabili AA esențiali**

Doi (**ARG și HIS**) sunt sintetizabili, dar în cantități limitate, **relativ esențiali**.

Biosinteza AA neesențiali (din punct de vedere nutrițional) este condiționată, direct sau indirect de existența **GLU** (excepție de la această regulă făcând **TIR**).

*În cazul TIR, aceasta derivă direct dintr-un AA esențial – PHE, printr-o reacție de hidroxilare.*

#### !!!! TRANSAMINAZELE = AMINOTRANSFERAZELE

- sunt un grup de enzime tisulare cu grup prostetic **PIRIDOXAL – FOSFAT** (din piridoxina, vit. B6, cu rol în sinteza neurotransmitatorilor ca DOPAMINA, SEROTONINA, NorADRENALINA și ADRENALINA.) Rol în tratamentul **DEPRESIEI și ANXIETĂȚII**
- ele transferă gruparea amino  $-NH_2$  de pe un AA pe un  $\alpha$ -cetoacid (de obicei,  $\alpha$ -ceto glutaratul), rezultând un alt AA și un alt cetoacid
- în general, gr amino este canalizată spre formare de **GLU sau ASP care pot și să treacă unul în altul.**
- În mușchi, prin transaminare, se utilizează **ACIDUL PIRUVIC**, și se obține **ALANINA**, care trece în sange și ajunge la ficat, unde se va transforma din nou în **PIRUVAT**, care poate intra în **GLUCONEOGENEZA**, rezultând **GLUCOZA**, care e oxidată din nou la **PIRUVAT**. **(ciclul GLUCOZA-ALANINA) prin care se transporta azotul de la mușchi la ficat.**
- Cele mai uzitate clinic pt diagnosticul unor afecțiuni sunt :

- În Infarct Miocardic, crește GOT (ASAT) , în embolie pulmonară (2x), pancreatita acută (2-3x), boli hemolitice (2-5x) sau distrofie musculară progresivă
- În leziuni ale celulelor hepatice, crește GPT (ALAT) !!!! GPT are specificitate hepatică. În hepatite virale și toxice (!!!necroză hepatică), transaminazele cresc în ser chiar înainte de instalarea SEMNELOR CLINICE. În ciroze sunt crescute ambele, mai ales GOT
- În plasma, transaminazele au valori de  $10^3$ -  $10^4$  ori mai mari ca în hepatocit. Got și GPT se mai găsesc și în :LCR, bila, saliva  
GOT și GPT **NU se găsesc în urină** DECAT în leziuni renale.

## 6. Metabolismul și rolul particular al AA mai importanți, semnificații medicale

**a. Glicocolul (GLI)** Defecte în metabolismul GLI– **calculoza oxalică**.

**b. Alanina (ALA)**, intens angrenat în reacții de transaminare (GPT/ ALAT);

**d. Acidul glutamic (GLU)** → intervine în **reglarea ciclului citric**; e precursor de acid gama aminobutiric **GABA** (substanță cu rol de mediator , inhibitor);

**e. Glutamina (GLN)** → rol esențial în **metabolismul amoniacului**, (amoniogeneza renală), **sinteza ureei**,

**f. Cisteina (CIS)** → **cistinuria congenitală** (**calculi de cistină în căile urinare**). Un alt defect de metabolism al CIS este **cistinoza** ce evoluează spre exitus, în primul an de viață, prin insuficiență renală.

**h. Prolina (PRO)** → are rol deosebit în constituirea collagenului, foarte bogat în prolină și hidroxiprolină. Un defect de metabolism este reprezentat de **hiperprolinemie**

**i. Arginina (ARG)** → este sintetizat cu precursor GLU. Participă în ciclul ureogenetic, în **sinteza creatinei în țesutul muscular**.

**l. Metionina (MET)** → **este un AA esențial**, sintetizat de către bacterii, este **donor de metil**.

**m. Triptofanul (TRP)** → **este un AA esențial**, sintetizat de microorganisme, precursor fiind riboza-5-P. **Lipsește din constituția collagenului sau a insulinei**. Are semnificația unei **provitamine PP**. **Un defect înnașcut de metabolism al TRP constă în defectul de absorbție intestinală și de reabsorbție renală a AA (BOALA HARTNUP). Se instalează carența de TRP, cu manifestarea simptomatologiei pelagrei.**

**n. Fenilalanina (PHE)** → este un AA esențial, produs de microorganisme,. **TIR = AA aromatic**

- o **Fenilcetonuria** → **cel mai important defect înnașcut al metabolismului AA**. În sânge și urină apar fenil-lactat, fenil-acetat, fenil-piruvat. **Fenilcetonuria (oligofrenia sau idioția fenilpiruvică) este caracterizată prin defecte ale dezvoltării nervoase**, Instituirea unui regim alimentar ce limitează aportul de PHE cupează evoluția , iar dacă aceasta se realizează precoce, instalarea deficitului cerebral major se poate evita.
- o **Alcaptonuria** → **acidul homogentizic** acumulează, apare în urină și aici se oxidează la **alcapton**, substanță pigmentată ce colorează urina în **negru**; de asemenea, este posibilă și acumularea substanței în cartilaje → **ocronoza**.
- o **Albinismul** → **absența formării de melanină**.

**Valina (VAL), Leucina (Leu) și Isoleucina (ILE)** → **sunt trei AA esențiali**, a căror caracteristică este lanțul hidrocarbonat ramificat. Un defect metabolic comun celor trei AA este **cetoaciduria**, **coexistând tulburări neurologice grave, cu evoluție mortală în**

**primul an de viață**, dacă nu se instituie un regim alimentar de evitare a aportului celor trei AA.

## 7. Regenerarea proteinelor

În cadrul regenerării continue a structurilor celulare, celulele mor și sunt distruse pe baza unui proces de **moarte programată (apoptoză)**. Moleculele proteice se reînnoiesc continuu, în așa numita **stare dinamică a proteinelor**. Timpul de reînnoire este diferit: 4 zile–fibrinogenul, 300 zile–colagenul). Regenerarea proteinelor se bazează pe **îndepărtarea**:

- **proteinele a căror structură a fost afectată**
- **proteinele ce conțin în structura primară aminoacizi incorect inserați,**
- **enzime ce acționează în punctele de control al căilor metabolice.**

La eucariote, acest proces are la bază un mecanism ATP-dependent în care este implicată o proteină mică (8,5 kd), globulară numită **ubiquitină**. (patru sau chiar mai multe molecule). Degradarea propriu-zisă a proteinelor marcate de ubiquitină este realizată de un complex proteazic numit **proteozom**.

O serie de aminoacizi, numiți **aminoacizi destabilizatori**, cum ar fi arginina sau lizina, favorizează o degradare a proteinelor, în timp ce alții, numiți **aminoacizi stabilizatori** (metionina, prolina) măresc durata de viață a proteinei.

**Semnificații medicale ale regenerării proteice.** O serie de procese normale și patologice sunt controlate parțial prin catabolizarea unor proteine: transcripția genelor, ciclul celular, organogeneza, răspunsul inflamator, supresia tumorală, metabolismul colesterolului și procesarea antigenelor.

## METABOLISMUL HEMOGLOBINEI

### A. Sinteza hemului

- **Hemul reprezintă grupul prostetic al hemoproteinelor** și este un derivat porfirinic, cu un nucleu tetrapirolic ce leagă central un atom de Fe (bivalent)
- **Sinteza hemului este posibilă în toate organismele ce au în compoziția lor hemoproteine.** Sinteza se desfășoară **în mitocondrie**.
- sinteza hemului se poate desfășura în **trei etape**:
  - Din precursori se desfășoară un prim derivat tetrapirolic – **UROPORFIRINOGEN III**
  - Uroporfirinogenul III se transformă în **PROTOPORFIRINĂ III**
  - Protoporfirinei III i se adaugă, în etapa a treia, un atom de Fe ⇒ **HEM**

Sinteza hemului este **perfect adaptată cantitativ față de nevoile de formare ale Hb**.

- Dintre factorii reglării, **O presiune scăzută a oxigenului determină o intensificare a sintezei hemului.**

**Porfiriile** → sinteza hemului furnizează derivați porfirinici nefiziologici, care nu pot fi chelatați cu Fe și care se acumulează ca atare, în plasmă, în țesuturi și sunt eliminați prin urină. (Uroporfiria eritropoietică → letală în primul an de viață)



Porfirie variegată → se declanșează sub influența alcoolului sau a medicamentelor sau Porfirie acută intermitentă)

## **B. Catabolismul Hb – formarea pigmentilor biliari**

✦ Catabolismul Hb se realizează, în principal, în celulele sistemului reticulo-endotelial, în splină, măduva hematopoietică și ficat, deși enzimele sistemului catabolic sunt prezente în toate țesuturile.

✦ Procesul este inițiat printr-o reacție de deschidere a tetraciclului hem. → Hb devine verdoglobină (coleglobină), care apoi se desface în componentele sale

→ Fe (se tezaurează sub formă de feritină tisulară),

→ globină (care se descompune proteolitic) și

→ tetrapiroul linar = biliverdina = primul pigment biliar constituit. Ea este redusă enzimatic la bilirubină care difuzează în plasmă unde (datorită faptului că este insolubilă în apă), este absorbită pe albumina transportoare și transportată la ficat.

Bilirubina legată de albumină poartă numele de bilirubină neconjugată (bilirubină indirectă) insolubilă în apă, concentrația normală fiind de 0,5-1 mg%. Ea crește în ictere hemolitice, resorbție de hematoame, dar și în caz de distrucții hepatice sau stază.

✦ Bilirubina neconjugată este prelucrată de celula hepatică printr-un proces complex, suferă procesul de glucuronoconjugare, rezultând bilirubina directă sau conjugată, hidrosolubilă, gata pentru a fi excretată prin bilă, sub 0,3mg%. Ea crește în HEPATITE, CIROZE, INFECTII SEVERE, INSUFICIENȚA CARDIACĂ DREAPTĂ, tumori hepatice, sarcină, icter obstructiv, medicamente – antibiotice, antiinflamatorii, citostatice, tuberculostatice

✦ Bilirubina este produsă în cantitate de 250 mg / 24 h, din care aproximativ 220 mg provin din catabolismul Hb eritrocitelor.

## **II. NOTIUNI DE METABOLISM AL NUCLEOTIDELOR ȘI AL ACIZILOR NUCLEICI**

Metabolismul nucleotidelor se desfășoară la nivelul majorității celulelor nucleate. Nucleotidele sunt sintetizate utilizând ca precursori intermediari amfibolici.

Sunt încorporate în acizi nucleici tisulari doar nucleotidele injectate, nu și cele de origine alimentară. Sinteza nucleotidelor crescând în timpul creșterii sau regenerării tisulare.

### **1. Biosinteza nucleotidelor și polinucleotidelor**

În cazul biosintezei ambelor tipuri de nucleotide (purinice și pirimidinice) există un precursor comun - fosforibozil pirofosfat (PRPP), ce provine din riboză 5 fosfat – produs al căii pentoza-fosfatilor. Acest precursor macroergic conține două din cele trei elemente ce compun o nucleotidă (restul fosfat și pentoza). Lui urmează să-i fie atașată baza azotată, purinică sau pirimidinică, obținută prin reacții specifice.

**a. Biosinteza nucleotidelor purinice** cuprinde 3 etape, este intens endergonică, și necesită:

- aminoacizi (Glu, Asp) ca donori de C și N, CO<sub>2</sub> ca sursă de carbon și
- unități monocarbon transferate prin intermediul FolH<sub>4</sub>.

Sinteza cea mai intensă de baze azotate și **nucleozide** **are loc în ficat**. Creierul are o activitate slabă de biosinteză și depinde parțial de purine exogene. Eritrocitele și leucocitele polimorfonucleare nu pot sintetiza purine și depind în întregime de purine plasmatice pentru a forma nucleotide.

Enzimele implicate în calea metabolică au **funcții catalitice multiple, realizând mai multe reacții succesiv**. Reglarea căii de sinteză se face prin concentrația reactanților și a produșilor de reacție. De ex, prin disponibilul de **precursori**: riboză-5-fosfat, acid folic, glutamină și aspartat).

*Inhibitori ai sintezei nucleotidelor purinice cu utilizare în terapeutică în unele procese canceroase sunt **azoserina și mercaptopurina**.*

**b. Biosinteza nucleotidelor pirimidinice** are ca precursor **carbamoil - fosfatul** și utilizează ca sursă de azot **glutamina GLN**. Procesul de biosinteză are loc în **citoplasmă**, și se desfășoară invers comparativ cu sinteza purinelor, deoarece întâi se sintetizează nucleul pirimidinic și apoi se atașează restul fosforibozil. **Inhibitori de importanță medicală : Fluoro-uracilul și Aminopterina**

### **c. Reacții de salvare în metabolismul nucleotidelor**

Sinteza unei nucleotide este un proces costisitor din punct de vedere energetic, **fiind necesară energia a 10 molecule ATP pentru sinteza unei molecule de AMP**. Din acest motiv, într-un mod analog cu metabolismul proteic ce reutilizează aminoacizii, **în metabolismul acizilor nucleici, sunt reutilizate elementele de bază ale nucleotidelor: baze azotate și nucleozide**.

- În cazul metabolismului purinelor, **bazele purinice libere** sunt reutilizate, fiind transformate în nucleozide monofosfat.
- În cazul nucleotidelor pirimidinice, reacțiile de salvare utilizează **doar nucleozide (uridina, citidina, timidina și d-citidina)**, pe care le convertesc prin fosforilare în nucleotide monofosfat.

**În ficat predomină sinteza de novo a nucleotidelor**, în timp ce în alte țesuturi (**țesutul nervos, eritrocite**) sunt posibile reacțiile de salvare.

### **d. Biosinteza dezoxi-ribonucleotidelor**

Deoxiribonucleozidele se obțin prin reacția de **reducere a grupării hidroxil din poziția 2' a ribozei ribonucleozidelor** difosfat.

### **e. Sinteza acizilor nucleici (polinucleotidelor)**

- Nucleotidele constituite inițial ca nucleozide-monofosfat sunt utilizate în sinteza ARN și ADN, cu participarea unor ADN-polimeraze, respectiv ARN-polimeraze
- Substratul sintezei ADN și ARN sunt **nucleozid-trifosfații corespunzători nucleotidelor ce intră în constituția ADN** (d-ATP, d-GTP, d-CTP, d-UTP), **respectiv ARN** (ATP, GTP, CTP, UTP)
- Realizarea nucleotidelor-trifosfat necesită, pe de o parte nucleozide-monofosfat, pe de altă parte ATP.



- Structura specifică a moleculelor de ADN, respectiv ARN este impusă prin acțiunea reglată a polimerazelor, precum și prin informația genetică conținută în ADN-ul nuclear, în condițiile realizării replicării semiconservative, respectiv a fenomenului de transcriere.

## 2. Catabolismul nucleotidelor

Degradarea catabolică a nucleotidelor este, în organismul normal, în echilibru cantitativ față de sinteză, asigurându-se menținerea constantă a concentrației poli-, respectiv mononucleotidelor.

**Acizii nucleici sunt hidrolizați de nucleaze la nucleotide, acestea sunt hidrolizate de nucleotidaze la nucleozide, iar nucleozidele sub acțiunea fosforilazelor se transformă în bazele azotate corespunzătoare și riboză-1-fosfat.**

- Bazele azotate purinice sunt catabolizate la **acid uric**, produs greu solubil cu puternic potențial antioxidant.
- Bazele azotate pirimidinice - la produși ușor solubili:  $\text{CO}_2$ ,  $\text{NH}_3$  și  $\beta$  aminoacizi ( $\beta$ -alanina și acid  $\beta$ -aminoizobutiric, ce poate furniza **succinil-CoA, component al ciclului Krebs**. Eliminarea urinară de acid beta – amino-izobutiric, crește în urma unor procese de distrugere a ADN cum ar fi în **leucemii sau în radioterapie.**

### a. Catabolismul bazelor purinice

- Degradarea nucleului purinic nu se poate realiza **decât parțial**
- Constă din dezaminarea heterociclului și oxidarea lui progresivă la hipoxantină, xantină și **în final la acid uric, care este produsul final al catabolismului purinic, eliminat urinar**
- Procesul este diferit pentru adenzină, respectiv guanozină
- Atât hipoxantina, cât și xantina se oxidează sub acțiunea xantinoxidazei, **cu formarea uratului. În cadrul acestei reacții se generează radicali superoxid care, sub acțiunea SOD (superoxid dismutaza) se transformă în apă oxigenată.**

### b. Catabolismul bazelor pirimidinice

- Are ca produși finali dioxid de carbon, apă și amoniac

### c. Semnificații medicale

**c.1. Acidul uric.** Este produsul final al catabolismului bazelor purinice **la om, primat, amfibieni, reptile și păsări.** La restul mamiferelor, enzima **uricază** oxidează acidul uric la alantoină, un produs mult mai solubil decât acidul uric.

Acidul uric provine atât din purinele endogene cât și din cele alimentare (predominant). Se constituie **zilnic o rezervă de aproximativ 1 g de acid uric.** Aproximativ 75% din acesta este excretat prin urină, iar restul este secretat la nivelul tractului gastro-intestinal unde este degradat până la **alantoină** sub acțiunea enzimelor bacteriene. **Concentrația plasmatică de acid uric este de 3-9 mg/100 mL la bărbați și 2,5-7 mg/100 mL la femei. Eliminarea urinară zilnică este de aproximativ 0,5 g acid uric.**

Acidul uric este un compus puțin solubil, **solubilitatea crescând mult la trecerea sub formă de urat.** **Depunerile de urat la nivel renal se previn prin alcalinizarea**

**urinii.** La bărbați concentrația este în medie mai mare cu 1mg% decât la femei și crește cu vârsta.

Concentrația acidului uric plasmatic este mai mare la persoanele care au o dietă bogată în proteine, acizi nucleici (carne) precum și la consumatorii de alcool.

Producția de urat se realizează predominant în ficat, apoi se produce transportul pe cale sanguină la rinichi, de unde este eliminat activ prin secreție tubulară.

- Creșterea concentrației (rezervei) de acid uric caracterizează boala numită **gută**. În asemenea cazuri, datorită solubilității uratului, acesta se depune în țesuturi, mai frecvent la nivelul articulațiilor (tofi gutoși). În proporție de 70-80%, afecțiunea este datorată unui defect de eliminare renală, iar cca 20% din cazuri corespund unui exces de sinteză.
- **În sindromul Lesh-Nyhan**, reacțiile de reutilizare nu funcționează, datorită unui defect genetic. Apar **hiperuricemie și gută la care se asociază tulburări psihice. Boala are evoluție mortală.**
- În **xantinurie** există un defect genetic privind enzima xantin oxidaza, consecințele defectului fiind eliminarea urinară a xantinei acumulate.

## c.2. Substanțe chimioterapeutice ce interferă cu metabolismul nucleotidelor

Sinteza nucleotidelor este un proces esențial în viața și diviziunea celulelor, inhibarea acestui proces afectând însăși supraviețuirea celulară. În terapie se folosesc **inhibitori ai enzimelor** importante, din metabolismul nucleotidelor și anume: antimetaboliți, antifolați, antagoniști ai glutaminei, virustatice.

**Antimetaboliți** (substanțe cu structură analoagă cu a purinelor și pirimidinelor) inhibă enzimele implicate în metabolismul normal al nucleotidelor. **6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilul, Citozin-arabinozid** (Citarabina are arabinoză în locul ribozei), **6-Tioguanina** sunt utilizate ca citostatice în tratamentul cancerului. **Allopurinolul** (un analog structural al hipoxantinei) este inhibitor competitiv al enzimei xantin-oxidaza, blocând transformarea hipoxantinei și a xantinei în acid uric.

**Antifolați** Sunt **agenți chimioterapeutici, cu structură analogă acidului folic**, opresc sinteza de novo a nucleotidelor, blocând diviziunea celulară. Cel mai cunoscut agent este **metotrexatul**, utilizat curent ca agent antitumoral în tratamentul cancerului.

## DATE GENERALE PRIVIND BIOSINTEZA POLINUCLEOTIDELOR

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, se **numesc acizi nucleici** (factori de teaurizare a informației genetice (ADN) respectiv de transmitere a acestei informații (ARN), în cursul exprimării ei, în cadrul biosintezei proteinelor).

**ADN – moleculă bicatenară, helicoidală, macropolimer ce conține secvențe de dezoxiribonucleotide**

**ARN – polimer format din 4 tipuri de ribonucleotide;**

## A. Biosinteza ADN

Este cunoscut ca **replicare** = sinteza unor noi molecule de ADN, cu respectarea identității structurale între moleculele nou formate și molecula de ADN preexistentă

Are mai multe faze:

- Faza de sinteză „S” – fiecare celulă somatică își va dubla cantitatea de ADN
- Despiralizarea – este necesară pentru desfășurarea replicării (enzima: helicaza)
- În dreptul fiecărei catene vor fi așezate nucleotide noi => în dreptul fiecărei catene vechi se constituie o catenă nouă; selecția nucleotidelor se face prin intervenția mai multor enzime: ADN – polimeraza, ligaza.

Procesul de replicare al ADN-ului poate fi perturbat sub acțiunea nocivă a factorilor mutageni, sintetizându-se porțiuni „greșite”; aceste greșeli sunt reparate prin acțiunea mai multor enzime prin care are loc o replicare reparatorie a ADN.

Replicare semiconservativă = în fiecare moleculă nou formată de ADN se conservă câte una din catenele moleculei inițiale; ea a fost demonstrată experimental folosind bacterii de Escherichia Coli.

- Replicarea debutează la om, de exemplu, în mai multe puncte în lungul moleculei ADN.
- Integrarea dezoxiribonucleotidelor în lanțurile noi necesită o **cantitate mare de energie**

### A.1. Genele mobile

- gena este un ansamblu de nucleotide și conține fragmente de ADN **nuclear, mitocondrial sau ARN, de lungimi diferite.** Conține un mesaj codificat pentru sinteza unor produși specifici.
- La eucariote, în cadrul genomului există gene care își părăsesc poziția originală, reintegrându-se în genom, în altă parte a sa. Aceste fragmente mobile se numesc **transposoni.**
- Replicarea acționează asupra genomului nou constituit în mod obișnuit.

### A.2. Replicarea ADN pe matriță de ARN

S-a identificat în celulele animale conținând ARN viral (Substrat ereditar, codificator al ribovirusurilor)

Enzimă care catalizează sinteza de ADN pe tiparul ARN viral se numește ADN-polimerază - ARN-dependentă

- **Rol = celula infectată viral poate fi transformată într-o sursă de ARN viral sau de proteine anormale**
- Numeroase virusuri sunt **oncogene.** De aceea, s-a emis ipoteza că fenomenul poate avea rol în procesul de **malignizare.**

## B. Biosinteza ARN (transcrierea)

Fiecare ribonucleotid din ARN conține: o **pentoză, o bază azotată și legături fosforice**

- În sinteza ARN, intervin **ARN-polimeraze.**
- ARN-ul poate fi: **Celular** = nu codifică informația genetică; este implicat în transcrierea și translatarea mesajului genetic sau **Viral** = substrat ereditar, cu rol în codificarea ribovirusurilor.

**Biosinteza acizilor ribonucleici e dependentă de ADN și necesită o matriță de ADN monocatenar**

- Întotdeauna se copiază o singură catenă a ADN
- Transcripția necesită **transcriptază.**
- În catena ADN există anumite secvențe de nucleotide care specifică inițierea și oprirea sintezei de ARN.

### Noțiuni de inginerie genetică (tehnologia de recombinare a ADN)

- Realizarea de gene artificiale „in vitro”
- O metodă ar fi folosirea ARN mesager purificat specific și a enzimei ADN-polimeraza-ARN-dependentă, cu ajutorul căreia se sintetizează gene complementare, după modelul ARN mesager
- Se folosește și materialul genetic al bacteriilor
- Ex: Prin aceste tehnici au putut fi produse în cantități farmaceutice unele proteine-hormoni, ca insulina și STH uman