BIOCHIMIE. TEHNICI DE LABORATOR - AMG DEVA

Anul univ. 2019/2020 (Anul 1/Sem. 2)

ŞL.Dr. Camelia GURBAN
Email: gurban.camelia@umft.ro

CURSURI

I. Elemente de organizare fundamentala a lumii vii:

- **Molecula** este cea mai mica cantitate de substanta formata din atomi legati intre ei prin legaturi chimice.
- Ea poate exista in stare libera si poseda proprietatile substantei respective. Poate fi formata din **atomi identici** (de exemplu, $\mathbf{H_2}$, $\mathbf{O_2}$) sau din **atomi diferiti** (de exemplu, $\mathbf{H_2O}$, HCl).
- Masa unei molecule este egala cu suma maselor atomilor componenti. De exemplu, molecula de **glucoza**, care este formata din 6 atomi de carbon, 12 atomi de hidrogen si 6 atomi de oxigen=$\mathbf{C_6H_{12}O_6}$, va avea masa moleculara de 180,156 (6 x 12,011 + 12 x 1,008 + 6 x 15,999 = **180**,156 **g/mol**).

II. APA:

- Apa este un lichid incolor, insipid, inodor.
- In natura este prezenta in stare lichida, de vapori si stare solida (gheata).
- Are **densitate** maxima la 4°C (**ρ=1g/cm^3**) si se solidifica la 0°C, marindu-si volumul.
- Are temperatura de fierbere de 100°C.
- Apa este un constituent obligatoriu al lumii vii.
- **Continutul i**n apa al organismului uman este **variabil, in functie de varsta, sex, adipozitate, stare fiziologica/patologica.**
- Apa reprezinta 58-66% din greutatea corporala a unui adult si este distribuita in proportie de 40-45% in compartimentul intracelular iar restul in compartimentul extracelular.

Rolul apei in organism: Apa are roluri extrem de importante in organism:

- toate substantele necesare se gasesc **dizolvate** sau suspendate in solutii apoase,
- toti reactantii si produsii reactiilor metabolice, nutrientii si produsii reziduali necesita apa pentru a fi **transportati intra- sau extracelular**,
- principalele biomolecule rezulta in urma interactiei cu mediul apos,
- are **capacitatea de a primi sau ceda caldura** fara sa isi modifice semnificativ propria temperatura (rol in mentinerea constanta a temperaturii corpului).

III. Caracterul acido-bazic:

A. Ionizarea apei:

$\mathbf{H_2O \leftrightarrow H^+ + OH^-}$ **cedeaza protoni / caracter ACID**

$\mathbf{H_2O + H^+ \leftrightarrow H_3O^+}$ **accepta protoni / caracter BAZIC**

$\mathbf{2\ H_2O \leftrightarrow H_3O^+ + OH^-}$ **caracter AMFOTER**

B. Acizii cedeaza protoni

$$\mathbf{AH \leftrightarrow H^+ + A^-}$$

C. Bazele cedeaza $\mathbf{HO^-}$ sau accepta protoni

$$\mathbf{BOH \leftrightarrow HO^- + B^+}$$

D. pH solutiilor: pH este **o caracteristica a solutiilor**, si este o **masura a concentratiei de protoni din solutia respectiva**!!! Ca formula algoritmica: pH = - log [H^+]

IV. Termodinamica sistemelelor vii:

- **Termodinamica = ştiinţa care se ocupă cu variaţia şi interconversia diferitelor forme de energie ce însoţesc procesele fizice şi chimice.**
- **Principiul I al termodinamicii: Energia internă a unui sistem se poate modifica numai prin schimb de lucru mecanic sau căldură.**

$\Delta E = q - w$

unde: E = energia sistemului,

q = căldura (- = eliberată de sistem; + = absorbită de sistem),

w = lucrul (+ = efectuat de mediu asupra sistemului;

- = efectuat de sistem asupra mediului).

- Reacţiile se desfăşoară la v =const. => NU efectuează lucru mecanic w =0 deci => $\Delta E = q$
- Dacă p =const. şi TºC =const. => $w = p \times \Delta V$ iar $\Delta V = \Delta n (RT/p)$ => $w = \Delta n RT$ deci => $q = \Delta E + w = \Delta E + P \Delta V = \Delta E + \Delta nRT$

unde: Δn = variaţia nr. de moli reactant; R = constanta gazelor ideale T = temperatura absolută.

AMINOACIZII

- Sunt electroliti amfoteri deoarece prezinta in molecula **cel putin o grupare cu caracter acid (gruparea carboxil) si cel putin una cu caracter bazic (gruparea amino).**
- La **pH-ul fiziologic al sangelui sau al mediului intracelular**, datorita schimbului de protoni dintre cele doua grupari, aminoacidul este prezent sub forma de **amfion.**
- La **pH acid (exces de protoni)ionizeaza** gruparea **amino,** in timp ce **la pH bazic,ionizarea** are loc la **gruparea carboxil**.
- Acest comportament face ca solutiile de aminoacizi sa fie solutii tampon iar proteinele sa fie unul din **sistemele tampon importante care actioneaza in sange.**
- O caracteristica importanta a fiecarul aminoacid este **pH-ul izoelectric (pI).**
- **pI reprezinta valoarea pH-ului la care ionizarea gruparilor $-NH_2$ si –COOH este egala.**
- In aceasta situatie **aminoacidul este neutru iar solubilitatea sa este minima.**
- Datorita sarcinii electrice diferite in functie de pH, aminoacizii **pot migra sub actiunea unui camp electric**, proprietate folosita pentru separarea lor prin electroforeza (**ELFO**).
- **Viteza de migrare** in camp electric va **depinde nu numai de sarcina, ci si marimea aminoacidului.**
- **La pI, aminoacidul nu migreaza** deoarece este neutru din punct de vedere electric.

PROTEINELE

Definitie: Proteinele sunt substanţe macromoleculare organice cu **structurăpolipeptidică (GM>10.000Da), în careunităţile de bază le reprezintă cei 21 de aminoacizi proteinogeni**.Structura proteinelor: structura proteică va fi rezultatul a doi factori principali:

(a) **caracterul legăturii peptidice**

(b)**natura catenelor laterale ale aminoacizilor si a interactiilor dintre acestea.**

STRUCTURA PROTEINELORare 4 nivele de organizare: primara, secundară, terţiară şi cuaternară.

Structura primara a proteinelor:

- **este reprezentata de secventa catenei polipeptidice,** adica **de felul, numarul** si **succesiunea aminoacizilor,**
- la baza ei stau **legaturile peptidice dintre aminoacizii vecini,**
- **este unica si se afla sub strict control genetic,**
- **determina si controleaza structura tridimensionala si activitatea biologica a proteinei.**

Modificari structurii primare:

- Orice modificare a structurii primare duce la modificarea conformatiei si, implicit, a **functiei biologice a proteinei.**
- De exemplu, inlocuirea aminoacidului acid glutamic din pozitia 6 a lantului beta din structura hemoglobinei cu valina duce la aparitia unei hemoglobine patologice numita hemoglobina S, **manifestata printr-un sindrom anemic (anemia falciforma = SICLEMIE).**

Structura secundara:

1. **Modelul α-helix**:
   - are la baza stabilirea **legaturilor intracatenare de hidrogen** intre componentele legaturilor peptidice care provin de la **un rest de aminoacid si cel de-al patrulea = 4 AA care ii urmeaza in catena.**
   - In acest fel, catena se **curbeaza si ia forma unei spire.**
   - Acest model se gaseste **α-keratina din par, piele, unghii, miozina, tropomiozina sau in globinele din hemoglobina.**
2. **Modelul foaie pliata (structura β):**
   - se constituie prin stabilirea **de legaturi de hidrogen intre diferite segmente din interiorul aceleiasi catenei polipeptidice sau intre catene polipeptidice diferite dispuse paralel.**
   - se regaseste in in **β-keratina din firele de matase.**
3. **Modelul superhelix (colagenic):**
   - este characteristic **COLAGENULUI.**
   - **Colagenul** are o structura fibroasa deosebit de compacta: **trei catene polipeptidice rasucite in jurul propriei axe dar si in jurul unei axe comune (aspect de funie impletita).**

Structura tertiara:

- Reprezinta aranjamentul spatial al catenelor polipetidice =**ansamblul tridimensional al atomilor constituienti ai moleculei proteice.**
- Se caracterizeaza prin **portiuni de catena cu structura regulata, rigida (α-helix si β-foaie pliata)** care **alterneaza cu portiuni de catena neordonate, flexibile, infasurate aparent aleatoriu** si este dependenta de conformatia proteinei.
- Infasurarea are la baza legaturile stabilite **intre catenele laterale (-R)** ale aminoacizilor.

Structura cuaternara:

- Este **nivelul cel mai inalt de organizare al proteinei**.
- Ea este rezultatul legaturilor stabilite **intre catene polipeptidice independente numite protomere (monomere).**
- Fiecare protomer are propria structura primara, secundara si tertiara.
- Este caracteristica **proteinelor globulare** cu masa moleculara mare, cum ar fi de exemplu, **hemoglobina.**

Structura proteinelor:

- **Conformatia proteinelor** este dependenta de structura primara,
- Conformatia este raspunzatoare pentru **functia biologica specifica a proteinelor**,
- Orice modificare a structurii primare duce la modificarea conformatiei proteinei,

- **Orice modificare conformationala va afecta functia biologica a proteinei.**

PROTEINELE detin **ROLURI** esentiale in organism:
- sunt elemente structurale de baza in celula, tesuturi si organe,
- asigura contractia musculara,
- realizeaza coagularea sangelui,
- au functie de transportori sanguini ai altor compusi (metale, hormoni, etc),
- catalizeaza toate reactiile metabolice,
- participa la asigurarea imunitatii,
- au rol hormonal,
- participa la mentinerea echilibrului acido-bazic,
- participa la reglarea presiunii osmotice,
- in mai mica masura au si rol energetic.

PROPRIETATILE PROTEINELOR
- Proteinele sunt **substante solide**, cu masa moleculara variabila de la 5000 pana la 4200000 Da.
- **Masa moleculara** este o caracteristica importanta a proteinelor deoarece, pe baza ei, proteinele pot fi separate dintr-un amestec prin procesul numit **dializa.**

DIALIZA este o metoda de separare a componentelor unui amestec de substante pe baza capacitatii diferite de difuzie printr-o membrana semipermeabila.
- Datorita **maselor moleculare mari**, proteinele **NUpot trece prin membrana semipermeabila si raman in solutie**, in timp ce compusii cu masa moleculara mica traverseaza membrana.
- Acest procedeu sta la baza **terapiei pacientilor cu insuficienta renala**, astfel fiind indepartati din sange compusii acumulati in exces si care au masa moleculara mica (uree, creatinina, etc).
- O alta proprietate importanta a proteinelor este aceea de a forma **SOLUTII COLOIDALE= sol. perfuzabile DEXTRANI.**
- Datorita masei moleculare mari, ele nu pot forma solutii in adevaratul sens al cuvantului.
- Ca orice solutie coloidala, proteinele exercita **presiune coloid-osmotica** asupra membranelor semipermeabile.
- Aceasta proprietate este esentiala pentru proteinele din sange care intervin in **schimburile de substante la nivelul peretilor vasculari.**
- **Scaderea concentratiei proteinelor sanguine** duce la trecerea apei din patul vascular in tesuturi, cu aparitia **edemelor.**
- Poarta sarcina electrica datorita gruparilor ionizabile din catenele laterale ale resturilor de aminoacizi → proteinele pot fi separate prin **electroforeza.**

ELECTROFOREZAELFO - proces de separare a componentelor unui amestec, in care particulele **incarcate electric migreaza sub actiunea unui camp electric catre polul de semn opus.**
- Migrarea proteinelor in camp electric este posibila datorita caraterului lor **amfoter** care le permite sa poarte sarcina electrica dependenta de pH-ul solutie in care se gasesc.
- In general, separarea electroforetica a proteinelor se realizeaza la **pH alcalin**, situatie in care proteinele vor avea sarcina **electrica negativa si vor migra catre polul pozitiv.**
- Viteza de migrare a proteinelor depinde de mai multi factori: **sarcina electrica si marimea moleculei.**

- **Viteza de migrare este direct proportionala cu sarcina proteinei si invers proportionala** cu marimea acesteia →molecule**proteice cu dimensiuni mici** vor parcurge o **distanta mai mare** sub actiunea campului electric iar cele cu dimensiuni mai mari vor migra mai lent, fiind localizate mai aproape de linia de start.
- Prin electroforeza pot fi separate nu numai **proteinele serice**, ci si cele **urinare**, din **lichidul cefalorahidian, din eritrocite sau tesuturi**.
- Datorita caracterului **amfoter**, proteinele constituie unul dintre **sistemele tampon**care actioneaza in organism, avand rol in mentinerea echilibrului acido-bazic.
- **HIDROLIZA** reprezinta scindarea legaturilor peptidice din constitutia proteinei, cu ajutorul apei.
- In cazul hidrolizei partiale **se rup doar o parte din legaturile peptidice** si rezulta peptide de diferite dimensiuni.
- Prin hidroliza totala se rup toate legaturile peptidece din structura proteinei si rezulta aminoacizii constituienti ai acesteia.
- In organismul uman, hidroliza are loc in **procesul de digestie a proteinelor in tubul digestiv**, dar si in catabolismul proteinelor endogene. Procesul de hidroliza din organism se desfasoara sub actiunea enzimelor numite **peptidaze.**
- Proteinele sufera procesul de denaturare sub actiunea unor factori fizici (radiatiile X, ultravioletele si ultrasunetele), chimici (acizi, baze, detergenti, solventi organici), saruri ale metalelor grele) sau a temperaturii.
- **DENATURAREA proteinelor** consta in **dezorganizarea structurii spatiale a acestora si pierderea activitatii biologice**, fara afectarea structurii primare.
- Denaturarea poate fi **reversibila**, atunci cand, dupa indepartarea agentului denaturant se restabilesc structura si activitatea biologica a proteinei si **ireversibila**, atunci cand efectele denaturante nu mai pot fi inlaturate iar proteina isi pierde definitiv conformatia necesara actiunii biologice. Un exemplu de denaturare ireversibila il reprezinta **denaturarea termica**.

CLASIFICAREA PROTEINELOR: Din punct de vedere al **compozitiei chimice**, proteinele sunt clasificate in:

1. Holoproteine (proteine simple), formate doar din resturi de aminoacizi;

2. Heteroproteine (proteine conjugate), formate dintr-o parte proteica=**holoproteina** si o parte neproteica=**grup prostetic**; in functie de grupul prostetic, heteroproteinele pot fi:

- **metaloproteine** (grup prostetic reprezentat de ioni metalici);
- **glicoproteine** (grup prostetic reprezentat de zaharide);
- **lipoproteine** (grup prostetic de natura lipidica);
- **fosfoproteine** (grup prostetic reprezentat de acidul fosforic);
- **cromoproteine** (grup prostetic colorat);
- **nucleoproteine** (grup prostetic reprezentat de acid nucleic).
- Proteinele plasmatice sunt **holoproteine** si reprezinta sunt **amestec heterogen** format din peste 20000 componente. Ele sunt impartite in doua mari categorii: albumine si globuline.

ALBUMINA reprezinta aprox. 60% din proteinele plasmatice si este sintetizata in ficat.

- Exercita roluri extrem de importante in organism: este responsabila de **80% din presiunea coloid-osmotica a plasmei**.
- Daca **scade concentratia** ei **in sange**, atunci apa paraseste patul vascular si trece in tesuturi, rezultand **edemele**.
- Este implicata si in **transportul** unor compusi in sange, asa cum ar fi de exemplu, **acizii grasi**, **hormonii tiroidieni, bilirubina, calciu, unele medicamente.**

GLOBULINELE reprezinta in jur de **40%** din proteinele plasmatice si sunt **implicate** in **transportul hormonilor**, metalelor (**transferina** transporta **fierul**, **ceruloplasmina** transporta **cuprul**) sau unor **vitamine**.

- Globulinele din **fractiunea gama** au rol de **anticorpi**, intervenind in procesul de apararea imuna.
- Alte globuline sunt **factori ai coagularii**, avand un rol important in mentinerea echilibrului fluido-coagulant.

In **practica medicala** determina**concentratia** proteinelor totale din supernatant - **ser**, separat in urma centrifugarii unei probe de sange venos recoltat intr-un vacuteiner cu dop de culoare **rosie**.

- Aceasta determinare poarta denumirea de **proteine serice totale** si permite identificarea variatiilor de concentratie a proteinelor.
- Proteinele serice totale o concentratie normala de **6 - 8 g/dL**.
- **Scaderea** concentratiei proteinelor serice totale poarta denumirea de **hipoproteinemie** si are diferite cauze:**aportul** proteic **scazut**, **pieredea excesiva** pe cale **renala** sau **digestiva**, **scaderea sintezei hepatice**.

Cresterea concentratiei proteinelor serice totale poarta denumirea de **hiperproteinemie** si poate aparea in:**deshidratari** de diferite cauze (**varsaturi**, **diaree**) sau atunci cand se sintetizeaza in exces una din componentele proteice.

- **ELFO proteinelor serice** poate oferi informatii relevante despre modificari ale raportului intre diferitele fractiuni proteice numite **disproteinemii**.
- Pentru efectuarea electroforezei proteinelor serice se recolteaza o proba de sange venos intr-un **vacuteiner cu dop rosu**.

Normal, prin **ELFO,** proteinele serice totale sunt separate in:**Rap Alb/Glob=1,2-1,4:**

- **albumina** (52 – 60%),
- **alfa 1-globulina** (**4** – 5%),
- **alfa 2-globulina** (**8** – 10%),
- **beta-globulina** (**12** – 14%) si
- **gama-globulina** (**16** – 20%).

ELFO patologic:

- Disproteinemia din **inflamatia acuta** cresc ↑α1 + α2-globulinele si ↓scad albuminele;
- Disproteinemia din **inflamatia cronica** cresc ↑ ß-globulinele;
- Disproteinemia din **sindromul nefrotic** scad ↓ mult albuminele si cresc ↑α2-globulinele
- Disproteinemia din **ciroza hepatica** dispare rezolutia intre benzile β si γ, cu formarea unei **punti β – γ**, cu cresterea ↑γ-globulinelor.

HEMOGLOBINA

- **Hemoglobina**este inclusa in categoria **heteroproteinelor**;
- Hemoglobina este o **cromoproteina** formata dintr-o parte proteica numita **globina** si o parte neproteica numita **hem** si are o structura **tetramerica**.
- **Perioada fetala** pana la stadiul de adult, in organism se gasesc **diferite tipuri** de hemoglobina.
- **La adult**, se intalnesc doua tipuri de hemoglobine: HbA_1 (97-98%) si HbA_2 (2-3%).
- Principala hemoglobina a adultului, **HbA_1**, este fomata din **doua** subunitati proteice 2**alfa-globina** si **doua** subunitati proteice 2**beta-globina**.
- De fiecare subunitate proteica este legata cate **o grupare hem**.
- Hemul este un derivat **porfirinic** si contine un ion de fier (**Fe^{2+}**).

Hemoglobina se gaseste in **hematii** si exercita **ROLURI** importante:

- Transporta **oxigenul** de la **plamani → tesuturi**, unde il elibereaza realizand oxigenarea acestora.
- La nivel **pulmonar**, are loc **legarea oxigenului + fierul** din structura hemului →

hemoglobinei oxigenate:1 molecula de **hemoglobina** poate **transporta 4 molecule** de **oxigen** catre tesuturi.

- Legatura **Fe^{2+} - O_2**este **slaba** si **reversibila**, fapt ce permite **cedarea oxigenului** catre tesuturi si trecerea hemoglobinei in forma dezoxigenata.
- Cedarea oxigenului catre tesuturi se realizeaza **in functie de nevoile energetice ale acestora**.
- Hemoglobina este si un **sistem tampon** important, intervenind in mentinerea echilibrului acido-bazic la nivel intracelular.
- Un alt rol important al hemoglobinei este acela de a **facilita transportul CO_2**si **H^+**de la **tesuturi → plamani**.
- Prin legarea CO_2 + hemoglobina se formeaza **carbaminohemoglobina**, compus care reprezinta una din formele de transport a CO_2 de la tesuturi → plamani.
- La **nivel pulmonar,** unde **pO_2 este crescut** are loc o**xigenarea hemoglobinei** si **eliminarea CO_2 care este expirat**.
- O alta proprietatea a hemoglobinei este aceea de a **lega CO**.
- CO provine din catabolismul incomplet, fumul de tigara, gazele de esapament si, in mica masura, chiar din organism.
- CO ca si oxigenul, **se ataseaza de Fe^{2+}**dar cu o **afinitate** de **200 orimai mare** decat acesta si poate produce **intoxicatii fatale**.
- Hemoglobina a capacitatea de a **fixa neenzimatic**, lent, glucoza rezultand **hemoglobina glicozilata (HbA_{1c}).**
- In mod normal, procentul de hemoglobina glicozilata **HbA_{1c}nu depaseste 6%**.
- Contactul hematiilorcu glucoza aflata in concentratie crescuta in sange duce la **cresterea procentului de HbA_{1c}- diabetul zaharat neechilibrat.**
- Sub actiunea unor agenti oxidanti, hemoglobina este transformata in **methemoglobina (metHb)**, in care **Fe^{2+}→Fe^{3+}**.
- In aceasta situatie oxigenarea tesuturilor este diminuata deoarece **legatura ireversibila Fe^{3+}+ oxigen** face ca **oxigenul** sa **NU** mai poata fi **cedat catre tesuturi**.

HEMOLEUCOGRAMA (HLG)

- Determinarea **concentratiei hemoglobinei in sange** este o investigatie de laborator extrem de importanta, fiind utila pentru diagnosticul si supravegherea pacientilor cu diferite afectiuni (hematologice, renale, etc).
- Aceasta determinare face parte dintr-o analiza multiparametrica numita **hemoleucograma,** care include, alaturi de hemoglobina, numarul de hematii, hematocritul, numarul de leucocite, numarul de trombocite, formula leucocitara si o serie de indici eritrocitari si trombocitari.

  Pentru efectuarea hemoleucogramei se utilizeaza cel mai frecvent **sangele venos** recoltat intr-un **vacuteiner** special, prevazut cu **dop de culoare mov**, care contine ca anticoagulant EDTA de sodiu sau de potasiu.
- In mod normal, **hemoglobina Hb** are o concentratie mai mica la **femei (12 – 16 g/dL**), comparativ cu **barbatii (14 – 18 g/dL).**
- In practica medicala **scaderea hemoglobinei** caracterizeaza **sindroamele anemice** si poate avea multiple cauze, in timp ce **cresterea hemoglobinei** apare in **poliglobulii**.

GLUCIDELE

- Glucidele sunt, in general, compusi ternari, care contin in molecula C, H, O.
- Ele sunt reprezentate de **polihidroxialdehide**, de **polihidroxicetone** si de substante care prin hidroliza elibereaza asemenea compusi.

In organism, exercita mai multe **ROLURI:**

- **rolul energetic** (principal);
- rolul de **precursor** in sinteza altor compusi;
- rolul **structural** (sunt elemente constitutive ale unor structuri celulare sau tisulare);

Glucidele sunt **CLASIFICATE** in:

- **monozaharide**
- **polizaharide**

MONOZAHARIDELE

Monozaharidele sunt glucide reducatoare **nehidrolizabile.**

Cele maiimportante monozaride contin in molecula de la 3 pana la 7 atomic de carbon. In functie de numarul de atomi de carbon din molecula sunt denumite dupa cum urmeaza:

- **trioze** (3 atomi de carbon)
- **tetroze** (4 atomi de carbon)
- **pentoze** (5 atomi de carbon)
- **hexoze** (6 atomi de carbon)
- **heptoze** (7 atomi de carbon)
- Fiecare dintre acesti compusi pot **aldoze** (contin in molecula o grupa carbonilica de tip **aldehida**) sau **cetoze** (contin in molecula o grupare carbonilica de tip **ceto**).
- **Aldozele** contin **o** grupare **alcool primara** si mai multe grupari alcool secundar, in timp de **cetozele** contin **doua** grupari alcool **primare** si mai multe grupari alcool secundar.
- Cele mai raspandite glucide in natura sunt **hexozele = GLUCOZA**, **pentozele** intra in structura **acizilor nucleici**iar celelalte glucide apar ca intermediari in metabolismul glucidic.

GLUCOZA

Structura:

- Pentru organismul uman, una dintre cele mai importante monohazaride este **glucoza**.
- **Glucoza** contine in molecula **6** atomi de **carbon** (este o **aldohexoza**), o grupare **aldehidica** la primul atom de carbon (**C1**) si grupari hidroxil (**HO**) la ceilalti atomi de carbon (**C2-C6**).
- Are formula generala $\mathbf{C_6H_{12}O_6}$.
- La fel ca si alte aldoze prezinta fenomenul reversibil de **ciclizare,** laparticipa carbonul carbonilic ($\mathbf{C_1}$) si –OH alcoolic de la $\mathbf{C_5}$. Datorita ciclizarii, la $\mathbf{C_1}$se formeaza o noua grupare –**OH** numita **glicozidica.**
- Gruparea hidroxil $\mathbf{HO^-}$glicozidica poate fi situata **sub planul** ciclului (la **dreapta C1**), caz in care molecula poarta denumirea de **α-glucoza** sau poate fi situata **deasupra planului** cliclului (la **stanga C1**), molecula fiind denumita in aceasta situatie **β-glucoza.**
- **α-glucoza**, care este prezenta in **amidon**, poate fi folosita de organismul uman, in timp ce **β-glucoza**, prezenta in **celuloza**, nu poate fi utilizata in nutritie.

Proprietatile monozaharidelor:

- Monozaharidele sunt substante **solide**, **cristalizate**.
- Sunt usor **solubile in apa** datorita numarului mare de grupari **hidroxil** (prezinta caracter **polar – hidrofil**) si **nu** sunt **solubile in solventi organici**.

- Fiind compusi cu functiune **mixta**, vor prezenta proprietati chimice determinate atat de gruparea hidroxil glicozidica, de gruparile hidroxil multiple, cat si, in solutie, de gruparea carbonilica.
- Prin **gruparile hidroxil**, monozaharidele au proprietatea de a forma **esteri** cu **acidul fosforic**, compusi ce reprezinta forma metabolic reactiva a monozaharidelor. De exemplu, in organism, glucoza patrunde pe caile sale specifice de metabolizare dupa ce a fost transformata in esterul sau fosforic(**glucozo-6-fosfat**).
- Prin intermediul hidroxilului glicozidic participa la **formarea legaturilor glicozidice**.
- Gruparea hidroxil glicozidica are o reactivitate particulara si prin interactiune cu o alta grupare hidroxil-**HO glicozidica** sau cu o functie hidroxil alcoolica a altui monozaharid permite **legarea monozaharidelor intre ele→ polizaharidele**.
- Monozaharidele pot forma **dezoximonozaharide** prin pierderea unuia sau mai multor atomi de oxigen din molecula. De exemplu, prin **pierderea unui atom de oxigen** din molecula ribozei rezulta **dezoxiriboza**, molecula constitutiva a acidului dezoxiribonucleic (**ADN**).
- Prin inlocuirea unei grupari –OH cu o grupare $–NH_2$ formeaza **aminozaharuri.** Deexemplu, prin inlocuirea unei grupari hidroxil din structura glucozei cu o grupare amino se formeaza **glucozamina (sol. AA = Aminoven**, **Kabiven**, ompus important care intra in compozitia **mucopolizaharidelor** si **glicoproteinelor**.
- Prin **reducerea** gruparii carbonilice, monozaharidul se transforma **in polialcool**. De exemplu, prin reducerea glucozei se formeaza **sorbitolul (sol. perfuzabila Arginina-Sorbitol)**.
- Glucoza activata ca ester fosforic **se poate oxida la carbonul aldehidic**, rezultand **acid gluconic** (ca ester fosforic), un intermediar important al metabolismului glucidic.
- Prin legarea gruparii carbonil a unui glucid de gruparea amino din compozitia unei proteine se formeaza **proteine glicozilate-hemoglobina glicozilata**.

DIZAHARIDELE

Dizaharidele sunt compusi glucidici formati prin legarea a doua molecule de monozaharide.
Legatura dintre cele 2 monozaharide poate fi:

- **monoglicozidica,** atunci cand participa un –OH glicozidic si un –OH alcoolic. In acest caz, celalalt –OH glicozidic ramane liber iar dizaharide vor avea proprietati reducatoare. Dizaharide reducatoare sunt **maltoza** si **lactoza**.
- **diglicozidica,** atunci cand participa ambii –OH glicozidici iar dizaharidele vor fi nereducatoare. **Zaharoza** este un dizaharid nereducator.

1. **Maltoza:**
   - Este un **dizaharid reducator**, format din **doua** molecule de **glucoza**.
   - Este un intermediar care **apare in procesul de digestie** a **amidonului** si **glicogenului**. Prin hidroliza elibereaza glucoza, fiind o sursa de glucoza in organism.
2. **Lactoza:**
   - Este un **dizaharid reducator**, format dintr-o molecula de **glucoza** si una de **galatoza**.
   - Se gaseste in **lapte** si este o sursa de glucoza si galactoza.
3. **Zaharoza:**
   - Este un **dizaharid nereducator**, format dintr-o molecula de **glucoza** si o molecula de **fructoza**.
   - Se gaseste in **zahar** si o sursa de glucoza si fructoza.

POLIZAHARIDELE

- Polizaharidele sunt compusi importanti care se formeaza prin **policondensarea monozaharidelor**.
- Exercita **roluri** multiple in organism: intrand in **structura membranelor celulare**, a tesutului conjunctiv, etc. Sunt forma de **depozit a glucidelor**: amidonul pentru organismele vegetale si **glicogenul** pentru organismele animale.

Se **CLASIFICA** in:

- **Homoglicani (homopolizaharide):** formati dintr-un numar mare de **monomeri glucidici de un singur tip**. Au ca reprezentanti **amidonul** si **glicogenul**.
- **Heteroglicani (heteropolizaharide):**formati din doua sau mai multe tipuri de unitati monomerice, de regula derivati monozaharidici care se **repeta in mod regulat**. In aceasta categorie intra **glicozaminoglicani** si componenta glucidica a **glicoproteinelor**.

HOMOGLICANI (HOMOPOLIZAHARIDE):

1. Amidonul:

- Amidonul este un homoglican format prin **policondensarea** unui numar mare de molecule de **α-D-glucoza**.
- El constituie **depozitul glucidic** la **vegetale** si este principala sursa de glucoza de origine vegetala.
- Amidonul este **neomogen**, fiind format din **amiloza** (12 – 20%) si **amilopectina** (80 – 85%).
- **Amiloza** are o **structura liniara** si in reactie cu **iodul** dezvolta o culoare albastra.
- **Amilopectina** are o structura **ramificata** si dezvolta o culoare rosie in reactia **cu iodul**.
- **Amidonul** este $(C_6H_{10}O_5)_n$ glicogen format din:
  - amiloză (12-20%) cu legaturi$\alpha(1\rightarrow 4)$glicozidic
  - amilopectină (80-85%) cu legaturi $\alpha(1\rightarrow4)$ si $\alpha(1\rightarrow6)$glicozidică.

2. Glicogenul$(C_6H_{10}O_5)_n$

- Glicogenul este un homoglican format prin policondensarea moleculelor de **α-D-glucoza** si are o **structura ramificata**.
- Reprezinta polizaharidul de **depozit** in **regnul animal**, fiind prezent in toate celulele, dar mai ales in **ficat** si **muschiul scheletic**.

Celuloza: β-D-glucoză.

- Cel mai abundent polizaharid din natură, intrând în constituţia **plantelor**.
- La om, **nu poate fi degradată prin digestie**, deoarece **enzimele digestive nu o hidrolizează** şi de aceea în tubul digestiv are rol de masă nedigerabilă (cu acţiune mecanică).

HETEROGLICANII

- **Heteroglicanii** sunt polizaharide (glicani)formate prin policondensarea monozaharidelor;
- Heteroglicanii conţin **2 (sau n)tipuri de unităţi monomerice**, de regulă derivaţi monozaharidici care se **repetă în *mod regulat*,** precum şi, mai rar, monozaharide tipice.

În această subclasă de substanţe se cuprind:

- mucopolizaharidele acide (numite***glicozaminoglicani*),**
- precum şi componenta glucidică a glicoproteinelor.

1. GLICOZAMINOGLICANI (GAG) sau mucopolizaharidele acide

CARACTERISTICI GENERALE:

- Sunt în general **polizaharide de structură** prezente în ţesuturile animale (ţesutul conjunctiv);
- Sunt macromolecule **liniare**, constituite dintr-un **număr mare (100-1000)** de unităţi care se **repetă** ("**unitate repetitivă**");
- Sunt constituite din **două monomere diferite**:

  - un **acid uronic**, de regulă **acid D-glucuronic (AGlcU**), rar epimerul său, acidul-L-iduronic (AIdU) şi

  - o **hexozamină** (**glucozamina** sau **galactozamina**) **N-acetilată** (mai rar sulfatată);
- Mai pot contine **esterificări sulfurice** ale unor funcţii alcool primare sau secundare.
- Datorită numeroaselor grupări **acide**, ionizate la pH-ul existent în organism, mucopolizaharidele **contribuie** la **reţinerea apei** în **mediul interstiţiar;**
- Unele joacă rol în **legarea ionilor *de* calciu**.
- La **densitate mare**, respingerile electrostatice ce se realizează contribuie la realizare unor **proprietăţi speciale**.
- Unele se pot **lega covalent** de **proteine** constituindu-se **proteoglicani**.
- Sunt cunoscute **opt tipuri** de mucopolizaharide acide.
- Sunt cunoscute **opt tipuri** demucopolizaharide acide,

Cele mai importantec sunt :

1. Acidul hialuronic,
2. Condroitin sulfaţii,
3. Dermatan sulfatul,
4. Keratan sulfaţii I şi II,
5. Heparina şi heparan sulfaţii.

1.1. Acidul hialuronic:

Structura:

- **Acid D-glucuronic** legat ***glicozidic*** de **D-glucozamina N-acetilată** prin legătură **β(1→3) glucuronidică**;
- Între unităţile repetitive legătura este **β(1→4) glucozamidinică**.

Caracteristici:

- Prezent în: **cordonul ombilical**, **corpul vitros**, **substanţa fundamentală** a **ţes. conjunctiv lax**,**lichidul sinovial,** etc.
- Functia principala = **mentinerea hidratarii corecte** a **tesuturilor**, datorit**capacitatii** sale intrinseci de **a lega o mare cantitate de apa**.
- Impreună cu apa formează**soluţii vascoase = rol lubrefiant** (protecţie mecanică).

1.2. Condroitin -4 si-6sulfaţi (Cs)

Structura:

- **Acid D-glucuronic** legat ***glicozidic*** de **D-glucozamina N-acetilatăesterificată sulfuric** la **C_4(condroitin-4-sulfat** sau **A**) sau la **C_6(condroitin-6-sulfat** sau **C**) prin legătură **β(1→3) glucuronidică**;
- Între unităţile repetitive legătura este **β(1→4) glucozamidinica**.

Caracteristici:

- Sunt bogat reprezentaţi în **ţesutul cartilaginos,** asigurand **rezistenţa** la compresiune;
- Este folosit in tratamentul alternativ al **osteoartrite (supliment nutritiv)**;
- Datorită prezenţei unui număr mai mare de funcţii **acide** disociabile, condroitin sulfaţii **au un caracter acid** mai pronunţat.

1.3. Dermatan 4sulfat (Ds)

Structura:

- **AcidL-iduronic(IdoA)** legat ***glicozidic*** de **D-glucozamina N-acetilatăesterificată sulfuric la C_4(dermatan-4-sulfat** sau**B**) prin legătură β**(1→3)glucuronidică.**
- Între unităţile repetitive legătura este **β(1→4) glucozamidinică.**

Caracteristici:

- Este prezent în **piele** (**derm**), dar şi în**peretele vaselor** de **sange**, **valve cardiace** (**mitrale**), **plămân**, **tendoane** şi **cartilaje**.
- Concentraţia sa **creşte cu vârsta**.

1.4. Keratan sulfaţii I şi II (Ks)

Structura: **Galactoza**legată **glicozidicde glucozamina N-acetilată-6-sulfatată**.

Caracteristici:

- Sunt prezenţi în **cornee,** precum şi în **ţesutul cartilaginos.**
- Au **rol** in**hidratare a corneei**.
- Inboala numita**distrofia corneană macular**ă(MCDC), sinteza sulfatului keratan este absentă (MCDC de tip I) sau anormale (MCDC de tip II).
- Este sintetizat în**SNC**(participă ladezvoltarea sa), iar la nivelul **celulelor gliale asigura formarea** de **cicatrice**în **urma unei leziuni**.

1.5. Heparina şi Heparan sulfaţii(Hs)

Structura:

- **Acid D-glucuronic-2-sulfat** (sau L-iduronic-2-sulfat)şi **D-glucozamină-N-6-sulfat** (sau acetilat) şi **legate α-(1→4).**
- Între unităţistabilindu-se o legătură **α-(1→4) glucuronidică.**

Caracteristici:

- Heparina este un produs de secreţie al **mastocitelor**.
- Heparan sulfatul are un conţinut mai mic în sulfat.
- Heparina este un **anticoagulant= acţiune antitrombinica**.
- Prin caracterul său **puternic electronegativ**, **creşte negativitatea vaselor de sânge** pe al căror pereţi se găseşte, **prevenind formarea de trombuşi.**
- Este **cofactor al enzimei lipoproteinlipaza** (din endoteliul capilar) acţionând ca un "**factor de clarificare**" al plasmei.

2. GLICOZAMINOGLICANII –PROTEOGLICANI

In funcţie de modalitatea de legare se disting **trei tipuri**:

1. Legătură **O-glicozidică** între un rest de **xiloză (Xyl)** şi unul de **serină** din proteină. La xyloză sunt ataşate apoi **două resturi de galactoză (Gal**) formând o **punte trizaharidică Gal-Gal-Xyl-Ser**. În continuare lanţul GAG este legat la Gal.

2. Legătură **O-glicozidică** formată între **galactoză-N-acetilată (N-AcGal)** şi **serină** sau **treonină** din proteină.

3. Legătură **N-glicozidică** între **N-acetilglucozamină** şi **gruparea amidică** de la un rest de **asparagină** din proteină.

Glicozaminoglicanii pot fi şi părţi constitutive a unor proteoglicani.

Caracteristici:

- Conţinutul în **glucid este foarte mare**, putând ajunge la **95**%.
- Lanţul glicozaminoglicanic este ataşat la partea proteică printr-o **legătură covalentă**.
- Interacţiona cu liganzii şi modulează interacţiunea extracelulară cu **receptorii specifici prezenţi** pe**suprafaţa membranei**.

- Pot forma **agregate mari** in **matricea extracelulara** cu **acidul hialuronic** şi cu unele proteine fibroase (**colagenul**, **fibronectina** şi **elastina**)realizând o reţea complexă capabilă să confere o **rezistenţă mecanică** matricei însăşi.

LIPIDELE

ACIZII GRASI(AG) sunt compusi de baza ai lipidelor.

- Acizii grasi tipici sunt **acizi monocarboxilici alifatici** cu catena normal, saturati sau nesaturati si cu numar par de atomi de carbon.
- Contin **4 - 32 atomi de carbon**.
- Pe langa acizii grasi tipici, in structura lipidelor au mai fost identificati si acizi grasi cu numar impar de atomi de carbon, **acizi grasi ramificati**, **hidroxiacizi** si **acizi grasi ciclici**.
- Numerotarea atomilor de carbon din molecula acizilor grasi incepe de la atomul de **carbon carboxilic** (C1) catre capatul catenei.
- Este utilizata si notatia cu litere grecesti, in care **primii trei atomi de carbon dupa cel carboxilic** sunt notati cu **α, β, γ** iar cel mai indepartat este ω.
- Acizii grasi saturati cu **catena liniara** au formula generala $\mathbf{CH_3 – (CH_2)_n – COOH}$.
- La om, cei mai frecventi acizi grasi saturati sunt **acidul palmitic** (**C16**), **acidul stearic** (**C18**) si **acidul miristic** (**C14**).
- Acizii grasi nesaturati pot contine **o singura dubla legatura** (sunt **mononesaturati**) sau **mai multe duble legaturi** (sunt **polinesaturati**).
- Ei sunt notati atat prin numarul de atomi de carbon, cat si prin pozitia dublelor legaturi in molecula.
- Intr-o forma generala un acid gras nesaturat este notat prin **Cn:m**, unde **n**=numarul de atomi de C din molecula iar **m** este atomul de **C**unde este localizata **dubla legatura**.
- Acizi grasi **mononesaturati:acidul oleic C18** cudubla legatura la **C9** (**C18:9**), **acidul palmitoleic C16:9**.
- Acizii grasi **polinesaturati** mai importanti sunt **acidul linoleic** (**C18:9,12**), **acidul linolenic** (**C18:9,12,15**) si **acidul arahidonic** (**C20:5,8,11,14**).

AG – denumire

- O alta denumire utilizata pentru acizii grasi nesaturati este cea care utilizeaza litera greceasca **ω**.
- Cea mai **apropiata dubla legatura** fata de atomul **C notat cu ω** este notata prin numarul atomului de carbon la care este plasata (ω-x).
- De exemplu, **acidul linoleic**, cu formula CH_3-$(CH_2)_4$-CH=CH-CH_2-CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH este un acid gras **omega-6** iar **acidul linolenic** este un acid gras polinesaturat **omega-3** si are formula chimica CH_3-CH_2-CH=CH-CH_2-CH=CH-CH2-CH=CH-$(CH_2)_7$-COOH.
- Importanta acestui tip de nomenclatura rezida din faptul ca acizii grasi **omega-3 si omega-6 sunt acizi grasi esentiali.** Acizii grasi esentiali nu pot fi produsi in cantitati suficiente in organism si **trebuie obtinuti prin alimentatie.**

LIPIDELEsunt o categorie de substanţe organice naturale, eterogene ca structură şi proprietăţi fizico-chimice, cu răspândire universală în toate organismele vii şi de o mare însemnătate biologică.

Schematic, **clasificarea lipidelor** se redă astfel:

- **Lipide SIMPLE:**

- Gliceride,
  - Ceride

- **Lipide COMPLEXE:**

- Glicerofosfolipide,
- Sfingolipide

- **Lipide DERIVATE**: alcooli graşi, alcooli alifatici superiori, compuşi steranici, carotenoizi, vitamine liposolubile.

LIPIDELE COMPLEXE

1. Caracteristici generale:

- Sunt o clasa de lipide **cu largă răspândire** în toate celulele animale şi vegetale;
- În constituţia lor intra pe lângăC, H, O şi alte elemente (fosfor, azot, sulf);
- Datorită faptului că majoritatea conţin fosfor sub forma **radicalului acidului ortofosforic** se mai numesc **fosfatide** sau **fosfolipide**;
- Ele prezintă o structură complexă, deoarece **pe lângă acizi graşi şi alcooli**, mai conţin şi **alte componente**(aminoalcooli, aminoacizi, inozitol sau glucide);
- Spre deosebire de gliceride, **compoziţia** lipidelor complexe **nu este dependentă de alimentatie**, iar organismul uman are **capacitatea săşi le sintetizeze din metaboliţi relativ simpli**.

3. Clasificarea lipidelor complexe:

I. GLICEROFOSFOLIPIDE (conţin fosfor):

A. Fără azot:

- acizi fosfatidici
- inozitolfosfatide
- cardiolipine

B.Cu azot:

- lecitine
- cefaline
- serincefaline
- plasmalogene

II. SFINGOLIPIDE (conţin azot):

A. Fără fosfor:

- ceramide
- cerebrozide
- sulfatide
- gangliozide

B. Cu fosfor:

- sfingomieline.

I. GLICEROFOSFOLIPIDE

1. Caracteristici generale:

- Conţin în mod obligatoriu **fosfor** în moleculă;
- Sunt derivate de la **glicerol**,
- Glicerolul este **esterificat în poziţiile C_1 şi C_2** cu doi radicali de **acizi graşi**, iar în poziţia **C_3 cu un radical de acid fosforic**,
- Această structură de bază este denumită **acid fosfatidic**;
- **Unele** conţin şi azot,
- Mai conţin un **alcool** (azotat ori neazotat), notat cu X, care **esterifică radicalul acidului fosforic** din acidul fosfatidic.

2. Structura generală:

- ~natura radicalului X: - fără azot şi cu azot;
- Dintre acizii graşi: cel puţin unul este **nesaturat (acidul oleic sau arahidonic)**, celălalt poate fi **saturat**(**acidul palmitic** sau **stearic**).
- Acidul gras **nesaturat esterifică în poziţia 2.**

3. Răspândire şi rol:

- Intrăîn categoria **lipidelor de constituţie**, întrucât participă la formarea unor structuri celulare şi au **rol în permeabilitatea biomembranelor**;
- În aceeaşi moleculă există**două regiuni distincte**: una cu **caracter hidrofob** (radicali de **acizi graşi** grefaţi la **glicerol**) şi **una polară** (radicalul **fosforil**, **fosforilcolină**,**colină**, **serină** şi **inozitol**).
- Rol esenţial în procesele de **permeabilitate selectivă a membranelor**.
- Au calitatea de **agenţi activi de suprafaţă** prin orientarea lor între o fază apoasă polară şi o fază lipidică nepolară.
- Sunt **agenţi de emulsionare**, capabili de a forma **micele**, proprietate care le permite **asigurarea solubilizării lipidelor** complet hidrofobe şi **transportul acestora într-un mediu apos**.
- Prezintă **caracter amfoter** disociind ca **amfiioni**. Sarcinile electrice diferite le fac apte pentru implicarea lor în **structuri supramoleculare** prin stabilirea de legături cu alte biocomponente de altă natură chimică.
- **Ţesutul cerebral**şi **miocardul-** compoziţie mai **bogată** în glicerofosfolipide,
- Cantităţi notabile mai sunt răspândite în **eritrocite**, **măduvă**, **ficat**, **gălbenuş de ou**.

I. GLICEROFOSFOLIPIDE

A. Fără azot:

1. Acizii fosfatidici:

Structura generală:

- Sunt esteri micşti ai **glicerolului** cu **două molecule de acid gras** şi una de **acid fosforic**.
- **Acidul fosforic** poate esterifica unul din cei **doi hidroxili primari** sau **hidroxilul secundar**.
- Din produşii naturali au fost izolaţi în general **acizii α-fosfatidici**.
- **Cei doi atomi de hidrogen ionizabili** (de la restul de acid fosforic) conferă moleculei **caracter acid**, conducând la săruri de **K**, **Na**, **Mg**, **Ca**.
- **Sărurile se disolvă în apă** spre deosebire de acizii ca atare, care se dizolvă numai în solvenţii lipidelor.

Răspândire şi rol:

- Sunt prezenţi **în ţesutul nervos, ficat;**
- **Sunt precursori - biosinteza trigliceridelor,glicerofosfolipidelor**
- În organismele vii se găsesc numai **acizii L-α-fosfatidici.**

2. Cardiolipinele

Structura generală:difosfatidilglicerol

Răspândire şi rol:

- Reprezintă 18-20% din moleculele **membranei interne a mitocondriilor**;
- Este responsabil de**creşterea permeabilităţiimembranei interne pentru protoni**.
- **Miocardul** conţine 20% cardiolipine;
- Structuri similare, dar cu număr mai **mare de resturi de acid fosfatidic**, au fost identificate şi în **muşchii scheletici**, **ficat**şi **creier** dar şi în unele plante verzi sau în bacterii.
- **Practica medicală: Ac. Antifosfolipidici - IgG ACL** întrombozavenoasă/arterialăprofundă(tinere cu avorturi spontane).
- **Sindrom antifosfolipidic (Hughes).)**

3. Inozitolfosfatide

Structura generală: Structural derivă dintr-un **acid fosfatidic**, **esterificat** la restul fosforil cu **alcoolul ciclic** denumit **inozitol**.

Răspândire şi rol:

- Prezene în**muşchi, creier, miocard.**
- Intrăîn componenţa **unor** ,,**suplimente nutritive**'' **-** fosfolipide (**lecitine**, cefaline, serinfosfatide, inozitolfosfatide) până la cantităţi ale conţinutului de **fosfor** de **1 g/zi**.

B.Cu azot:

- Sunt **lipide complexe** alcătuite din **glicerol**, **acizi grasi**, **acid fosforic** şi un **aminoalcool** sau **serina** (aminoacid).
- **Aminoalcoolii** sunt **colamina** şi **colina**, care au **caracter bazic**.
- Între **serina** şi **aminoalcoolii** amintiţi există o strânsă legatură metabolică.
- **Serina** prin **decarboxilare** se transformăîn **colamină**, care sepoate transforma în **colina** prin **metilare**,
- **Colina** este o substanţă de mare însemnatate biologică - este **hormon tisular** cu rol în **transmiterea impulsului nervos** la **muşchi**.

1. Colinfosfolipide (lecitine)

Structura generală:

- Sunt constituite din **glicerol**, **acizi graşi** (R_1=radical de **acid palmitic-C16**sau**stearic-C18**, iar R_2=radical acid nesaturat, **oleic-$C_{18:1}$/ω9** sau **arahidonic-$C_{20:4}$/ω5, 8, 11, 14**), **acid fosforic** şi **colină.**
- Au posibilitatea de **disociere** ca acizi ori ca baze, care le conferă un **caracter amfoter**.

Răspândire şi rol:

- Prezente în **toate celulele din organism-**îndeplinesc un **rol structural**, de **constituţie** şi **NU unul de rezervă ca acilglicerolii**.
- **Mitocondriile şi microzomii** sunt bogaţi în lecitine.
- Cantităţi apreciabile se află în **gălbenuşul de ou** (10%), **ţesutul cerebral** (7%), **măduva osoasă** (5%) şi în **ficat** (3-4%).
- Organismul **scindează hidrolitic** aceste substanţe sub acţiunea unor **enzime** denumite **fosfolipaze: A (**veninul de sarpe + albine = **Hemoliză**), **B** (pancreas), **C** (microorganisme).

2. Cefaline(etanolaminfosfolipide)

Structura generală:

- Se aseamănă structural cu lecitinele, cu deosebirea că colina este înlocuită cu **colamina** (R_1=rest saturat, R_2=rest nesaturat);
- Ca şi lecitinele au **structură amfiionică** şi manifestă **caracter amfoter**.

Răspândire şi rol:

- Prezente în **toate celulele organismului**, de regulă asociate cu lecitinele;
- Predomină în **creier** (13%); în cantităţi mai mici: **ficat** (6%), **gălbenuşul de ou** (5%), **rinichi** (3%), **muşchi** (1%); seminţe leguminoase (1%).

3. Serinfosfolipidele (serincefalinele).

Structura generală:

- Se aseamănă cu cefalina cu deosebirea că prezintă **serină** în loc de colamină;
- Caracter **acid foarte puternic**.

Răspândire şi rol:

- **Predomină** în **ţesutul cerebral (50%)**din totalitatea glicerofosfolipidelor;
- În alte ţesuturi: ficat, splină**- cantităţi mici** însoţind diferite glicerofosfolipide.

4. Plasmalogene (acetalfosfolipide)

Structura generală:

- Se aseamănă cu lecitinele sau cefalinele de care se deosebesc prin prezenţa unei **eterificări** cu un **alcool** cu **catenă lungă** (**acidul palmitic-C16**sau **stearic-C18**), nesaturat, în poziţia **C_1** din **glicerol.**
- Celelalte componente structurale sunt reprezentate de **acidul fosforic** şi un**aminoalcool** (**colină** sau **colamină**).

Răspândire şi rol:

- **Predomină** în **ţesutul cerebral**şi **miocard**;
- **PAF-acetat** (**factorul de agregare plachetara sângelui**) aparţine acestei familii, al **doilea carbon al glicerinei** estepus în reacţie cu **acid acetic** în loc de acid gras, are **efecte hipotensive**.
- O particularitate a **spermatozoizilor** este **concentraţia crescută**în **plasmalogeni** (acetal-fosfolipide).

II. SFINGOLIPIDE (conţin azot)

- Sfingolipidele sunt lipide complexe cu **rol structural**;
- Sunt derivate de la **aminoalcoolul sfingozină**;
- **Acidul gras** (R–COOH) care intră în constituţia sfingolipidelor **nu** este legat de sfingozină printr-o legătură **de tip ester**, ci **printr-o legătură de tipamidic**(R-NH-CO-R_1), realizată la nivelul grupării **–NH_2**din molecula de **sfingozină**;
- **Acizii graşi** participanţi frecvent în structurile sfingolipidelor conţin **24 atomi de carbon** şi pot fi **saturaţi**: **lignoceric-C24**, **nesaturaţi**: **nervonic** (**$C_{24:1}$/ω-9**) şi **hidroxilaţi**: **cerebronic** (**HO-C24**).

Sunt două categorii: **sfingolipide cu fosfor** şi **sfingolipide fără fosfor**.

A. Cu fosfor:

1. Sfingomielina

Structura generală:

- Sunt constituite din **sfingozină**, **acid gras** (saturat: **lignoceric-C24** saunesaturat:**nervonic-$C_{24:1}$/ω-9**) şi **fosforilcolină** (sau **fosforilcolamină**), legată esteric la gruparea **alcool primar** a sfingozinei.
- **Sfingozina** şi **radicalii acizilor graşi** reprezintă componenta **hidrofobă**, iar **fosforilcolina** (**fosforilcolamina)** componenta **hidrofilă**.

Răspândire şi rol:

- **Cea mai importantă şi abundentă** cantitativ dintre sfingolipide.
- **Predomină** în **ţesutul nervos** şi participă la **structura tecilor de mielină**, îndeplinind datorită caracterului lor **hidrofob**, rol de **izolator al tecilor de mielină din axoni**.
- O **acumulare excesivă** de sfingomielina în celulele **sistemului reticuloendotelial** duce la boala **Niemann-Pick**.

B. Fără fosfor (Glicolipidele)

1. Ceramida.

Structura generală:

- Sunt constituite din **sfingozină**, **acid gras** (saturat: **palmitic-C16**, **lignoceric -C24** saunesaturat:**nervonic-$C_{24:1}$/ω-9**);
- Pot intra în structura unor**sfingoglicolipide** diferite prin **natura** şi **numărul** de **hexoze**, care sunt grefate la gruparea **alcool primar** a ceramidei.

Răspândire şi rol:

- Sunt**compuşi intermediari** în biosinteza unor sfingomieline sau componente ale sfingoglicolipide.

- Se găsesc în **ţesutul nervos**, **ficat**, **splină**.
- Participă la procesul de **semnalizare celulară**modulând:**reglarea diferenţierii**, **proliferarea**dar şi **moartea celulară programată**.
- Ceramidelesunt componente ale**vernix caseosa**ce acoperiră **pielea nou-născuţilor**.
- Sunt folosite ca şi **ingrediente** ale unor medicamente topice ale pielii - **eczemelor**.

2. Cerebrozide.

Structura generală:

- Sunt constituite din **sfingozină**, **acid gras**şi o **hexoză**(**galactoză**sau **glucoză**) sau **oligoglucid**, legate în poziţia β.
- Dupa **natura acidului gras** component:
  - **kerasina** (saturat:**lignoceric-C24**);
  - **nervona** (nesaturat:**nervonic -$C_{24:1}$/ω-9**);
  - **cerebrona** (acid cerebronic: **HO-C24**);
  - **hidroxinervona** (acid hidroxinervonic: **nervonic -$C_{24:1}$/ω-9, 1HO**).

Răspândire şi rol:

- Predomină în**creier**, **ficat**, **splină**, **eritrocite**.
- O **acumulare excesivă** de sfingomielina în celulele **sistemului reticuloendotelial** duce la boala **Niemann-Pick**.

3. Sulfatidele.

Structura generală:

- Derivă de la cerebrozide.
- Formula de constituţie este similară cerebrozidelor, cu deosebirea că gruparea **–OH din poziţia 2**,**3** sau **6** a **hexozei** (**galactoza**) este esterificată cu un radical de **acid sulfuric**.
- Acizii grasi sunt de obicei **acidul cerebronic** (**HO-C24)** sau **lignoceric (C24).**

Răspândire şi rol:

- Se află aproape exclusiv în **ţesutul nervos** însoţind cerebrozidele.
- Ele apar in **substanta albă a creierului**, în **sinapse**, **microzomi**, **mitocondrii** şi în unele membrane specializate.

4. Gangliozidele.

Structura generală:

- Sunt sfingolipide **bogate în glucide**;
- Prin hidroliza totală se obţin: **sfingozină**, **acizi graşi**, **glucoză**, **galactoză**, **N-acetilgalactozamină** şi **acid N-acetilneuraminic** (**acid sialic**).
- Structura este **complexă**, formată din aprox.**100 monomeri**.
- C**aracteristic -** au **întotdeauna** un **rest de α-glucoză** legat **glicozidic** de **ceramidă**.

Răspândire şi rol:

- Sunt răspândite în **substanta cenuşie a creierului**, ganglionii nervoşi, splinăşi eritrocite.
- Intrăîn constituţia **membranelor celulare**, în special a celor **nervoase**, fiind situate la **suprafaţa externă**a acestora.
- Fiindîn mare cantitate la **nivelul terminaţiilor nervoase -** un rol important în **transmiterea impulsului nervos**.
- **Unele gangliozide** şi **cerebrozide** sunt implicate în **specificitatea de grup sanguin**.

VITAMINELE

VITAMINELE - GENERALITATI

- Vitaminele sunt substante indispensabile organismului fiind **implicate** in **crestere**, **dezvoltare** si **reproducerea organismului**.
- Ele **NUse sintetizeaza in organism** si trebuie aduse prin aport alimentar.
- Necesarul zilnic de vitamine **depinde de varsta**, **sex**, **activitate**, conditii fiziologice (**sarcina**, **perioada de crestere**).
- In lipsa lor sau in cazul aportului insuficient se instaleaza **hipovitaminoza** si apoi **avitaminoza.**

VITAMINELE – CLASIFICARE

1. Vitaminele hidrosolubile:

- Sunt compusi cu caracter **polar**, **solubili in apa**, cu structura si functii biochimice diferite.
- Au rol functional, fiind **coenzime** ale enzimelor din metabolismul glucidic, lipidic, proteic.
- **Lipsa** de aport duce la stari de **policarenta** iar excesul este bine tolerat, **surplusul eliminandu-se pe cale urinara**.
- Se stocheaza in organism in cantitati foarte mici.
- Sunt incluse:-**Vitaminele din grupul B**
  -**Acidul folic**

- Vitamina C

2.Vitaminele liposolubile:

- Sunt compusi a caror digestie si absorbtie sunt asemanatoare cu cele ale **lipidelor**.
- Sunt **inactivate usor** de **substante oxidante**, dar sunt relativ stabile in conditiile prepararii termice.
- Se pot **acumula** in organism la **nivelhepatic** sau in **tesutul adipos**undesufera transformari specifice.
- In sange circula **incorporate** in **fractiunile lipoproteice** sau **atasate** de **proteine transportoare specifice**.
- Vitaminele liposolubile sunt: **- Vitamina A**

- Vitamina D
- Vitamina E
- Vitamina K

I. VITAMINE HIDROSOLUBILE

1. Vitamina B1 (tiamina, vitamina antiberiberica)

- Este o vitamina sintetizata **numai** de **plante** si microorganisme.
- Se gaseste in **semintele nedecorticate ale cerealelor**, in tesuturi animale, **drojdia de bere**.
- Este termolabila fiind **distrusa** in mare masura prin **prelucrarea termica a alimentelor**.
- Este **absorbita** la nivel **intestinal** si ajunge pe cale sanguina la tesuturi (**ficat, creier**), unde sufera o serie procese biochimice, fiind transformata in forma activa.
- **Forma activa** a vitaminei este **tiaminpirofosfat (TPP).**
- In cantitati mici se depoziteaza la nivelul **rinichiului** si **ficatului** iar **excesul** se elimina pe **cale urinara**.

- Sub forma sa activa, vitamina este **cofactor enzimatic** al unor enzime implicate **metabolismul glucidic** si al unor **aminoacizi**.
- **TPP** favorizeaza **depunerea glicogenului** in **ficat** si **creste toleranta** la **glucide**.
- Intervine in buna functionare a tesuturilor in care **degradarea glucidelor** joaca un rol important (**tesutul nervos**).
- Participa la **formarea hormonului tireotrop** si la **inactivarea estrogenilor** in f**icat**.
- **Necesarul zilnic** la adult este **1 - 1,2 mg/zi**.
- Acesta **creste** in stari fiziologice (**sarcina**, **alaptare**) si patologice (**alcoolism cronic**, **boli infectioase**).

Carenta in forma completa constituie **boala beri-beri**, manifestata prin:
- tulburari neurologice,
- tulburari miocardice,
- edeme

- In **alcoolism** se constata o carenta manifestata **polinevrita**, **crampe** dureroase in **membrele inferioare**, tulburari senzitive si motorii.

2. Vitamina B2 (riboflavina)

- **Vitamina B2**, desi este prezenta in toate celulele vii, este **sintetizatata doar** de **plante** si de **microorganisme**.
- In organism are **2 forme biologic active:**
  - **FMN** (**flavinmononucleotid**) si
  - **FAD** (**flavinadenindinucleotid**)

care sunt**grupari prostetice** ale**enzimelor oxido-reducatoare**, joaca un rol important in producerea energiei.

- **Necesarul zilnic** este de **1,5-1,8mg/zi** la adult si este asigurat prin alimentatie si prin aportul florei microbiene intestinale.
- Nu poate fi precizat un tablou specific al carentei. **Deficitul** se manifesta in cadrul policarentelor vitaminice si consta in **leziuni cutanate ale mucoaselor.**

3. Vitamina B3 (vitamina PP, nicotinamida)

- **Nicotinamida** provine din **acidul nicotinic** considerat **provitamina PP**.
- Vitamina si provitamina se gasesc in **cereale**, **ficat**, **carne**, **peste**, **drojdia** de **bere**.
- Prin prelucrare termica se pierde aprox. 25% din vitamina.
- In organism, pornind de la acidul nicotinic se produc **formele active biologic** ale nicotinamidei:
  - **NAD^+** (nicotinamid-adenin dinucleotid),
  - **$NADP^+$**(nicotinamid-adenin dinucleotid fosfat).
- Forma activa **NAD^+** se poate sintetiza si in organismul uman, pornind de la aminoacidul **triptofan.**
- Cele doua forme active in **stare oxidata** au proprietatea de absorbi radiatia ultravioleta avand un maxim la **260nm**.
- Formele **reduse NADH si $NADPH+H^+$**prezinta un al **doilea maxim de absorbtie la 340nm**, in timp ce formele oxidate nu absorb aproape deloc radiatie la aceasta lungime de unda.
- Aceasta proprietate este utilizata in laborator pentru **determinarea spectrofotometrica** a **enzimelor** care au **coenzima NAD^+** sau**$NADP^+$**(**testul optic**).
- Nicotinamida, sub forma NAD^+, $NADP^+$, are rol important in metabolismul **glucidic** si in cel **lipidic**, fiind **coenzima** pentru **dehidrogenaze**.

- Forma**redusa NADPH** reprezinta o sursa de **hidrogen** pentru procesele de **biosinteza reductive**, cum ar fi de exemplu **sinteza acizilor grasi** si cea a **colesterolului**.
- **Necesarul zilnic** de vitamina este de **14 - 25 mg/zi**.

La om, **CARENTA**se manifesta sub forma bolii numita **PELAGRA**.

- Apare la populatii malnutrite, mai ales consumatoare de **porumb**, din care **lipseste triptofanul**.
- Boala se manifesta prin **dermatita**, tulburari **digestive** si tulburari **nervoase**.

4. Vitamina B5 (acidul pantotenic)

- Vitamina este sintetizata de vegetale si microorganisme, fiind prezenta in **tesuturi animale**, **seminte nedecorticate** de **cereale, legume**. Numele sau indica prezenta **ubicuitara**.
- Dupa absorbtia intestinala, sufera o serie de transformari biochimice si intra in **componenta coenzimei A (CoA)** si **proteinei transportoare de acil** (**PTA**).
- **CoA** este un compus cu roluri multiple in organism, participand la reactii in cadrul **ciclului citric**, la **oxidarea acizilor grasi**, **sinteza colesterolului**, **acetilcolinei**, **fosfolipidelor**, **hormonilor steranici**, **hemoglobinei**.
- **PTA** participa la **sinteza acizilor grasi**.
- **Necesarul zilnic** este **10 mg/zi** la adult. Datorita raspandirii sale si posibilitatii de sinteza de catre flora intestinala, **nu** se cunoaste la om un **sindrom de carenta.**

5. Vitamina B6 (piridoxina)

- Este prezenta in vegetale (**soia**, **drojdie**, **legume verzi**, **taratele cerealelor**) si in tesuturile animale (**ficat**).
- In organism este transformata in cele **doua forme biologic active**:**piridoxal-5-fosfat** si **piridoxamin-fosfat**.
- **Piridoxal 5-fosfatul** este **grup prostetic** pentru **enzime** din metabolismul aminoacizilor (**transaminazele**), fosforilaza, si in **hidroliza glicogenului**.
- Vitamina B_6 joaca un rol important in **stimularea absorbtiei aminoacizilor** si in **hematopoieza**.
- **Necesarul zilnic** la adult este de **2-3 mg/zi**.

CARENTApoate aparea in **alcoolismul cronic**, **sarcina**, la **copii**, in **insuficienta renala**. Se manifesta prin **tulburari** la **nivelul sistemului nervos**, **dermatoze**, **anemie**, **distrofie musculara**, **nevrita**.

6. Vitamina B12 (cobalamina, factor antipernicios)

- Vitamina B12 se gaseste in produse **lactate** si **carnea** provenita de la **rumegatoare**.
- Este sintetizata doar de unele bacterii si ciuperci si **nu exista in regnul vegetal**. Acest aspect este foarte important deoarece exista posibilitatea aparitiei **carentei** la **vegetarieni**.
- Este o vitamina **stabila la temperatura**.
- Este **absorbita** la **nivel intestinal** sub forma unui complex cu o **glicoproteina** secretata de **mucoasa gastrica**, numita **factor intrinsec Castle**.
- Dupa absorbtie, se **desprinde** de **factorul intrinsec** si **circula** in sange **legata** de o **proteina transportoare** numita **transcobalamina II**.
- Ajunge **ficat**unde se **ataseaza** de o alta proteina, **transcobalamina I**.
- In tesuturi este transformata in **forme active** care sunt implicate in metabolismul gruparilor cu un atom de carbon. Are rol general de **factor de crestere**, intervine in

sinteza proteinelor si **acizilor nucleici**, cat si in **hematopoieza** prin **maturizarea formelor tinere** ale **hematiilor**.

- **Necesarul zilnic** de vitamina B_{12} este de 2-5 μg/zi.

CARENTA poate aparea in diferite situatii:

- defect de **producere** a **factorului intrinsec** (**anemie pernicioasa Biermer**)
- malabsorbtie
- infestatia cu **Botriocephalus latus** (parazit intestinal consumator de vitamin B_{12});
- La om, deficitul se manifesta la nivelul sistemului **eritropoietic** prin instalarea unei **anemiigrave**, **macro-megaloblastica**, dar si la **nivelul sistemului nervos** si **mucoasei buofaringiene**.

7. Acidul folic

- Biosinteza acidului folic se realizeaza in **regnul vegetal (**plante cu frunze), la majoritatea microorganismelor, inclusiv cele din **flora intestinala**, si in tesuturi animale (**ficat**).
- Biosinteza necesita **acid para-aminobenzoic** iar acest aspect este utilizat in terapia unor boli de natura infectioasa. Pentru stoparea dezvoltarii unor germeni microbieni sunt utilizate, ca **inhibitori competitivi**, **sulfamidele**, compusi cu structura asemanatoare cu cea a acid para-aminobenzoic.
- In cursul **prelucrarii culinare**, **se pierde** aproximativ 70-95% din acidul folic din alimente.
- Este **absorbit** la **nivel intestinal**, fenomen favorizat de prezenta **vitaminei C** si **B_{12}**.
- In **celulele intestinale** este **transformat** in **forma activa numita acid tetrahidrofolic (Fol-H4).**
- Forma activa are un **rol** important in reactiile biochimice de **activare** si **transfer** a unor grupari cu un atom de **carbon**: **metil**, **metilen**, **metinil**, **formil**.
- **Acidul folic** intervine in **metabolismul bazelor azotate purinice** si **pirimidinice→ sinteza acizilor nucleici**, in **producerea** si **maturarea celulelor sanguine**, in unele sinteze de aminoacizi.
- **Necesarul zilnic** este, in general, acoperit de flora intestinala si de aportul alimentar, fiind de 100 - 600 μg.
- In unele **stari fiziologice** (**sarcina**, **alaptare**, **sugari**) si **patologice** (**alcoolism**, **malabsorbtie intestinala**) necesarul **este crescut**.

CARENTA de acid folic se manifesta prin:

- **anemie macro-megaloblastica**;
- **leucopenie**
- **trombopenie**
- **alterari** ale **mucoasei digestive.**

8. Vitamina C (acid ascorbic)

- **Vitamina C** este foarte raspandita in natura, fiind prezenta in **regnul vegetal** (mai ales **fructe)** si in tesuturi animale (**ficat**, **splina**, **rinichi**).
- Prin **depozitarea alimentelor** peste iarna se pierde pana la 80% din vitamina iar prin **prelucrare termica**, pana la 60%.
- Acidul ascorbic face parte dintr-un **sistem redox** cu rol important in unele procese metabolice, avand **rol** de **antioxidant** general.
- Intervine in: - **sinteza colagenului** si **acizilor biliari**
  - **degradarea tirozinei**
  - **sinteza noradrenalinei**
  - **absorbtia fierului**.

- Se considera ca **vitamina C** este necesara pentru **cresterea organismului**, pentru **integritatea tegumentelor**, pentru **buna functionare** a aparatului **cardio-vascular**.
- Are rol important in procesele de **aparare imuna**, **marirea rezistentei** la **efort** si **hematopoieza**.
- **Necesarul zilnic** este de **30 mg** la **copii** si **70 mg** la **adult**.
- Este mai mare in perioada de **sarcina** si **lactatie**, in cursul **efortului fizic** si **psihic**, in **starile febrile**.

CARENTA de durata al vitaminei C (4-5 luni) duce la aparitia bolii numita **SCORBUT**, care se manifesta prin:

- **fragilitate vasculara – sangerari**
- tulburari ale **tesutului osos** si **dintilor**
- tulburari de **crestere**
- **distrofii tegumentare**.

II. VITAMINE LIPOSOLUBILE

1. Vitamina A

- **Vitamina A** provine din precursori numiti **provitamine A**.
- Organismul uman **nu poate sintetiza** aceasta vitamina si nici precursorii ei, dar are **capacitatea** de a **transforma provitaminele A → vitamina A**.
- **Provitaminele A** sunt reprezentate de **pigmenti vegetali galbeni** sau **rosu-portocaliu** numiti **caroteni** si de derivatii lor oxigenati, **carotinoide**.
- Cel mai important este **β-carotenul**, care prin descompunere formeaza **doua molecule** de **vitamina A**.
- **γ-carotenii** dau nastere doar la **o molecula** de **vitamina A**
- Cele trei vitamine A, **vitamina A1=retinol**, **vitamina A2** si **vitamina A3** contin in molecula o grupare **hidroxil alcoolica** si au activitate biologica diferita.
- vitamina A2 prezinta 40% din activitatea retinolului.
- In afara formelor alcool, sunt active si **aldehidele** corespunzatoare (**retinal**, **dehidroretinal**), cat si derivatii **carboxilici** (**acid retinoic**).
- Carotenii se gasesc **doar** in **regnul vegetal**, in **tomate, morcovi, ardei**, in timp ce vitaminele sunt prezente numai in produsele de origine animala (**galbenus de ou**, **ficat**, **unt**, **lapte**).
- Vitaminele A si carotenii se **absorb** la **nivel intestinal** in prezenta **lipazelor intestinale** si **a acizilor biliari**.
- **Vit.A1=Retinolul** este depozitat in **ficat**, de unde poate fi **mobilizat** si **legat** de o **proteina transportoare** ajunge la celulele tinta.
- **Retinolul**, ca si **acidul retinoic**, intervine in **sinteza** de **glicoproteine** si **mucopolizaharide**.
- **Retinalul** este implicat in procesul chimic al **vederii**, fiind componentul **cromofor** al pigmentilor vizuali (**rodopsina** si **iodopsina**) → rol important in **cresterea** si **diferentierea** unor tesuturi (**epitelial**, **nervos**, **osos**), cat si in **procesul vederii**.
- **Necesarul zilnic** la adult este de **5000 UI** dar **creste** in **sarcina**, **lactatie** si unele stari patologice.

CARENTAde vitamina A poate fi consecinta unui **deficit de aport**, a unui **defect** de **absorbtie** sau de **conversie** a provitaminei in vitamina.

- Se manifesta prin **scaderea acuitatii vizuale** in lumina **crepusculara** (**hemeralopie**), **uscarea tegumentelor** si **mucoaselor**, **anemie**.

HIPERVITAMINOZA are **efecte toxice** si se manifesta, la copii, prin **cefalee**, **anorexie**, **hepatosplenomegalie**, **prurit**, **incetarea cresterii**.

- Si la **adult** poate aparea **hipervitaminoza**, de asemenea cu manifestari de **cefalee**, **greata** si **descuamarea pielii**.

4. Vitamina D

- Sunt cunoscute mai multe vitamine D care provin din **provitaminele** respective.
- **Vitamina D2 = ergocalciferolul** ←provine din **provitamina D2** (**ergosterolul**) sintetizata in **regnul vegetal** iar **vitamina D3 =colecalciferolul** ←provine din **provitamina D3** (**dehidrocolesterolul**) prezenta in **regnul animal**.
- **Vitamina D3** poate fi sintetizata de organismul uman pornind de la **colesterol.**
- Vitaminele D se formeaza din provitamine sub actiunea **radiatiilor ultraviolete**.
- In **lipsa expunerii** la **radiatia solara**, vitamina D3 si precursorul sau trebuie obligatoriu adusi prin **alimentatie**, deci primeste in acest caz statut de vitamina.
- Alimentele de **origine vegetala** contin cantitati reduse de vitamina D dar asigura un aport important de **provitamina D2**.
- Alimentele de origine animala (**galbenus** de **ou**, **lapte**, **unt**, **ulei** de **peste**, asigura atat **vitamina**, cat si **provitamina D3**.
- **Calciferolii** se absorb la **nivel intestinal**, dependent de absorbtia **lipidelor** si in **prezenta acizilor biliari**.
- **Circula** in **sange** legate de o **globulina.**
- Se **depoziteaza** in **ficat, rinichi, plaman, creier**.
- In organism sufera o serie modificari esentiale pentru a deveni biologic active.
- O **prima** modificare are loc la **nivel hepatic**, unde are loc o **hidroxilare =>25-HO-colecalciferolul** (**25-HOD3**), respectiv **25-HO-ergocalciferol** (**25-HOD2**).
- La **nivel renal** are loc o **a doua** hidroxilare =>formeaza **calcitriolii**, adica **1,25-diHOD3**, **1,25-diHOD2**, **24,25-diHOcalciferolii**, metabolitii cei mai activi.
- Aceasta transformare in calcitriol este controlata de **scaderea calcemiei** si de **parathormon**, drept pentru care **calcitriolul** este considerat o substanta cu semnificatie de **hormon**.
- **Mecanismul de actiune** al formelor biologic active ale vitaminei D prezinta asemanari cu cel al **hormonilor steroizi**, ceea ce a facut ca vitaminele D sa fie considerate compusi hormonali (hormon D).
- Alaturi de parathormon, **CALCITRIOLUL** are **rol** major in **metabolismul calciului** si **fosforului**.
- **Stimuleaza absorbtia calciului** si **fosforului** la nivel **intestinal**, **stimuleaza reabsorbtia calciului** la **nivel renal**, **favorizeaza mineralizarea osoasa**.
- **Necesarul zilnic** este de **150-200 U/L** adult, fiind mai **mare** la **copii** si **gravide.**

CARENTAde calciferol aparut in **perioada** de **crestere** si **dezvoltare** a organismului determina aparitia **rahitismului → deficit** de mineralizare osoasa si se manifesta prin **deformari** caracteristice ale **scheletului**.

- La adult, **avitaminoza** se manifesta prin **demineralizare osoasa**.
- In **insuficienta renala cronica**, datorita deficitului de formare a calcitriolului, se instaleaza o **osteopatie** caracteristica numita **osteodistrofia renala**.

Aport exagerat de vitamina D apare **HIPERVITAMINOZA: calcifieri extraosoase** (**nefrocalcinoza**) datorita hipercalcemiei.

5. Vitamina E (tocoferolii)

- Se mai numeste si **vitamina antisterilitate** deoarece este necesara pentru **functia de reproducere**.
- Se cunosc **sapte tocoferoli**, dintre care mai important sunt patru: **α, β, γ si δ-**

tocoferolul. Activitatea vitaminica cea mai mare o are **α-tocoferolul**.

- Se gasesc in alimente de origine vegetala (**legume**, seminte germinate de **graminee**, **soia**, **porumb**) si de origine animal (**lapte**, **oua**, **peste**, etc).
- Se absorb pe cale intestinala in conditiile desfasurarii in limite fiziologice a digestiei si absorbtiei lipidelor.
- Sunt incorportati in **chilomicroni** si transportati la tesuturi.
- Nu se cunosc transformari in metabolite mai activi.
- In organism exercita un **rol antioxidant**, **prevenind oxidarea acizilor grasi nesaturati**, a **vitaminei A** si carotenilor.
- Contribuie la **conservarea structurii celulare** prin **protejarea fosfolipidelor membranare** de **actiunea oxidativa** a unor **agenti oxidanti**.
- Are rol in **mentinerea integritatii membranelor eritrocitare**, **mitocondriale**, **lizozomale**.
- **Necesarul** la adult este de **0,1-0,2 mg/kg/zi**.
- Este mai **mare** la **copii** si in **sarcina** si **alaptare**.

CARENTAapare in **malabsorbtia lipidica** (**disfunctie pancreatica**, **colecistopatii**

- Se manifesta prin tulburari ale tesutului muscular (**distrofie**), **tulburari neurovegetative**, **anemie**, tulburari ale **functiei hepatice**.

HIPERVITAMINOZA se manifesta la femei prin **tulburari** ale **ciclului menstrua**l iar la barbate prin **azospermie**.

6. Vitamina K (vitamina coagularii)

- Se cunosc mai multe vitamine K (**K1-K7**), a caror sinteza este realizata in**exclusivitate** in **regnul vegetal** si de catre bacterii.
- La om, aportul este asigurat in proportie de 50% prin alimentative si 50% de catre bacteriile intestinale.
- Se absoarbe intestinal, **impreuna** cu **lipidele**, in prezenta **acizilor biliari**. Se concentreaza in **ficat** si **splina**.
- Exercita un rol extreme de important in procesul **coagularii sangelui**, fiind implicata in **sinteza hepatice** a unor factori ai coagularii (**II**, **VII**, **IX** si **X**), mai cu seama a **protrombinei** (factorul **II**).
- Medicamentul care contine Vit.K= **FITOMENADIONA**soluție injectabilă, 10 mg/mL **(hemostatic)!**
- **Necesarul zilnic** este de **2 mg**, fiind acoperit de alimentatie si de flora microbiana.

CARENTA apare in **absorbtia deficitara** a **lipidelor** si in **afectiuni hepatice grave**: =>tendinta la **hemoragii**.

- In practica medicala sunt utilizate ca medicamente **anticoagulante orale**, compusi cu actiune **antivitaminica K** numiti compusi de **tip cumarinic (Trombostop, Sintrom) =>** actioneaza prin **scaderea factorilor coagularii dependenti** de **vitamina K**.

METABOLISMUL ENERGETIC

Notiuni generale:

- Metabolismul = **totalitatea transformarilor** de substanta, energie si informatie care au loc in materia vie.
- Metabolismul are doua laturi, catabolismul si anabolismul, interdependente si aflate in echilibru.
- **Catabolismul** = totalitatea proceselor in care are loc **descompunerea moleculelor complexe** (glucide, lipide, proteine) preluate din mediul inconjurator (exogene) si a celor proprii (endogene), cu formare de **compusi simpli** si **energie**.

- **Anabolismul =** totalitatea proceselor in care are loc **utilizarea compusilor simpli** si **energiei** pentru **sustinerea functiilor organismului**,sinteza, reinnoirea structurilor proprii**.**
- Factorul de legatura dintre catabolism si anabolism este **energia**.
- Energia nu se creeaza si nu se pierde, ci doar **se transforma**.
- Energia rezultata din procesele catabolice este utilizata in cele anabolice.
- Procesele catabolice si cele anabolice au loc prin **succesiuni de reactii chimice** numite **cai metabolice.**
- Metabolismul energeticstudiaza aspectele energetice ale metabolismului:
- **necesarul** de energie al materiei vii
- procesele **generatoare** de energie
- procesele **consumatoare** de energie
- formarea molecule bogate in energie
- transferul energiei.
- In cadrul catabolismului au loc o serie de reactii in care se genereaza energie = **reactii exergonice**. Ele au energia libera de reactie standard $\Delta G^0 < 0$ **;** sunt reactii de oxidare si hidroliza:

  -oxidarea glucoza ($C_6H_{12}O_6$) ΔG^0 = **- 686** kcal/mol

  - oxidarea **acidului palmitic** ($C_{16}H_{32}O_2$) ΔG^0 = **- 2338** kcal/mol.
- In cadrul cailor anabolice au loc o serie de reactii consumatoare de energie, numite **reactii endergonice**. Ele sunt reactii de sinteza a unor compusi de constructie a organismului si au energia libera de reactie standard $\Delta G^0 > 0$.

  - reactia de **sinteza dipeptidului glicil-glicina** pornind de la 2 molecule de glicina are ΔG^0 **= +2,2 kcal/mol.**
- **Energia** reprezinta factorul de **legatura** intre **procesele catabolice** si cele **anabolice**,

iar aceasta energie este transferata intre cele doua procese prin intermediul unor compusi intermediari care o inmagazineaza tranzitoriu.

- Transferul energiei in metabolism se realizeaza prin intermediul unor compusi bogati in energie, numiti **COMPUSIMACROERGICI**.
- Compusii macroergici contin in molecula lor **legaturi macroergice**, notate cu ~.
- O legatura macroergica este o legatura covalenta care prin **hidroliza degaja mai mult de 7 kcal.**
- In cazul in care, la hidroliza legaturilor se **degaja mai putin de 7 kcal/mol**, ele se numesc **microergice** iar compusii care le contin se numesc **COMPUSI MICROERGICI**.
- Principalul compus macroergic este **ATP (acid adenozin trifosforic).**
- El este intermediarul energetic universal si **realizeaza cuplarea proceseleor catabolice cu cele anabolice.**
- Se formeaza pe seama ADP, conform reactiei: $ADP + Pi \rightarrow ATP + H_2O$; $\Delta G^0 = 9{,}2$ kcal/mol.
- ATP contine in molecula sa **doua legaturi macroergice** si **una microergica:**

  $ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi$; $\Delta G^0 = -7{,}3$ kcal/mol

  $ADP + H_2O \rightarrow AMP + PP$; $\Delta G^0 = -7{,}3$ kcal/mol

  $AMP + H_2O \rightarrow$ adenozina + Pi; $\Delta G^0 = -3{,}4$ kcal/mol
- Principala reactie de descompunere este $ATP + H_2O \rightarrow ADP + Pi$; $\Delta G^0 = -7{,}3$ kcal/mol dar in umele reactii ATP cedeaza si energia celei de-a doua legaturi macroergice.
- Pentru formarea compusilor macroergici este necesara energie care provine din **reactii de oxidare** (oxidarea biologica). Oxidarea biologicaare 2 etape, succesive si interdependente:

-etapa anaeroba = preluarea hidrogenului de pe diferite substrate (glucide, lipide, proteine) de catre coenzimele (NAD, FAD), enzimelor de dehidrogenare (dehidrogenaze) si transferul acestuia in mitocondrie (lantul respirator);

-etapa aeroba: are loc in mitocondrie si asigura reactia de combinare a hidrogenului cu oxigenul cu formarea apei si degajare de energie $2H^+ + 1/2O_2 \rightarrow H_2O$.

- In organism, majoritatea **tesuturilor sunt aerobe**, realizand oxidarea biologica in care **oxigenul este acceptorul** final al echivalentilor reducatori de pe diferite substrate.
- Exceptie fac **eritrocitele care nu au mitocondrii si muschiul in efort intens** (partial) care **obtin energie** in **conditii anaerobe**.
- Energia provenita din oxidarea biologica este utilizata in reactia de **fosforilare oxidativa:** $ADP + Pi \rightarrow ATP + H_2O$
- **Reactia de fosforilare oxidativa se poate realiaza in doua moduri:**

  - la nivel de substrat: reactia de fosforilare oxidativa este asociata unor reactii de oxidare specifica a unor substraturilor in care se genereaza energie suficienta;

  - in lantul respirator: reactia de fosforilare oxidativa este asociata lantului respirator si este etapa finala, comuna, a oxidarii majoritatii substratelor.

A. Reactiile de fosforilare oxidativa la nivel de substrat:

- Sunt cele in care se genereaza suficienta energie pentru a se putea cupla direct cu reactia de fosforilare a ADP la ATP si sunt putine.
- Ele sunt in numar de trei:

1. Reactia de oxidare a gliceraldehidei-3-fosfat la 3-fosfoglicerat;

- Se desfasoara in cadrul **catabolismului glucozei** si **nu necesita** prezenta **oxigenului**. Are loc in **doua etape**.

2. Reactia de transformare a acidului 2-fosfogliceric in acid piruvic;

- Reactia se desfasoara tot in cadrul catabolismului glucozei si **nu necesita prezenta oxigenului**. Are loc in doua etape**.**

3. Decarboxilarea oxidativa a α-cetoglutaratului la succinat.

- Reactia se desfasoara in cadrul **ciclului citric**, **in mitocondrie**, sub actiunea unui complex multienzimatic numit **α-cetoglutarat dehidrogenaza.**

B. Reactia de fosforilare oxidativ de lant respirator:

- are loc la nivelul **lantului respirator** localizat in **mitocondrie**
- **Lantul respirator**, localizat in **membrana interna mitocondriala**, reprezinta faza finala, **aeroba**, a oxidarii biologice si este o insiruire de **sisteme redox** ce asigura, in final, combinarea protonilor(**H^+**) preluati de pe substrat de **coenzimele (NADH+H^+;$FADH_2$)** dehidrogenazelor, cu O_2: $CoH_2 + 1/2O_2 \rightarrow Co_{ox} + H_2O$
- Reactia are loc in **trepte succesive** in cursul carora energia de degaja treptat.
- Energia eliberata in urma oxidarii hidrogenului in lantul respirator este utilizata pentru formarea ATP, proces numit **cuplarea lantului respirator + fosforilarea ADP:**
- Prin oxidarea **1 mol NADH+H^+** => energie sinteza **2,5 moli ATP**
- Prin oxidarea**1 mol $FADH_2$** => energie formarea **1,5 moli ATP**.
- **Mitocondria** reprezinta un **sistem** in care are loc atat transferul echivalentilor reducatori la reactia finala cu oxigenul, cu formare de apa si energie, cat si unele cai metabolice, cum sunt ciclul citric si beta-oxidarea acizilor grasi:

CICLUL CITRIC (ciclul Krebs, ciclul acizilor tricarboxilici)

- **Ciclul citric** se desfasoara in **matricea mitocondriala** si pe **fata interna a membranei interne mitocondriale**, in apropierea lantului respirator caruia ii transfera echivalentii reducatori.

- In cadrul ciclului citric este realizata **oxidarea moleculei de acetil-CoA** => CO_2, energie si preluarea protonilor (**H^+**) de catre coenzimele FAD si NAD^+ ale enzimelor de **dehidrogenare**.
- Protonii sunt apoi **cedati lantului respirator**, coenzimele fiind astfel reoxidate.
- Molecula de acetil-CoA este produsului metabolismelor glucidic, lipidic si proteic, ceea ce face ca **ciclul citric = placa turnanta** a **metabolismului intermediar**, locul de intersectie a celor trei metabolisme. Functionarea ciclului citric depinde strict de **prezenta oxigenului.**
- Prin oxidarea **1 mol acetil-CoA** in ciclul citric rezulta:

2 moli CO_2 + 3 moli NADH+H^+ + 1mol $FADH_2$ +1mol APT

- In continuare, NADH+H^+ si $FADH_2$ vor ceda protonii lantului respirator **re-oxidindu-se**.
- Astfel, prin oxidarea in lantul respirator a NADH+H^+ si $FADH_2$ formati in ciclul citric rezulta ATP dupa cum urmeaza:
  - prin oxidarea a **3 moli NADH+H^+** => 3 x 2,5 ATP = **7,5 moli ATP**
  - prin oxidarea a **1 mol $FADH_2$** => 1 x 1,5 ATP = **1,5 moliATP**
- In **concluzie**, prin oxidarea **1 molacetil-CoA** in **lantul respirator**=>

1 molATP prin **fosforilare** la nivel de **substrat** si
+ 9 moli ATP prin **fosforilare** de **lant respirator**
= 10 moli ATP.

- De aici, reiese foarte clar **rolul energogen** al acestei cai metabolice importante.
- In afara rolului energogen (**rol catabolic**), ciclul citric are si **roluri anabolice**, astfel incat se poate spune ca are de fapt un **caracter amfibolic**.

CICLUL CITRIC - rol anabolic:

- Ciclul citric furnizeaza **precursori** pentru:
  - **gluconeogeneza,**
  - **sinteza unor aminoacizi**,
  - **sinteza profirinelor (hemoglobina),**
  - **sinteza bazelor azotate purinice** si **pirimidinice.**
- Tot in cadrul rolului anabolic, unele reactii sunt utilizate in procese de **sinteza**:
  - **gluconeogeneza;**
  - **sinteza acizilor grasi;**
  - **ureogeneza,**
  - **sinteza purin-nucleotidelor.**

METABOLISMUL GLUCIDIC

Digestia glucidelor: În procesul de digestie, oligo si polizaharidele alimentare sunt **hidrolizate enzimatic** la glucoză, fructoză si galactoză, **monozaharide** ce au capacitatea de a **traversa membranaenterocitelor.**

Procesul de digestie se desfasoara in:

- **Cavitatea bucală-amilaza salivară**
- **Intestin-amilaza pancreatica**
- **Intestin**- enzimele intestinale, **alfa-1**,**6 glucozidaza**, **zaharaza**, **lactaza**si **maltaza**.

Absorbţia glucidelor:

Glucoza - transporttransmembranar:

- trecerea din **lumenul intestinal → enterocit**
- trecerea din **enterocit → circulaţia sanguină**
- trecerea din **circulatia sanguină → tesuturi**

- **reabsorbtia** glucozei din u**rina primară → celulele tubulare proximale.**

Există două tipuri de transportori de glucoză:

- **Transportor sinport sodiu-glucoză (SGL**),
  - Transportă glucoza **împotriva gradientului de concentraţie**, transport **cuplat** cu un **co**transport **de sodiu.**
  - Acest sistem este utilizat în **absorbţia intestinală** şi **reabsorbţia renală** a glucozei.
- **Transportorul specific de glucoză (GLUT**).
  - Transportă glucoza în **sensul gradientului de concentraţie**.
  - Există 5 transportori de glucoză ce diferă prin localizare, expresie şi afinitate faţă de glucoză.

1. METABOLISMUL GLUCOZEI

Fosforilarea glucozei

- Indiferent de calea metabolică urmată, **prima** transformare a glucozei în celulă este **reacţia** de **activare** prin fosforilare la glucozo-6-fosfat.
- Există 4 izoenzime ale hexokinazei, notate I-IV, diferenţiate in functie de localizare.

Catabolismul oxidativ complet al glucozei

- În condiţii de **aerobioză**, glucoza este oxidată total până la CO_2 şi apă:

$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6\ H_2O$; $\Delta G^0 = -686$ kcal/ mol

- Oxidarea totală cuprinde **4 etape**:
  1. **Oxidarea glucozei → acid piruvic** în **citoplasmă** (**calea Embden – Mayerhof**), etapă caracteristică metabolismului **glucidic**.
  2. **Oxidarea acidului piruvic → acetil-CoA**, în **mitocondrie**, etapă caracteristică metabolismului **glucidic**.
  3. **Oxidarea acetil-CoA → ciclul citric** (etapa **comună** metabolismului glucidic, lipidic şi proteic) cu obţinerea de CO_2, $NADH+H^+$, $FADH_2$ şi GTP.
  4. **Oxidarea hidrogenului în lanţul respirator**, proces cuplat cu sinteza de ATP, etapă **comună metabolismului energetic**.

Aplicatii practice:

- Enzima **enolază** este inhibată specific de **ionul F^-**, acesta, sub forma **NaF**, fiind utilizat la recoltarea sângelui în vederea determinării **glicemiei (vacuteiner dop GRI)**.
- Ionul F-**blochează oxidarea glucozei** din sânge în perioada dintre recoltarea sângelui şi determinarea glicemiei, permiţând astfel determinarea exactă a valorii glucozei din momentul recoltării**(< 3 ore**).

Reglarea GLICEMIEI

- Din punct de vedere **hormonal:**

-hormonii **hiperglicemici** (**glucagon**, **adrenalină**, **glucocorticoizi**) vor inhiba funcţionarea căii,

-hormonii**hipoglicemianti**(**insulina**) va stimula desfăşurarea căii.

- Acţiunea hormonilor are loc la nivelul **enzimelor** (**fosfofructokinaza, hexokinaza, piruvat kinaza**) ce catalizează etapele ireversibile şi controlează viteza de desfăşurare a căii.
- Hormonii fie **stimulează** sau inhibă sinteza acestor enzime, fie intervin pozitiv sau negativ în **procese** de **reglaj** prin **defosforilare - fosforilare** ale acestor enzime.

PATOLOGIE:

- Enzima **piruvat dehidrogenază** necesită pentru o bună funcţionare existenţa în cantitate suficientă a cofactorilor derivaţi ai vitaminelor: **acid pantotenic, niacină, riboflavină, tiamină** şi **acid lipoic**.

- Orice **deficit sever al acestor vitamine** va reduce activitatea enzimei **crescând** nivelul **↑piruvatului în sânge**, iar acesta, la rândul său va creşte şi nivelul **↑acidului lactic**, producând o **acidoză lactică**.
- **Deficitul genetic** al **piruvat dehidrogenazei,** în caz că afectează peste 60% din activitatea enzimei, produce **microencefalită, atrofie optică, disfuncţie motorie, retardare mintală.**
- **Arseniatul** este o **otravă puternică**, ce se leagă de acidul lipoic (cofactor al enzimei), blocând activitatea piruvat dehidrogenazei (cheratina imatură din **păr** şi **unghii**), fenomen utilizat în **medicina legală** la identificarea otrăvirilor cu arsen.

Reglarea catabolismului oxidativ complet al glucozei:

- Catabolismul glucozei depinde, în primul rând, de **starea fiziologică a organismului**, fiind intens în **starea postprandial** precoce, imediat după masă când există mari cantităţi de glucoză de aport alimentar, şi redus **postprandial tardiv** (foame) când cantitatea de glucoză este redusă şi organismul utilizează surse energetice alternative, cum ar fi acizii graşi.
- Controlul pe termen scurt al catabolismului glucozei se face prin reglarea enzmatică, in primul rând a activităţii**fosfofructokinazei I.**
- Activitatea acesteia este:

(-) **inhibată** de: **ATP, citrat, scăderea pH-ului sanguin** (concentraţii mari de acid lactic şi piruvic) şi hormonihiperglicemianţi (**glucagon**, **cortizol**, **adrenalină**)
(+) activată de: **ADP, AMP** şi **insulină** (hormon hipoglicemiant).

ACIDUL LACTIC conţine o mare cantitate de energie → organismul o recuperează în ficat (organ mai bine oxigenat ca muşchiul) printr-o cale metabolică specifică numită **ciclul Cori**.

PATOLOGIA glicolizei anaerobe:

1. Acidoza lactică= cea mai comună formă de acidoză metabolică.

- Se datoreşte fie **creşterii sintezei**, fie **scăderii utilizării** acidului lactic, cea mai des întâlnită cauză fiind **blocarea oxidării aerobe a glucozei**.
- Alte condiţii ce produc acidoza lactică: **altitudinile înalte, exerciţiul fizic, boli pulmonare, anemie severă, intoxicaţii** cu **CO** sau **CN-** (se blochează catena respiratorie şi hemoglobina), intoxicaţii cu **alcool**, **cancer**.

2. Deficitul genetic al enzimelor glicolizei.

- **Deficitul total** este **fatal**, deoarece **eritrocitele** şi **neuronii** obţin energie numai din **glicoliză**.
- **Deficitul parţial** de **piruvat-kinază**, incidenţă 1:10000, face ca enzima să funcţioneze în **eritrocite** la doar 5-25% din capacitate, generând **anemii hemolitice**.

GLUCONEOGENEZA

- Unele ţesuturi, cum ar fi **creierul** şi **eritrocitele**, utilizează **numai glucoza**, de exemplu creierul consumă 120 grame glucoză/zi şi necesită pentru o funcţionare optimă un nivel al glicemiei cuprins între **70 - 100 mg/dL**(4 - 5,5 mM).
- **Glucidele alimentare** menţin nivelul glicemiei timp de **cîteva ore după masă**, după care glicemia va fi menţinută prin producţia de glucoză a **ficatului.**
- Acesta va produce glucoză prin **două mecanisme:**

1. Hidroliza glicogenului,

2. Sinteza de **novo** a **glucozei (gluconeogeneză) =precursori** acid lactic, aminoacizi şi glicerol. Această cale metabolică reprezintă **singura sursă** de glucoză în perioada de **foame**.

- **Gluconeogeneza** are loc în **ficat** şi în cortexul renal (celulele din **tubul proximal renal**).
- Gluconeogeneza, proces **opus** catabolizării glucozei.

- **Aminoacizii glucogenici** sunt cei mai importanţi **precursori** în gluconeogeneză în perioada de **foame**, când **proteoliza musculară** eliberează în sânge aminoacizi, dintre care **alanina** este utilizat de **ficat** cu intensitate maximă.
- **Catabolismul aminoacizilor glucogenici** produce intermediari ai **ciclului citric** care, prin intermediul **acidului oxalacetic** intră în calea gluconeogenezei. În funcţie de intermediarul ciclului citric prin carese intră în gluconeogeneză, necesarul de energie, exprimat prin numărul de molecule **ATP hidrolizate**, va fi diferit. De exemplu:
- 2 molecule de **Alanina** trec prin **transaminare** în **2** molecule de **acid piruvic**, care se vor transforma în glucoză, consumând **6** molecule de **ATP** şi **2NADH+H$^+$** (**ALAT=GPT**).
- 2 molecule de **Acid Glutamic** trec prin **transaminare** în **2** molecule de **acid alfa-cetoglutaric**, care se vor transforma în glucoză, consumând **2** molecule de **ATP** şi **2NADH+H$^+$** (**ASAT=GOT**).

REGLAREA GLUCONEOGENEZEI:

. Reglarea metabolică. Gluconeogeneza se desfăşoară în perioda de **foame**, când este necesară **sinteza endogenă** de glucoză, în scopul **menţinerii glicemiei** la nivel constant:**2 Piruvat + 6 ATP + 10 H_2O → Glucoza + 6 ADP + 6 P_i**

- Reglarea enzimatică. Se disting două etape în cursul acesteia:

- **Pe termen scurt** hormonii **hiperglicemici hidrofili** (**adrenalină**, **glucagon**) stimulează **protein kinaza A**, enzimă ce fosforilează enzimele cheie din metabolismul glucozei,formele **fosforilate** ale acestora, având acţiune gluconeogenetică.
- **Pe termen lung** hormonii **hiperglicemici** stimulează sinteza enzimelor cheie în gluconeogeneza: **piruvat carboxilază**, PEP carboxikinaza, **fructozo-1**,**6-bisfosfatfosfataza** şi **glucozo-6-fosfat fosfataza**.

2. METABOLISMUL GLICOGENULUI

- **Glucoza** în **excesNU** poate fi **stocată**, deoarece este **solubilă în apă** şi **creşte presiunea osmotică**.
- => Glucoza este **stocată** sub forma unui polimer insolubil -**GLICOGENUL**.

GLICOGENUL:

- Acesta este o **macromoleculă** cu masa moleculară cuprinsă între 10^6 -10^7Da, fiind format din **10-40000 resturi de glucoză**, **legate alfa (1→4) glicozidic**.
- Molecula are o structură **ramificată**, la fiecare segment liniar de catenă, format din **10-12 resturi alfa-glucoza**, apare o **ramificaţie =** o legătură **alfa (1→6) glicozidică**.
- Majoritatea **capetelor ramurilor** sunt **nereducătoare**, terminându-se cu gruparea **-OH** în poziţia **4**.
- Majoritatea glicogenului se găseşte în **ficat**(10%) şi în **muşchi**(1%) din masa totală.

Cele două ţesuturi **stochează glicogen** în scopuri diferite:

- **ficatul** sintetizează şi depozitează glicogen **după o masă** bogată în glucide, glicogen utilizat în obţinerea de glucoza pentru menţinerea glicemie in în perioadele de **foame**.

- **muşchii scheletici** depozitează glicogen în **repaus** şi îl utilizează în **efort**.

- Ca urmare a acestor procese, molecula de glicogen se găseşte într-o staredinamică, mărindu-se ↑ în stări **anabolice** şi micşorându-se ↓ în stări **catabolice**.

a. Glicogenogeneza:

- Se desfăşoară prin legarea **1** molecule **glucoză**, activată în prealabil la **UDP - glucoză**, la un **capăt nereducător** (**C4**) al moleculei de glicogen.
- Atât sinteza, cât şi degradarea glicogenului se desfăşoară la suprafaţa unui suport proteic numit **glicogenină**.

GLICOGENINA:

- Are proprietatea de a genera **o amorsa** de glicogen prin sinteza unei formaţiuni iniţiale de **8 molecule de glucoza**, legate între ele prin legături **alfa (1→4)** glicozidice (reacţie de autoglicozilare).
- Principala enzimă a procesului este **glicogen sintetaza** ce catalizează formarea de **legături alfa (1→4) glicozidice** la legarea noilor resturi de glucoza.
- Pentru ramificarea moleculei de glicogen acţionează o altă moleculă numită **enzima de ramificare**.

b. Glicogenoliza:

- Este calea metabolică de **mobilizare a glucozei din glicogen**.
- Produsul final al căii diferă după tipul de ţesut, astfel:
  - în **ficat** produsul final este **glucoza**
  - în **muşchi** produsul final este **glucozo-6-fosfat**
- **Glicogenoliza NU este calea inversă a sintezei glicogenului**.
- Enzima cheie a procesului este **fosforilaza**, care **clivează legăturii alfa 1→4 glicozidice** la capetele **nereducătoare** şi în acelaşi timp **fosforilează** glucoza →glucozo-1-fosfat.
- Acţiunea fosforilazei este continuă şi se opreşte la **4** resturi de glucoza de **prima ramificaţie** când va intra în acţiune o altă enzima, **enzima de deramificare**, ce posedă activitate **alfa 1→6 glicozidică**.

REGLAREA METABOLISMULUI GLICOGENULUI:

1. Reglarea de substrat:

- **Glucozo-6-fosfat**,moleculă **precursor**, va **stimulagluconeogeneza**, în timp ce **glucoza** din sânge, ca produs final, va **inhiba glicogenoliza**.
- Glicemia va controla metabolismul glicogenului din ficat.
- În timpul **contracţiei musculare**, creşterea concentraţiei ↑**calciului** = va stimula ↑glicogenoliza, **sincronizând** astfel intensitatea mobilizării glicogenului cu cea a contracţiei musculare.

2. Reglarea enzimatică:

- Enzimele cheie sunt **glicogen sintetaza** şi **glicogen fosforilaza**. Ambele sunt reglate prin **fosforilare-defosforilare**, iar enzimele ce catalizează aceste transformări, protein kinaze şi protein fosforilaze, sunt şi ele reglate prin fosforilare-defosforilare.
- **Cascadele** de fosforilări-defosforilări sunt declanşate de acţiuni **hormonale** sau de cea a **calciului**.
- În timp ce **glicogen-sintetaza** este **activă** sub formă **defosforilată**, **fosforilaza** este **activă** sub formă **fosforilată**, astfel că, acţiunea **protein kinazei** ce le fosforilează pe amândouă, va produce inactivarea glicogen sintetazei - blocarea glicogenezei şi activarea fosforilazei - activarea glicogenolizei.
- În acest fel se obţine un efect unitar, mobilizarea glicogenului.

3. Reglarea hormonală.

PATOLOGIA metabolismului glicogenului:

- Patologia este dată de **defecte enzimatice**, de natură **congenitală**, ce afectează buna funcţionare a enzimelor implicate în diverse etape ale metabolismului glicogenului.
- Manifestările patologice se datoresc **acumulărilor tisulare** de **glicogen**, formelor **anormale** de **glicogen** sau imposibilităţii de utilizare a acestuia.
- În funcţie de tipul enzimei afectate există mai multe boli specifice, cunoscute sub numele generic de **GLICOGENOZE.**

3. CALEA PENTOZOFOSFATILOR

- Calea pentozofosfaţilor se desfăşoară în **citoplasmă**, utilizează ca precursor **glucoza-6-fosfat** şi produce =>**riboză-5-fosfat** şi **NADPH+H$^+$.**
- Cei doi produşi sunt compuşi foarte importanţi: **riboză-5-fosfat** utilizată în sinteza de **nucleotide**, iar **NADPH+H$^+$**este sursa de **hidrogen**(**H$^+$**)în reacţiile de sinteză.
- Sinteza de **acizi graşi** şi **colesterol** necesită NADPH+H$^+$ şi din acest motiv ţesuturile în care se desfăşoară mai intens aceste sinteze, **ficat**, **suprarenale**, **ţesut adipos**, **glande sexuale**, **glandă mamară** în lactaţie, sunt de asemenea **sediul căii pentozofosfaţilor**.
- NADPH+H$^+$ este de asemenea implicat în **reacţii antioxidante** şi din acest motiv ţesuturile expuse la concentraţii mari de oxigen: **eritrocite**, **cornee**, utilizează intens calea pentozo fosfaţilor.
- Calea pentozofosfaţilor cuprinde **două etape**:oxidativă şi neoxidativă (de recuperare).
- În faza **oxidativă** sunt generaţi produşii căii riboză-5-fosfat şi NADPH+H$^+$.
- În general, exceptând etapa de diviziune celulară, **necesarul** celular de **NADPH+H$^+$>riboză-5-fosfat**.
- Din acest motiv, organismul pentru a nu pierde un potenţial energetic important, **recuperează** riboză-5-fosfat prin **reconversia** acestuia în glucozo-6-fosfat în cadrul fazei neoxidative.

PATOLOGIE:

- **Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază** se datorează unei **mutaţii** la nivelul **genei enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza**.
- Deşi mutaţia este prezentă în **toate celulele**, mai afectate sunt **eritrocitele**, deoarece nu au altă sursă de NADPH+H$^+$.
- Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază se manifestă în special când **eritrocitele** sunt **expuse** unui **stres oxidativ**, produs de **infecţii**, **medicamente** (**antimalarice** – primachină, **sulfonamide**, sulfametoxazol, acetanilidă, **acidul nalidixic** etc) sau droguri, condiţii în care se produce **hemoliză** şi **hemoglobinurie**.
- Deficitul este rar în Europa, dar foarte frecvent în Africa, India, Asia de sud-est.
- Parazitul **MALARIEI PLASMODIUM FALCIPARUM**, este inhibat de deficitul G6PD din eritrocite. **Parazitul este foarte sensibil la stresul oxidativ si nu rezista la un nivel dat de deficitul de G6PD**, nivel tolerat totusi de organismul gazda.
- Deoarece este mai avantajos sa fii rezistent la malarie decat sensibil la stres oxidativ, a avut loc un proces de selectie naturala, care a selectionat indivizii cu deficit G6PD in zonele cu malarie.
- Parazitul malariei **Plasmodium falciparum**, este inhibat de deficitul **G6PD din eritrocite**.
- Parazitul este foarte sensibil la stresul oxidativ si **nu rezista** la un nivel dat de deficitul de G6PD, nivel tolerat totusi de organismul gazda.
- Deoarece este mai avantajos sa fii **rezistent** la **malarie** decat sensibil la stres oxidativ,

a avut loc un proces de **selectie naturala**, care a selectionat indivizii cu deficit G6PD in zonele cu malarie.

METABOLISMUL LIPIDIC

Digestia şi **absorbţia** lipidelor:

Aportul zilnic: **100-150 grame**

- 90-95% trigliceride,
- restul colesterol, fosfolipide şi vitamine liposolubile.

Cavitatea bucală şi în **stomac**

- **lipaze** active în domeniul de pH = 3-6.

- proteinele alimentare tamponează parţial pH-ul acid din stomac, permiţând acţiunea acestor lipaze.

-lipazele hidrolizează **triacilglicerolii** =>**diacilgliceroli** şi **acizi graşi** cu **catenă scurtă** şi **medie**→ se absorb prin peretele intestinal ajungând în vena portă.

- La **nou născut** lipaza bucală şi gastrică hidrolizează circa 30% din lipidele din laptele matern.

Duoden

- **sărurile biliare**, emulsionează picăturile lipidice mari în particule cât mai mici – **micele** - care permit accesul cât mai direct al lipazelor.
- **lipaza pancreatică** hidrolizează specific legăturile esterice din poziţiile 1 + 3 din trigliceride, proces în urma căruia rezultă **2 molecule** de **acizi graşi** şi **2-monoacilglicerol**.
- Circa 75% din trigliceridele → 2-monoacilgliceroli
- 25% → glicerol şi acid gras
- În acest fel, digestia trigliceridelor produce **2-monoacilglicerol, acizi graşi şi glicerol**
- **Fosfolipidele** sunt hidrolizate de **fosfolipazele** din sucul pancreatic, mai întâi în poziţia 2, rezultând lizolecitine, apoi în restul poziţiilor cu producerea de **acizi graşi**, **glicero**l şi **aminoalcooli**.
- **Colesterolul** se găseşte sub formă de colesterol esterificat (alimente, bilă, celule descuamate) care sub acţiunea colesterol esterazei se transformă în colesterol liber şi acizi graşi.
- Totul se asamblează în **MICELE**.

I. ACIZII GRASI

a. CATABOLISMUL acizilor graşi:

Acizii graşi - constituenţi obligatorii ai tuturor categoriilor de lipide.

- moleculele organice din organism cu cel mai ridicat potenţial energetic
- 1 mol acid palmitic eliberează 2338 kcal, în timp ce oxidarea a 1 mol glucoză eliberează 686 kcal/mol.
- Catabolismul acizilor graşi are loc în toate ţesuturile, cu **excepţia creierului şi a eritrocitelor** (ţesuturi glucozo dependente).
- Catabolismul se desfăşoară **intramitocondrial,** într-o zonă învecinată cu catena respiratorie, fapt ce uşurează transferul de hidrogen, rezultat din dehidrogenarea acizilor graşi, direct la catena respiratorie.

DEFICITUL DE CARNITINĂ, cauzat de un **proces defectuos în biosinteză**, **transport, eliminare urinară**, apare în general la **prematuri şi generează hipoglicemie**, hipocetonemie, slăbiciune musculară, degenerarea grasă a ficatului.

- Deşi absorbţia carnitinei din aport extern este slabă, totuşi, carnitina este utilizată de sportivi pentru accelerarea beta – oxidării şi obţinerii astfel de energie suplimentară.

Patologia β- oxidării:

- deficitului **congenital al acil–CoA–dehidrogenazei** ce oxidează acizi graşi cu **catenă medie, 5–10 atomi de carbon** (există enzime specifice şi pentru acizii graşi cu catenă scurtă şi lungă).
- Principalul simptom al bolii, până la vârsta de 2 ani, este hipoglicemia în perioadele dintre mese. În caz de infecţii, când copilul mănâncă puţin, boala poate fi **fatală**, deoarece creierul depinde de gluconeogeneza hepatică.
- La autopsie boala este confirmată şi prin infiltraţia grasă a ficatului.

- La restul pacienţilor se impune evitarea de posturi alimentare lungi şi se administrează **carnitină.**

b. BIOSINTEZA acizilor graşi

- Excesul de calorii, de obicei de natură glucidică, se stochează prin convertire în acizi graşi şi se **depozitează sub formă de trigliceride în toate ţesuturile**, dar predominant în **ţesutul adipos.**
- **Precursorul** sintezei este **acetil-CoA**, compus ce provine din catabolismul glucidic în principal şi din cel proteic în secundar.

Condiţiile necesare desfăşurării biosintezei sunt:

- saturarea ciclului citric (asigurarea necesarului energetic)
- asigurarea necesarului de acetil CoA la locul sintezei
- asigurarea necesarului de hidrogen, transportat de **NADPH+H$^+$**
- funcţionarea normală a enzimelor procesului de biosinteză

Localizarea

- sinteză de novo - **citoplasmă**,
- alungirea catenei acizilor existenţi - **mitocondrii şi în reticulul endoplasmic**.

Reglarea biosintezei acizilor graşi:

- proces caracteristic fazei anabolice şi depinde de disponibilul de ATP şi NADPH,H$^+$.
- Enzima ce controlează calea metabolică este **acetil–CoA–carboxilaza**. Enzima este **reglată** prin procesul de **FOSFORILARE–DEFOSFORILARE** (**forma activă–defosforilată**), având ca efectori alosterici pozitivi citratul şi glicerofosfatul, iar ca efector alosteric negativ acil-CoA (reglare feed back prin produs final).
- **INSULINAstimulează procesul de sinteză al acizilor graşi** atât direct, stimulând activitatea enzimelor **acil-CoA-carboxilaza** şi **ATP-citrat-liaza**, cât şi indirect, prin stimularea căilor metabolice ce **furnizează molecule precursori pentru sinteză**: calea pentozo fosfaţi→NADPH, H+ şi catabolismul oxidativ complet al glucozei→acetil-CoA .
- Hormonii hiperglicemianţi:**adrenalină** şi **glucagon**, inhibă procesul prin inhibarea activităţii enzimei acil-CoA-carboxilaza(stimularea fosforilării).

II. METABOLISMUL GLICEROLULUI

Sursele de glicerol din organism sunt:

- catabolismul triacilglicerolilor → glicerol
- catabolismul glucozei→ dihidroxiacetonfosfat

În ţesutul adipos:

- nu funcţionează glicerol–kinaza, astfel că unica sursă de glicerol-3-P rămâne dihidroxiacetonfosfatul.
- Acest lucru explică **dependenţa ţesutului adipos** de **metabolismul glucozei** şi de **acţiunea insulinei**.
- Sub forma activă de glicerol-3-P, glicerolul este utilizat în sinteza de lipide (trigliceride, fosfolipide etc), **în gluconeogeneză** sau **glicoliză**.

III. Metabolismul TRIGLICERIDELOR

A. Din ŢESUTUL ADIPOS

1. Sinteza trigliceridelor (lipoGENEZA):

Trigliceridele sintetizate vor fi **stocate în adipocit** sub forma unor picături lipidice.

- Etapa ce controlează această cale metabolică este cea a formării de **glicerol–3–fosfat** din dihidroxiacetonfosfat.

- Deoarece dihidroxiacetonfosfatul este intermediar al glicolizei, cale metabolică controlată de insulină, în acest mod **insulina va controla şi sinteza trigliceridelor din ţesutul adipos.**

2. Catabolismul trigliceridelor (lipoLIZA):

- **Etapa limitativă - lipaza hormon sensibilă**, în acest fel evitându-se acumularea de mono şi diacilgliceroli în celula adipoasă.
- Triglicerid (hormon) lipaza este reglată prin mecanismul de **fosforilare-defosforilare**, forma fosforilată fiind cea activă biologic.
- Enzima mai este reglată şi hormonal, fiind **stimulată de ACTH, TSH, catecolamine, glucagon, vasopresină** şi **inhibată de insulină, prostaglandine E, acid nicotinic**.
- **Acizii graşi şi glicerolul trec în plasmă**, unde acizii graşi hidrofobi se leagă de **albumină**, constituind fracţiunea **acizilor graşi liberi (AGL)**: valori normale **5-20 mg/dL**. Valoarea AGL este minimă după prânz, dar creşte ulterior, în starea de foame ajungând la valori de 5 ori mai mari.
- AGL formaţi constituie alternativa energetică a ţesuturilor (cu excepţia celor glucozo–dependente) în condiţiile scăderii concentraţiei glucozei în perioada de foame.
- În acest fel **se conservă glucoza rămasă pentru creier şi eritrocite**, în timp ce pentru **muşchi, miocard, rinichi, acizii graşi liberi vor constitui substratul energetic preferat şi alternativ**. În aceste ţesuturi, după activare şi transport în mitocondrie, AGL vor fi supuşi β-oxidării în scop energetic.
- Ţesutul adipos - **principalul ţesut al acţiunii insulinei**, constituindu-se practic sub acţiunea acesteia (ţesutul adipos are foarte puţini receptori pentru glucagon).
- **INSULINA** stimulează formarea precursorilor lipogenezei prin:
  - stimularea lipoproteinlipazei ce hidrolizează trigliceridele din chilomicroni cu formarea de acizi graşi ce intră în adipocite
  - stimulează intrarea de glucoză în ţesut, urmată de glicoliza ce formează dihidroxiacetonfosfat
- Insulina stimulează **enzima cheie** a **sintezei trigliceridelor, GLICEROL-3-FOSFAT ACIL TRANSFERAZA**şi inhibă enzima cheie a hidrolizei trigliceridelor–lipaza hormonsensibilă.
- **Lipoliza în ţesutul adipos**, materializată prin hidroliza trigliceridelor, debutează odată cu diminuarea concentraţiei de insulină în **perioada de foame**, când **NU** mai este activată **glicerol-3-fosfat acil transferaza** şi se **dezinhibă, prin activarea fosforilării**,lipaza hormonsensibilă.
- În plus, în **stress**, efectele sunt intensificate de acţiunea catecolaminelor.

B. Metabolismul TRIGLICERIDELOR în FICAT:

Sinteza trigliceridelor

- Precursorul sintezei - excesul de AGL din plasmă:
  - sinteza de **trigliceride circulante endogene**
  - **cetogeneză**

Sinteza de trigliceride circulante endogene

- Acizii graşi şi glicerolul activat vor reacţiona, formând trigliceride, cantitatea zilnică fiind cuprinsă între 25-50 grame.
- **glicerolul-fosfat nu provine numai din dihidroxiacetonfosfat, ci şi din fosforilarea glicerolului**.
- În paralel, în ficat se mai sintetizează **glicerofosfolipide, colesterol şi proteine.**
- În cazul asigurării acestora în cantităţi îndestulătoare, are loc constituirea unui complex lipoproteic numit **VLDL (apo B100 majoritar, apoC** şi **apoE).**
- Particulele VLDL sunt secretate în exteriorul hepatocitelor prin exocitoză, după care circulă la nivel plasmatic, **timpul de viaţă fiind de 15-60 de minute.**

- Metabolizarea trigliceridelor din VLDL are loc la nivelul **capilarelor tisulare** sub acţiunea **lipoproteinlipazei** din **endoteliul capilar**, asemănător cu catabolizarea chilomicronilor.

IV. FOSFOLIPIDELE

ROLUL FOSFOLIPIDELOR

- sinteza lipoproteinelor plasmatice **VLDL**, unde constituie legătura între nucleul hidrofob, format din trigliceride şi zona hidrofilă, de la exteriorul particulei lipoproteice, formată din proteine.
- **VLDL elimină trigliceridele formate în ficat, prevenind infiltraţia grasă** a acestuia. Factorii ce vor participa la formarea fosfolipidelor hepatice (**metionină, vitamina B12, acid folic**) vor realiza astfel o acţiune lipotropă.
- componente ale membranelor celulare, unde îndeplinesc rol fucţional sau structural. De exemplu, membrana **eritrocitară** conţine până la 50% fosfolipide. **Dipalmitoillecitina** are un rol de **surfactant î**n pelicula de lichid de la suprafaţa **alveolelor pulmonare** reducând astfel tensiunea superficială a stratului apos de la suprafaţa plămânilor. Plămânii pot realiza acum, singuri, extensia completă.
- **solubilizarea colesterolului din bilă**, loc unde fosfatidilcolina împiedică formarea calculilor colecistici.
- transmiterea intracelulară de semnale la nivelul căilor de semnalizare. **Factorul de agregare plachetar (PAF)**, fosfolipid de tip **PLAMALOGEN**, este mediatorul major al hipersensibilităţii, al reacţiilor **acute inflamatorii** şi în **socul anafilactic**. Este sintetizat şi eliberat de celulele polimorfonucleate, realizând **agregare plachetară şi chemotaxia polimorfonucleatelor.**

V. METABOLISMUL LIPIDELOR COMPLEXE:

- **Sfingolipidele** reprezintă cca. 25% din totalul lipidelor de la om, iar în creier cca. 6% din materia grasă. **Sinteza sfingolipidelor:**
  - Are loc pornind de la **ceramide** (N-acilsfingozine).
  - Sinteza acestora se desfăşoară **în membrana reticulului endoplasmic.**
- **Sfingomielinele** se obţin prin fixarea unei molecule de **fosfocolină pe o ceramidă**, la nivelul unor grupări –OH terminale (C1).
- În cazul **cerebrozidelor**, precursorul va fi de asemenea o **ceramidă** la care va avea loc fixarea unui **rest glucidic** la gruparea –OH primară, printr-o legătură β-glicozidică.
- **Sinteza gangliozidelor** are loc în **reticulul endoplasmic** şi **aparat Golgi**, având ca precursor o cerebrozidă la care se adaugă succesiv **monozaharide** şi derivaţi ai acestora.
- Pentru sinteza de **sulfatide,** dar şi a celorlalte sfingolipide ce conţin grupări sulfat, se adaugă grupări sulfat la nivelul grupărilor –OH şi –NH . Grupările sulfat sunt introduse de către **gruparea sulfat activă PAPS (3-fosfoadenozin-5'-fosfosulfat)**.

VI. METABOLISMUL COLESTEROLULUI

COLESTEROLUL: $C_{27}H_{45}$-OH

- component esenţial al **membranelor celulare, al lipoproteinelor plasmatice**,
- **precursorul sintezei hormonilor steroizi, al acizilor biliari şi al vitaminei D**
- Corpul uman conţine aproximativ 140 grame
- **liber (neesterificat)** - localizat în **membrane celulare**, în special în **ţesutul nervos**

- **esterificat** - în **cortexul suprarenal şi în lipoproteinele plasmatice**
- Colesterolul provine atât din **alimentaţie** (cca ½ din necesar), cât şi din **sinteză endogenă (în ficat şi intestin).**
- Din colesterolul **sintetizat în ficat** majoritatea se exportă sub trei forme: colesterol biliar, acizi biliari şi colesterol circulant în lipoproteine.
- Colesterolul din alimentaţie provine din alimentele bogate în colesterol ca: **gălbenuş, ficat, creier**, cantitatea totală, zilnică, de colesterol alimentar ce ajunge în intestin fiind de aproximativ 1 gram.

a. SINTEZA colesterolului:

- majoritar în **ficat** (peste **50%**),
- **intestin** (aproximativ 15%),
- restul în tegumente şi ţesuturi endocrine:
  - **cortex suprarenal,**
  - **organe sexuale,**
  - **corp galben.**

La nivel celular: in **microzomi** şi în **citoplasmă**

- Sinteza unei molecule de colesterol este intens consumatoare de energie fiind necesare**16** molecule de **NADPH,H^+** şi **36** molecule de **ATP**.

b. Catabolismul şi eliminarea colesterolului

- **NU** există o cale metabolică de **degradare a nucleului steranic**.
- formele sub care este **eliminat colesterolul din organism**, sunt derivaţi ai nucleului steranic.
- **Cale biliară:**
  - **colesterol biliar→intestin→reducere la coprostanol sau colestanol →fecale**
  - acizi biliari nereabsorbiţi (0,25 grame/zi) →fecale
- **Celule epiteliale intestinale descuamate→fecale**
- **Secreţia sebacee** la nivelul tegumentelor
- **Eliminare urinară** a metaboliţilor **hormonilor steroizi** şi a **vitaminelor D**

Reglarea sintezei colesterolului cuprinde o latură metabolică, una enzimatică şi una hormonală.

- reglarea metabolica
  - asigurarea cu precursori ca acetil-CoA, ATP, NADPH+H+
  - **sinteza colesterolului** este componentă a fazei anabolice a metabolismului.
  - **cantitatea de colesterol de aport alimentar este un factor de reglaj negativ al sintezei endogene**.
- Reglarea enzimatică este strâns legată de reglarea hormonală:
  - **INSULINA**, **stimulator al sintezei colesterolului**, **stimulează defosforilarea** enzimei de ritm **HMG-reductaza**, trecând enzima în formă activă.
  - Hormonii hiperglicemianţi (**glucagon, cortizol, estrogeni, tiroxină**) stimulează fosforilarea HMG–reductazei, inactivând enzima şi inhibând astfel sinteza colesterolului.
  - **Medicamente statine**(Lovastatin), **inhiba HMG–reductaza**, blochează sinteza celulară de colesterol, favorizând astfel preluarea unei cantităţi sporite de **LDL din plasmă**, efectul fiind reducerea colesterolemiei.

Reglarea sintezei hepatice a acizilor biliari primari

- Ficatul este singurul organ capabil să elimine colesterol din organism, pe cale biliară, sub forma colesterolului şi acizilor biliari.

- Sinteza de acizi biliari va fi reglată de cantitatea de acizi biliari reabsorbiţi la nivel intestinal şi care revin în ficat prin circuitul enterohepatic.
- Scăderea cantităţilor acestora va stimula sinteza hepatică.
- **Medicamentele Colestiramină, Colestipol** etc sunt răşini ce leagă acizi biliari la nivelul intestinului, împiedicând reabsorbţia lor.
- **În bilă colesterolul** reprezintă componentul cu cea mai mică solubilitate, din acest motiv rezultând fenomenene de precipitare–**colelitiază**, proces ce afectează în decursul vieţii cca. 20% din populaţie. Componentele ce **precipită sunt colesterolul în principal şi acizii biliari în secundar.**

PATOLOGIA METABOLISMULUI COLESTEROLULUI:

- Metabolismul colesterolului joacă un rol cheie în **maladiile cardiovasculare**. În general pacienţii cu nivele ridicate ale colesterolului **LDL** în sânge prezintă un risc crescut pentru infarct.
- **Hipercolesterolemia**- boală congenitală - ateroscleroză rapidă.
- mutaţiile genetice reduc cantitatea sau funcţionalitatea **receptorilor LDL** la nivel celular. Sinteza celulară nemaifiind inhibată va rezulta o creştere a LDL în sânge şi a cantităţii de colesterol din celule. LDL în exces se acumulează în **macrofage (celule spumoase**) la nivel subendotelial producând distorsiuni ce stimulează agregarea trombocitelor şi stimularea creşterii la nivelul celulelor musculare netede. Distrugerea celulelor spumoase generează acumulări lipidice ce stimulează fibroza. Efectul final este o **placă aterosclerotică**, ce îngustează lumenul vascular, cu riscul producerii de **trombuşi ce iniţiază stări de infarct**.
- **Boala depunerii de esteri ai colesterolului**, datorată deficitului genetic al lipazei acide lizozomale ce hidrolizează esterii colesterolului. Boala debutează în stadiul adult şi se manifestă printr-o **ateroscleroză severă timpurie**.
- **Calculii biliari** - Această tendinţă este mai pronunţată la **femei** şi în **obezitate**. Terapia în aceste condiţii constă fie în **colecistectomie** fie în administrare de săruri biliare pe cale orală în scopul reducerii excreţiei colesterolului pe cale biliară şi a solubilizării calculilor.

VII. CORPII CETONICI

CETOGENEZA:

- exclusiv în **mitocondriile hepatice**
- Condiţia de bază: existenţa disponibilului **de acetil-CoA în exces**, care să nu mai poată fi utilizat pe caile metabolice prioritare: **sinteza de acizi graşi**, sinteza de **colesterol** sau sinteza de **trigliceride**.

CETOLIZA:

- Cetoliza sau catabolismul corpilor cetonici, are loc în mitocondriile tuturor ţesuturilor, **cu excepţia celui hepatic**

Reglarea metabolismului corpilor cetonici

- În **condiţii normale** producţia este redusă, concentraţia normală în sânge fiind de **1 mg/dL**, iar eliminarea **zilnică urinară de aproximativ 10 mg**.
- Reglarea metabolică depinde de metabolismul lipidic normal, **cetogeneza fiind favorizată de creşterea concentraţiei de acetil-CoA** la nivel **mitocondrial.**
- Ambele procese sunt asociate stării catabolice a organismului, caracterizată prin **LIPOLIZĂ ACCENTUATĂ** şi scăderea proceselor anabolice de sinteză ca sinteza de acizi graşi şi colesterol.
- **Lipoliza** generează cantităţi mari de acizi graşi liberi (AGL) care **inhibă lipogeneza stimulând β-oxidarea AGL la acetil-CoA**.

- **Utilizarea acetil-CoA în ciclul citric** este **îngreunată de deficitul de oxaloacetat** (format pe relaţia glucoză→piruvat →oxaloacetat), astfel că, **COMPENSATOR**, va fi **amplificată sinteza de corpi cetonici** şi **colesterol**.

CETOGENEZA PATOLOGICĂ

- **Starea cronică de foame (inaniţie)** sau, patologic, starea de diabet avansat:
  - absenţa secreţiei de insulină,
  - exces de hormoni hiperglicemici,
  - deficit celular de glucoză şi oxaloacetat,
  - lipoliză accentuată.

Acest complex de factori exacerbează cetogeneza, concentraţia de **corpi cetonici depăşind 100 mg/dL**, iar corpii cetonici devin o sursă energetică de bază, chiar şi creierul asigurându-şi 75% din necesarul energetic pe seama corpilor cetonici.

Cetogeneza patologică este un proces evolutiv ce produce succesiv: **hipercetonemie → cetonurie → cetoză → acidoză** şi **poliurie → comă diabetică**.

- Starea de **cetoză**:
  - **sinteză şi eliminare masivă de acetonă**,
  - **spolierea** masivă a organismului de săruri alcaline,
  - evenimente ce favorizează trecerea spre **ACIDOZĂ**.

VIII. LIPOPROTEINELE PLASMATICE

Lipoproteinele plasmatice

- reprezintă sistemul de menţinere al echilibrului lipidic în organism.
- asigură **transportul diferitelor categorii de lipide** între principalele organe implicate în metabolismul lipidic şi restul ţesuturilor.

Din punct de vedere structural o lipoproteină are un **miez lipidic** alcătuit din **triacilgliceroli şi colesterol esterificat**, **înconjurat de un monostrat de fosfolipide** amfipatice şi **colesterol** ce au grupările polare orientate spre mediul apos exterior.

- În zona **externă** se găsesc componentele proteice numite **apolipoproteine** ce pot fi:
  - **integrate** (nu pot fi transferate de la o lipoproteină la alta) sunt: **apoA** în **HDL**, apo **B48** în **chilomicroni**, **apoB100** în **VLDL** şi **LDL**
  - **periferice** sau **transferabile** (pot fi transferate de la o lipoproteină la alta): **apoC** şi **apoE**.
- **Apoproteinele** îndeplinesc mai multe **roluri** în cadrul lipoproteinei:
  - **solubilizarea** şi **transportul** fracţiunilor lipidice,
  - markeri pentru **receptorii celulari** specifici - **apoE**
  - **cofactori enzimatici apoA** si **apoC**.

Patologia metabolismului lipoproteinelor

Ateroscleroza

- modificări patologice la nivelul intimei arterelor mari (boala coronariană, infartul miocardic acut, gangrena, accidente cerobrovasculare, unele cazuri de demenţă senilă)
- **plăci ateromatoase** formate dintr-un **miez de colesterolînconjurat** de o arie **fibromatoasă**. Placa împiedică fluxul sanguin în lumenul arterial generând în plus calcifiere, hemoragie în placă şi formarea de trombi.

- Ateromatoza începe cu o **depunere de colesterol LDL în macrofage** ce devin celule spumoase şi generarea de factori de creştere de diverse etiologii care induc proliferare fibroblastică.

Factori de risc în ateroscleroză sunt:

  - vârsta şi sexul
  - fumat,
  - diabet zaharat + hipertensiune şi hipercolesterolemie = **sindrom metabolic**

REGLAREA METABOLISMULUI LIPIDIC

◦ Metabolismul lipidic este strâns legat de metabolismul energetic, acizii graşi fiind substanţe de rezervă în producerea de energie în celulă .

◦ Metabolismul lipidic este dependent de energogeneza din glucoză şi astfel de insulină.

- **Post prandial precoce**
  - Are loc o creştere a substratelor energetice în sânge rezultate din digestia alimentelor.
  - **După asigurarea energetică**, excesul de glucoză şi acizi graşi se depune, prin lipogeneză, în ţesutul adipos sub formă de triacilgliceroli.
  - **Etapă dominată de insulină**, hormon anabolic ce stimulează căile de stocare energetică, stimulând astfel **glicogenogeneza şi lipogeneza**.
  - **INSULINA** controlează receptorii pentru glucoză şi enzimele cheie ale căilor metabolice ce stochează glucoza excedentară.
- **Post prandial tardiv**
  - Etapă catabolică în care acţiunile insulinei se reduc, **crescând concentraţia hormonilor hiperglicemici (glucagon, catecolamine, glucocorticoizi**, etc).
  - Sunt **stimulate lipoliza** în **ţesut adipos** care produce **acizi graşi în exces**, utilizaţi în ţesuturi ca sursă energetică,
  - în ficat - sinteza corpilor cetonici.
  - **În inaniţie, corpii cetonici**, care spre deosebire de AGL pot **traversa membrana hematoencefalică**, vor substitui glucoza şi vor constitui **sursa energetică şi pentru creier.**

METABOLISMUL PROTEIC

Proteinele (**P**) au urmatoarele **roluri**:

- **Principal- plastic**(realizeaza structura de bază a materiei vii)

- **funcţiona**l (principalele molecule active: enzime,hormoni,etc.)

- **Secundar- energetic** (~20%)

Necesarul de proteine al organismului pe unitatea de timp

- **Pe plan cantitativ:** Azotul reprezintă 16,5 % din masa **P**.
- **N** se elimină prin urină (95% ca uree), transpiraţie, fecale. Masurand continutul de azot din alimentese obtine **N de aport alimentar**,
- Masurand continutul de azot al produsilor de excretie (uree şi amoniac din urina şi transpiratie, proteine nedigerata din fecale) se obtine **N excretat**.
- Diferenţa dintre N de aport alimentar şi N excretat = **BILANŢ AZOTAT**

  Acesta poate avea urmatoarele valori :

  0 (zero) - organism sănătos, adult;

  + (pozitiv) - creştere, gestaţie, lactaţie, convalescenţă;

  - (negativ) - boli consumptive, hemoragii, nutriţie dezechilibrată.

- **Pe plan calitativ**, necesarul de proteine depinde de **tipul** aminoacizilor dinconstitutie. Din cei 21 aminoacizi proteinogeni:

  11 sunt **biosintetizabili** (pot fi sintetizati de catre organism);

  2 (Arg, His) sunt **parţial biosintetizabili** (aportul exogen este necesar doar in perioada de crestere)

  8 (Val, Leu, Ile, Met, Liz, Phe, Trp, Tre) sunt **nesintetizabili (esenţiali), aportul lor exogen fiind obligatoriu**.

Valoarea biologică a proteinelor alimentare:

- reprezintă practic **raportul** dintre bilanţul azotat şi asimilarea de N proteic,
- se măsoară prin compararea proporţiei de AA esenţiali din hrană cu proporţia
- necesară pentru o bună nutriţie.
- **V.B. = ($N_{reţinut}$/$N_{ingerat}$) x 100**
- scara etalon de comparatie atribuie **albuşului de ou** val.biol. (**V.B.**)= **100**.

  Valoarea biologică a principalelor proteine alimentare

- un regim alimentar normal (Pveg. + Panim.) are valoarea biologică = 70, Observatie ValBiol a $P_{anim.}$ > ale ValBiol a $P_{veg.}$.

Digestia şi absorbţia proteinelor

Digestia **P** are loc în tubul digestiv, catlizata de enzime proteolitice (**peptidaze**)→**AA** absorbiţi prin mucoasa intestinală.

Clasificare enzime:

endopeptidaze – scindează –CO-NH – in interiorul lantului proteic

exopeptidaze – scindează –CO-NH de la capatul:

N-terminal→**aminopeptidaze**

C-terminal→**carboxipeptidaze**

Peptidazele se sintetizeaza ca forme inactive catalitic: **proenzimă** sau **zimogen.**

Activarea zimogenior: are loc prin înlăturare unor secvente polipeptidice => demascarea centrului activ al enzimei proteolitice.

Peptidazele se găsesc în sucul:**gastric, pancreatic,intestinal.**

I. Digestia gastrică

- **In stomac:**

  -la **pH≈2**(HCl), proteinele alimentare se denatureaza

  -proteinele denaturate sunt scindate (10-20%) de **endopeptidazele** din stomac.

  -sucul gastric contine: pepsina, gastricsina şi chimozina.

  a)Pepsina← pepsinogenulpierde 44AA (Nterminal) la pH=2 sub actiunea HCl

  -scindeaza legatura -NH-CO- daca NH←NH2 (Phe sau Tyr).

  - actiuneaza la **adult**

  b)Gastricsina – pH=3

  30-50% din activitatea peptidazica **la adult**

  ~100% din activitatea peptidazica **la sugar.**

  Chimozina (labfermentul) – pH 4-5

  -coaguleaza laptele matern reţinându-l în stomac circa 2 ore.

  - hidrolizeaza parţial proteinele din lapte.

  -este specifica **la sugar**

  II. Digestia proteinelor la nivel intestinal*: In intestin:*

  -la pH≈alcalin

  -polipeptidele sunt scindate la **AA,di** si **tripeptide**

  -actioneaza enzime din **sucul pancreatic si intestinal**

  a)Sucul pancreatic contine:

Tripsina←tripsinogen-6AA(N terminal); **endopeptidaza**

-scindeaza legatura **-NH-CO-** daca CO←COOH (**Lys sau Tyr**)

-este inhibata de **antitripsina (**pe traseul pancreas→intestin)

Chimotripsina←chimiotripsinogen-4AA(2 dipeptide);**endopeptidaza**

-scindeaza legatura -**NH-CO**- daca CO←COOH (**Phe,Tyr sauTrp**)

Elastaza←proelastază (activată de tripsină);**endopeptidaza**

-scindeaza legatura -**NH-CO**-din elastine si **P** ce contin AA hidrofobi **Gli, Ala.**

Carboxipeptidaza ←procarboxipeptidaza(activată de tripsină);**exopeptidaza**

-scindeaza legatura -NH-CO- de la capatul C-terminal al peptidelor.

b)Sucul intestinal contine:

- Aminopeptidazele- scindeaza legatura -NH-CO- de la capatul N-terminal al peptidelor.

- **Dipeptidazele** - scindeaza legatura -NH-CO- din dipeptide

di- şi tripeptidele traverseaza peretele intestinal prin **sistemul de transport al AA**.

III.Absorbţia aminoacizilor la nivel intestinal

- **Loc**: intestinul subtire
- **Realizata de:** 7 sisteme de transport a AA
- **Se transporta:** doar L-aminoacizii. Transportul poate fi: **-activ** - cu consum de energie (majoritar)si **-pasiv** – fara consum de energie, prin difuziune (minoritar).

AA→ vena portă→ficat→circulaţia sistemică; **concentraţia AA (singe) 20 - 30 mg/dL.**

AA→ in celule prin transport activ contra gradientului de concentaţie, concentraţia intracelulară a AA = 10 x CAA_{singe} .

***Observatie*La fetus şi nou născut:**

-peptide pot fi absorbite si prin **peretele stomacal**

-proteine intacte pot fi absorbite prin **pinocitoză** in intestinul subţire.

-procesul este important pentru **transferul anticorpilor de la mamă la făt**, pentru asigurarea imunitatii până la posibilitatea sintezei proprii de anticorpi.

- **Prelucrarea metabolică a aminoacizilor**

FONDUL COMUN AL AMINOACIZILOR:rezerva totală de AA liberi în mediul intern şi intracelular (~ 50 g).

- **Un AA**individual trece de 5-6 ori prin **fondul comun** până când este degradat ireversibil.
- **Surse de AA**:

aportul alimentar (absorbtie intestinală),

biosinteză endogenă şi

catabolismul proteinelor endogene.

PRINCIPALELEUTILIZĂRIale AA:

- **sinteza proteinelor** şi peptidelor – proces prioritar şi majoritar,
- sinteze de compusi nonproteici importanţi: **hem, baze purinice, pirimidinice, coenzime**;
- **secundar, ca substrat energetic** (capacitate calorică - 5,5 kcal/g).
- **Sinteza zilnică** de proteine este de 200-400 g (şi aceeaşi cantitate este degradată), în timp ce aportul alimentar necesar este < 100 g.
- **Hormonii de stress** (cortizolul, adrenalina) sau citokinele, stimulează catabolismul proteic în dauna sintezei.

- **AA** sunt catabolizaţi în principal prin: dezaminare şi secundar prin decarboxilare.
- Timpul de viaţă (t 1/2) al proteinelor citosolice este puternic influenţat de tipul AA de la capătul N-terminal (**regula N-terminală**). Exemplu: o proteină ce conţine la capătul N-terminal **metionină** are un timp de injumătăţire de peste **20 ore**, în timp ce o proteină cu **arginina** în această poziţie are un timp de injumătăţire de aproximativ **2 minute.**

CLASIFICAREA AA-cizilor din punct de vedere al catabolismului in organism:

- **AA glucoplastici** puri: Gli, Ala,Val,Cis, Met, Ser, Tre, Asp, Asn, Glu, Gln, His, Arg, Pro.
- **AAcetoplastici** puri: Leu, Lis.
- **AAmicşti** (gluco- şi cetoplastici): Ile, Trp, Phe, Tyr.

1. Metabolismul AMONIACULUI

- **Amoniacul** este o substanţă **toxică** (neurotoxică). El este transformat intr-o forma netoxica –**UREE** - care este vehiculata sanguin si eliminata renal.
- **Sursele de amoniac ale organismului.**

  Toţi **AA** dezamineaza prin sistemul α-cetoglutarat – glutamat, **cu excepţia Gli.**

  Gli (glicinoxidaza-$FolH_4$)→NH_3
- **Surse principale** de amoniac: dezaminarea **AA (transaminaze şi a GluDH)**

  catabolismul nucleotidelor pirimidinice şi purinice,

  oxidarea aminelor (MAO, DAO)
- **Surse secundare de amoniac**:

  -descompunerea **ureei în lumenul intestinal (sub acţiunea ureazei bacteriene)**

  -din Gln respectiv Asn prin hidroliza enzimatica (**glutaminaza, asparaginaza**)
- **Transportul NH_3 în organism**
  - Catabolismul **AA** are loc în toate ţesuturile,
  - **NH_3 → uree (in ficat) sau eliminat ca NH_4^+ in rinichi.**
  - Transportul NH_3 din ţesuturi → ficat şi rinichi se face prin intermediul **Gln.**
- Prin aceasta reacţie se:

  - colectează si fixează **NH_3** din celule,

  - se realizează forma de transport: **Gln**

=>**Conc. sanguina a Gln este cea mai mare dintre toţi AA (8 mg/dL) !!!!!**

- **Rolul ficatului in metabolismul NH_3**
  - **Gln care este "naveta" amoniacului este captată de ficat.**
  - Sub actiunea **glutaminazei** →NH_3
  - Sub actiunea **glutamatdehidrogenaze**i → NH_3
- **NH_3 → H_2NCONH_2(Ureogeneza) funcţie de echilibrul acido-bazic al organismului**.
  - **In acidoză: > 50% NH_3 (total) → rinichi =>↓ureogeneza, ↓ consumul de HCO_3^-=> se reduce acidoza.**

CONCLUZIE: utilizarea NH_3 depinde în primul rând de echilibrul acido-bazic.

- **Relaţii tisulare în metabolizarea aminoacizilor**
  - **Conc. AA** în sânge este menţinuta la **valori relativ constante**.
  - **Rol principal:** ţesutul hepatic, ţesutul muscular

  - **Ficatul**→ toate operaţiunile de prelucrare a AA **(ureogeneza** şi **gluconeogeneza exclusiv)!!!**

  - **Muşchii** → depozitul de AA sub **forma proteinelor musculare**.

  - **Alte ţesuturi**: ţesutul renal (amoniogeneză, metabolismul Gln) şi ţesutul intestinal, intrarea a AA din hrană.

- **Relaţii tisulare in metabolizarea AA: POSTPRANDIAL PRECOCE:**
  - **După prânz** ↑ conc. AA din sânge (20% ramificaţi)
  - **Ficatul** retine o parte din AA => 60% din AA circulanţi sunt ramificaţi.
  - AA circulanţi sunt captaţi de ţesuturi (ţesutul muscular cel mai activ)
  - **După 1-3 ore**, **ţesutul muscular** extrage excesul de AA circulanţi.
  - AA reţinuţi sunt:- catabolizaţi; - fie folosiţi pt. sinteza proteinelor musculare (forma de depozit)
  - **AA ramificaţi NU sunt reţinuţi, ei fiind păstraţi ca sursă energetică pt. SNC!!!**
- **Relaţii tisulare in metabolizarea AA: POSTPRANDIAL TARDIV:**
  - **Înfometare**: se mobilizează rezervele.
  - **În muşchi:** proteoliză intensă → AA eliberaţi în circulaţie. **(> 50% → Gln şi Ala**).
    Ala – este captată preponderent de **ficat**. **Ala precursor in gluconeogeneza**
    Gln – transportor al NH_3 ← catabolismul **muscular** al AA.
  - Gln este captată de intestin şi rinichi; după dezaminare şi **transaminare →Ala** şi **Ser → circulaţie.**
  - captaţi de ficat şi utilizaţi în **gluconeogeneză sau în ureogeneză**

2. UREOGENEZA

- **Ureea** (solubila,netoxica) se elimină prin urină, sudoare, sucuri,
- **Localizare:** in **ficat,**
- **Loc celulara:** 2 etape in **mitocondrie** + 3 etape in **citoplasma**
- **Proces**: energofag, **consuma 4 ATP**(3 vizibile),
- **Sursa de amoniac**: **glutamină**- elibereazaenzimatic 2 molecule de NH_3,
  enzime: **glutaminaza** şi **glutamat dehidrogenaza**.
- **Semnificatie:** - asigura transformarea **NH_3 (toxic)→UREE(netoxica**).

UREOGENEZA.SEMNIFICAŢIA MEDICALĂ. PATOLOGIE

- **Concentratia** ureei în sânge depinde de:
  - **producţia hepatică**
  - **eliminarea renală** (**V.N.= 20-40 mg/dL, >50 mg/dL => patologic)**

Creşterea concentraţiei **UREE→CAUZE**:

- **Intensificarea catabolismului proteic: exces proteic alimentar**si**înfometare**→ proteoliză musculară accentuată.
- **Hemoragii digestive**: absorbţie intensă de AA => ureogeneză intensificată.
- **Insuficienţa renală**: numai daca ↑conc.creatinina.

PATOLOGIE:**a)Cauze genetice:** exprimarea defectuoasa a enzimelor din ciclu

b) Alterarea generală a funcţiei hepatice: ciroză.

Consecinţe:hiperamonemie severă => ENCEFALOPATIE UREMICA.

- **Defectele enzimatice de cauză genetică:**Defectele enzimatice → **hiperamonemie** şi ↑ **conc. precursorului enzimei defecte**.

3. CREATINA. CREATININA

- **Sinteza:rinich**i apoi→**ficat**
- **Transport:** sanguin → muschi + creier.
- Creatina → creatin fosfat (compus macroergic)→ **rezerva energetică a muşchiului**.
- Creatin fosfat → **creatinina (muschi → rinichi) formă de eliminare a N.**
- Creatina = f (masa musculară) =>**Conc. creatininei = functie (masa musculară).**
- **VN = 0,7 – 1,4 mg/dL**

4. Triptofanul.Rol biochimic.Patologie

Rol: - precursor → Ala, serotonină → **somn**
→ **triptamină, melatonină.**
→ **NAD^+ => provitamină PP** (la adult asigură tot B6)

Patologie:

1) **Deficitul de vitamină B6** – afectează activitatea enzimei kinurenidază => kinurenină şi acid xanturenic → **urina (coloraţie galben-verzuie caracteristică**). Simptom în diagnosticul carenţei de vitamina B6.

2) **Boala HARTNUP** ← deficit de:
- absorbţia intestinală şi reabsorţia renală a Trp.
- ↑ conc. indicanului urinar → **ataxie cerebrală (mişcări necontrolate)**
- ↓ **producţia de NAD^+ => o simptomatologie de tip pelagră**

5. Patologia metabolismului fenilalaninei

a) Fenilcetonuria:

- **Deficit al enzimei *fenilalanin-hidroxilază***(nou născuţi) =>
  - Acumularea de Phe (50-100 mg %).
  - **Phe → acid fenil-piruvic (cetoacid).**
  - Conc. ↑Phe si A.fenil-piruvic din sânge **lezează grav SNC** => retardare mentală: ***idioţia fenil-piruvică.***Deficitul de Tir=> depigmentare la nivelul ochilor şi pielii. Prezenţa in urina: Acid fenil-piruvic + $FeCl_3$ =>**coloraţie verzuie**

  Tratament: dieta săracă in Phe timp de 6 ani.
- **Defectului de *biopterină***. Tulburare mai gravă !! → (catecolamine şi serotonina). Tratament: alimente bogate in biopterină.

b) Alcaptonuria deficitul: *homogentizat oxigenază.*

↑conc A. Homogentizic în sânge => → urină.

A. homogentizic + aer → chinonă (polimerizează) → **pigment negru**.

Diagnostic: urina **se înegreşte** in contact cu aerul

Pigmentul se depune la nivelul oaselor şi articulaţiilor→ ***ocronoză*** (înnegrirea şi necroza ţesuturilor) =>**artrită.**

c)Albinismul absenţa enzimei *tirozinaza*. (DOPA-DOPA-chinone)

Lipsa melaninelor ↑ **incidenţa cancerului de piele; la ochi → fotofobia.**

5. Patologia metabolismului tirozinei

Tirozinemii – defecte genetice al enzimelor → catabolismul tirozinei.
Efect: ↑ conc. **Tir** în sânge =>**afectat SNC**
TipI – deficitul *fumaril-acetoacetat hidrolazei*.
↑conc. fumaril-acetoacetatului şi maleil-acetoacetatului (alchilează ADN) =>
↑ **incidenta cancerului**.
Tulburări renale, blocaj hepatic şi polineuropatii.
Tip II – deficitul *transaminazei* tirozinei → ↑ conc. Tir în sânge
=>**retardare mentală şi leziuni oculare.**
Tip III – defect al: *oxigenazei* acidului homogentizic =>***tirozinemia nou-născutului***

METABOLISMUL HEMOGLOBINEI

Hemoglobina (900g): heteroproteină = globine + hem (35g)
Metabolismul globinei → met. proteinelor
Metabolismul hemului: particular

I. SINTEZA HEMULUI

- **Loc:** teoretic în toate celulele. **Majoritar:măduva osoasa** (70%) + ficat (15%)
- **Celular:mitocondrie** (prima şi ultimele 2 reacţii) şi în citoplasmă.
- **Precursori**: **succinil-CoA** şi **glicina**.
- **Enzima:Δ-aminolevulinat sintetaza piridoxal 5 - fosfat** (PALPO) dependentă

II. Sinteza porfobilinogenului

- Sinteza acidul Δ-aminolevulinic:**mitocondrie**
- Sinteza porfobilinogen : **citosol**
- Sistemul enzimatic:Δ-aminolevulinatdehidraza

III. Sinteza uroporfirinogenului I şi III.

a. Formarea unui compus tetrapirolic aciclic

b. Formarea uroporfirinogenului I şi III

- Prin ciclizarea compusului heterociclic liniar se obţine **uroporfirinogen I.**
- **Uroporfirinogen III**, sub actiunea **uroporfirinogen-I-sintetazei şi uroporfirinogen-III-cosintetazei** (nucleul IV suferă o rotaţie cu 180° după care se face ciclizarea).

Reglarea sintezei hemului

1. **Reglarea de substrat**: sinteza depinde de disponibilul de succinil –CoA şi Fe^{2+}.
   Deficitul de Fe^{2+} → anemii.

2. Reglarea enzimatică: δ-aminolevulinat sintetaza enzima de ritm.

- Enzima este inhibată de: hem (alosteric), hemină, Glucoză
- Sinteza enzimei este indusă de: barbiturice 3,5–dicarbethoxy–1,4–dihidrocolidină (↑)

3. Influenţa presiunii oxigenului:

↓ presiunea O_2, ↑ sinteza de hem şi induce creşterea nr. hematii.
↑ O_2, se inhibă sinteza enzimelor implicate în sinteza hemului

4.Alcoolul (ferochelatază), plumbul inhibă sinteza hemului.

PATOLOGIA SINTEZEI HEMULUI

1. PORFIRII: → dereglări ale metabolismului hemului, congenitale sau dobândite în care are loc formarea de **intermediari nefiziologici** ai sintezei hemului.

- **Doar protoporfirina III (9) → Hem**
- Catabolizarea porfirinelor are loc doar pentru sistemul **hem + Fe+ globină**.
- Porfirinele nefiziologice: nu se catabolizează !! => acumulează în sânge:
  - fie se **depun** in **ţesuturi**
  - fie sunt **eliminate urinar.**
- Intermediarii porfirinogenici sunt incolori, fotosensibili !!
- Compuşii porfirinici sunt coloraţi şi nu prezintă fotosensibilitate !!!!

2. Formarea derivaţilor nefiziologici => ↓ conc. hemului => activarea δ-aminolevulinat sintetaza => ↑ conc. compuşilor nefiziologici.

- **Tratament:**

- eliminarea alcoolului şi a anestezicelor ce induc sinteza P450, substanţă ce activează sinteza hemului;
- hrană bogată în glucide, glucoză;
- administrare de hemină;
- protecţie împotriva razelor solare (ecrane, β-caroten).

- Simptome sunt neurologice → sedative, hipnotice, anticonvulsive → agravează porfiria prin creşterea P450 ce induce creşterea sintezei hemului → mortal**.**

CATABOLISMUL HEMULUI

I. Etapa prehepatică

- **Catabolism:numai pentru hem + Fe + globină.**
- Hemul catabolizat: ← provine 85% hematii îmbătrânite 15% din alte hemoproteine.
- **Localizare:**splină, ganglioni limfatici, măduvă hematoformatoare şi ficat
- **Cantitate**: 6.5 g Hb => 0.4 g hem /zi.
- **Celular:** în **microzomi** (etapa1) ← **hemoxigenaza** ($3O_2$ + NADPH,H^+).

Se scindează ciclul → puntea α-metin (MVMV)
C ← α-metin → CO (**singurasursă de CO din organism** !!). **CO** → sânge → plămân

- Hemoglobina (roşie) → biliverdina (verde) → bilirubina (galbena) (ultimii: pig. biliari).

II. Etapa hepatica

- **Bilirubina (**insolubilă**)**→plasma + albumina serică (4g alb.ser.←70 mg bilirubină). Bilirubină → insolubilă, neconjugată sau **indirectă**.
- **Ficat**←(bilirubină-albumină)=> (in hepatocit) bilirubină se leaga de **ligandină (**1:1**)**.

CH_2-CH_2COOH sunt esterificati cu GlcA → bilirubina diglucuronid.

- **Bilirubina conjugată** (solubila) → bilirubina posthepatică, conjugată sau **directă**.

III.Etapa posthepatica

- **Bilirubina conjugata** (cale biliară)→ intestin.
- Intestin: Bilirubina conjugată (deconjugare) → bilirubina liberă → urobilinogen (incolor) urobilinogen (incolor) → (oxidare) → urobilină şi stercobilină (pigmenţi ai fecalelor).
- 20% urobilinogen (**reabsorbit**) → ficat: urobilinogen→ bilirubină → secretată biliar.
- **1% urobilinogen→ sânge → rinichi→ urina.**

V.N.: Bilirubinei - 0,3 - 1 mg/dL, (≈250mg/zi)
- 0,2 - 0,7 mg/dL bilirubina neconjugată
- 0,1 - 0,3 mg/Dl bilirubina conjugată.

- Bilirubina neconjugată (ataşată de albumină) **NU**→ urina.
- **Bilirubina neconjugată** → afinitate pt. Membrane → afectează in special **SNC**
- Bilirubina conjugată → urina, conc.↑ =>**urina galben–maronie**

PATOLOGIE CATABOLIZARE HEM:

- bilirubina în sânge> 1 mg /dL → **hiperbilirubinemia.**
- **> 2 - 2,5 mg/dL** bilirubina difuzează în ţesuturi → **icter**
- În funcţie de tipul bilirubinei în exces, conjugată sau neconjugată, coloraţia pielii şi a sclerei variază de la **galben** la **galben-verzui**.

1. ICTERUL FIZIOLOGIC AL NOU-NĂSCUTULUI:

- imaturitate ficat → nu se conjugă bilirubina → trece in sânge

- lipsă floră intestinală la nou-născut, bilirubina neconjugată din intestin fie se elimină ca atare (neconj), fie se reabsoarbe, trecând în sânge.

→ **50 % din nou-născuţi prezintă icter în primele zile**:

→ **10 %** din nou-născuţi - bilirubina 15-20 mg/dL → maladia **kernicterus** (kern- nucleu). Astfel, excesul de bilirubină neconjugată din plasmă depăşeşte capacitatea de legare a albuminei, traversează membrana hematoencefalică şi se depozitează la nivelul substanţei

bazale, producând progresiv **hipotonie, atonie** şi **moarte** sau **tulburări neurologice permanente.**

Tratamentul trebuie instituit rapid şi constă în:

- **Fototerapie** – bilirubina din piele trece în izomeri mai solubili, eliminaţi urinar.
- **Fenobarbital** – inductor al diglucuronil transferazei.
- **Agenţi** de **legare** (agar) ce se ataşează de bilirubina intestinală, blocând reabsorbţia acesteia.

2. ICTERUL MECANIC(datorat **blocării căilor biliare**) – în condiţiile unei obstrucţii a tractului biliar bilirubina conjugată, hepatică, trece în sângeşi 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 şi în sindromul Gilbert.**

4. ICTERUL HEMOLITIC– este asociat bolilor hemolitice, în care apare un exces de hemoglobină care trebuie catabolizată, generând creşterea tuturor produşilor de catabolism ai hemoglobinei.

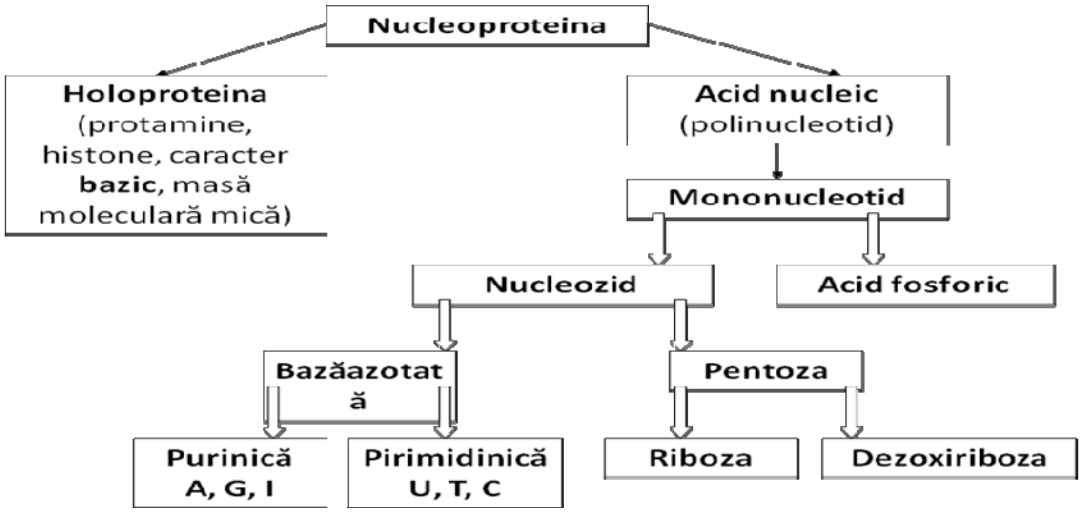
5. HEPATITA - proces inflamator al ţesutului hepatic în care distrugerile celulare cresc atât nivelul bilirubinei conjugate cât şi al celei neconjugate.

În **DIAGNOSTICAREA ICTERELOR**se analizează:

- **nivelul plasmatic al bilirubinei totale, conjugate şi al celei neconjugate;**
- **nivelul urobilinogenului si pigmentilor biliari urinari;**
- **coloraţia urinei şi a fecalelor.**

METABOLISMUL ACIZILOR NUCLEICI

STRUCTURA:



Pentozele din constituţia acizilor nucleici sunt:

- **riboza** (în ARN) şi
- **dezoxiriboza** (în ADN), ambele sub forma anomerilor β-furanozici.

Bazele pirimidinice derivă de la heterociclul pirimidina; există trei reprezentanţi principali: **uracilul, timina** şi **citozina.**

Bazele purinice derivă de la heterociclul purinic, cele mai des întâlnite în compoziţia acizilor nucleici fiind: **adenina, guanina, izoguanina**. Adenina fenomenul de **tautomerie imino - amino**, cu echilibrul net deplasat în **favoarea formei amino**.

Nucleozidele rezultă prin condensarea unei **baze azotate** (**purinice** sau **pirimidinice**) cu **pentoza** (**riboza** sau **dezoxiriboza**, subformă furanozică, anomer β).
Condensarea se face cu constituirea unei **legături N-glicozidice**, cu **eliminarea** unei molecule de **apă** între **–OH-ul glicozidic al pentozei** (**C_1**) şi **–NH**-ul din **poziţia 1** din **baza pirimidinică**, respectiv din **poziţia 9 din baza purinică**.

COMPUSII FOSFAŢII MACROERGICI: Nucleozid di, -trifosfaţi au următoarele **roluri**:

- Componente de bază ale sintezei de **ADN** şi **ARN**,
- **Donatori** universali de **energie** (sinteza glucidelor, fosfolipidelor, proteinelor)
- Intră în structura unor **coenzime**:**NAD^+**, **FAD**, **CoA-SH**,
- Se formează AMPc, GMPc în **reglarea proceselor celulare**.

METABOLISMUL NUCLEOTIDELOR PURINICE ŞI PIRIMIDINICE:

- Se desfăşoară la nivelul majorităţii **celulelor nucleate**.
- Nucleotidele de origine alimentară ce trec de peretele intestinal, **nu sunt încorporate** în acizi nucleici tisulari,
- **Nucleotidele injectate sunt încorporate**.
- Intensitatea metabolismului nucleotidelor depinde de necesităţile fiziologice:**sinteza** nucleotidelor crescând în timpul **creşterii** sau **regenerării tisulare**.
- În cazul biosintezei ambelor tipuri de nucleotide există un **precursor comun**: **fosforibozil pirofosfat** (**PRPP**), ce provine din riboza 5-fosfat, produs al căii pentozo-fosfaţilor.
- Acest **precursor macroergic** (PRPP) conţine două dintre cele trei componente ce formează o nucleotidă (**restul fosfat** şi **pentoza**).
- Acestui compus urmează să-i fie **ataşată baza azotată**: purinică sau pirimidinică, obţinută prin reacţii specifice.

I. BIOSINTEZA NUCLEOTIDELOR PURINICE:

- Fondul necesar de nucleotide se **asigură** prin:
  - **Sinteza de novo** a ribonucleotidelor şi dezoxiribonucleotidelor;
  - **Interconversiunile** nucleotidelor;
  - **Reutilizarea bazelor azotate** sau **nucleozidelor** ce rezultă din degradarea celulară a acizilor nucleici.
- **Biosinteza** nucleotidelor purinice cuprinde **3 etape**:

1. Transformarea **α-D-ribozo-5-fosfat** în **inozin monofosfat** (**IMP**)
2. Transformarea **IMP** în **nucleozide purinice monofosfat**: **AMP** şi **GMP**.
3. **Fosforilarea nucleozidelor monofosfatpurinice** cu obţinerea de nucleozide di- şi trifosfat (ADP, ATP respectiv GDP, GTP).

- Sinteza nucleotidelor purinice **necesită**:
  - Aminoacizi (**Gli**, **Asp**, **Gln**) ca donori de **C** şi **N**,
  - **CO_2**ca sursă de carbon şi unităţi monocarbon transferate prin intermediul **$FolH_4$**,
  - Vitamine:**biotina** şi **acidul folic**,
  - Energie (**ATP**),
  - Ionii:**Mg^{2+}**şi **K^+**.
- **Sinteza** cea mai **intensă**are loc în **ficat**, organ ce asigură şi necesarul ţesuturilor incapabile de biosinteză:

- **Creierul** are o activitate slabă de biosinteză şi depinde parţial de purine exogene,

-**Eritrocitele** şi leucocitele **polimorfonuclearenu** pot sintetiza purine şi depind în întregime de purine plasmatice pentru a forma nucleotide.

- **Sinteza purinelor** se realizează cu **consum mare** de **energie** (**ATP**)

- Enzimele implicate în calea metabolică au funcţii catalitice multiple, catalizând mai multe reacţii succesive.

REGLAREA SINTEZEI PURINELOR

- Prin **concentraţia** reactanţilor şi a produşilor de reacţie.
- Reglarea de substrat se realizează prin disponibilul **de precursori**: **riboză-5-fosfat**, **acid folic**, **glutamină** şi **aspartat**, **formil $FolH_4$**.
- Reglarea enzimatică se realizează la nivelul enzimei **fosforibozil-pirofosfat sintetaza** şi **fosforibozil-pirofosfat amidotransferaza** prin reglajul de **tip feed-back** realizat de produşii procesului de biosinteză: **AMP**, **ATP**, **GMP** şi **GTP**.
- Deoarece transformarea **IMP → AMP** necesită **GTP**,iar transformarea **IMP→GMP** necesită **ATP**, cele două tipuri de nucleotide**îşi reglează una alteia concentraţia**.
- **NAD^+**-ul si **FAD**-ul inhibăsinteza la nivelul PRPP-sintetazei.

II. BIOSINTEZA NUCLEOTIDELOR PIRIMIDINICE

- Procesul are loc în citoplasmă, unde acţionează enzima **carbamoil-fosfat sintetaza II**.
- Procesul de sinteză se desfăşoară **invers** comparativ cu sinteza purinelor, deoarece întâi se sintetizează **nucleul pirimidinic** şi apoi se ataşează restul fosforibozil:

1. Primul nucleotid format este **acidul orotidilic** (**OMP**), care apoi se transformă în **acid uridilic** (**UMP**).
2. Acesta este precursorul sintezei celorlalte nucleotide pirimidinice **CTP** şi respectiv **dTMP**.

- Enzimele ce participă la această cale metabolică sunt **multifuncţionale**, catalizând mai multe reacţii consecutive.

$$\mathbf{Gln + HCO_3^- + 2\ ATP \rightarrow carbamoil\text{-}fosfat + 2ADP + Pi}$$

ENZIMELE MULTIFUNCȚIONALE

- O menţiune specială trebuie făcută pentru sinteza deoxitimidilatului (**dTMP**), ce utilizează ca precursor dUMP.
- Enzima **timidilat sintetază** catalizează transferul unei grupe **metilen** şi reducerea acesteia la o grupare **metil**.
- Este o reacţie unică în care **$FolH_4$**, transportor de grupări monocarbon, este oxidat la **$FolH_2$**.
- Ulterior **$FolH_2$** este redus la **$FolH_4$** sub acţiunea enzimei **$FolH_2$ reductază**.
- **Inhibitori $FolH_2$ reductază**: methotrexate, trimethoprim,primethamine - utilizaţi ca **anticanceroase**, **antimicrobiene**.

CATABOLISMUL nucleotidelor

- Acizii nucleici sunt hidrolizaţi de **nucleaze** la nucleotide.
- Nucleotidele sunt hidrolizate de **nucleotidaze** la nucleozide.
- Nucleozidele sub acţiunea fosforilazelor se transformă în bazele azotate corespunzătoare şi riboză-1-fosfat.
- Bazele azotate **purinice** sunt catabolizate la **acid uric**, produs puţin solubil cu **puternic potenţial antioxidant**.
- Bazele azotate **pirimidinice** se catabolizează la produşi uşor solubili: **CO_2**, **NH_3** şi β-aminoacizi (**β-alanina** şi **acid β-aminoizobutiric**).

ACIDUL URIC - semnificaţie

- Produsul final al catabolismului **bazelor purinice** la om, primate, amfibieni, reptile şi păsări;
- La restul mamiferelor, enzima uricază oxidează acidul uric la alantoină;

- Aproximativ **75%** este excretat prin **urină**, iar **restul** este secretat la nivelul **tractului gastro-intestinal** unde - degradat până la**alantoină** sub acţiunea **enzimelor bacteriene** şi eliminat în fecale;
- Concentraţia **plasmatică de acid uric** este de **3-7 mg/dL** la **bărbaţi** şi **2,5-6,5 mg/dL** la **femei** şi **creşte** cu **vârsta**;
- Eliminarea **urinară 0,5 g acid uric/zi**;
- Este un compus **puţin solubil**,
- **Solubilitatea creşte** mult la trecerea sub formă de **urat**,
- Depunerile de urat la nivel renal se previn prin **alcalinizarea urinii**,
- Solubilitatea uratului de sodiu în ser este de 7mg/dL la pH fiziologic, astfel că orice mică depăşire va **precipita uraţii**;

PATOLOGIA CATABOLISMULUI PURINELOR

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

A. HIPERURICEMIILE:

1. Creşterea producţiei de urat se realizează datorită:

- creşterii activităţii enzimelor **fosforibozil pirofosfat sintetaza** şi **fosforibozilpirofosfat amidotransferaza**, sau creşterea concentraţiei substratului său, **fosforibozil pirofosfatul**.
- creşterii turnoverului sau distrucţiei celulare ⇒ creşterea ratei catabolismului acizilor nucleici ca urmare a scăderea activităţii căii de salvare a nucleotidelor, datorită **absenţei** sau **ineficienţei enzimei HGPRT** (hipoxantin-guanozin fosforibozil transferazei).
- creşterea activităţii **xantin-oxidazei**.

Circumstanţe:

- boli metabolice congenitale: sindromul Lesh-Nyhan (**deficit de HGPRT**), creşterea activităţii **fosforibozil pirofosfat sintetazei**, deficitul de **glucozo-6-fosfat fosfatazei** (boala Van Gierke) creşterea activităţii **xantin-oxidaze**i.
- creşterea **ingestiei** de **purine**;
- accelerarea **catabolismului acizilor nucleici**: boli maligne, **medicamente citotoxice**, psoriazis, boli mieloproliferative, boli limfoproliferative (leucemii, limfoame), carcinomatoză, degradarea ATP-ului (**hipoxie** sau **consum de alcool**).
- Valori ce duc la **depăşirea limitei** de **solubilitate** au ca urmare **depunerea cristalelor de urat de sodiu** la nivelul **articulaţiilor extremităţilor** şi în **ţesutul interstiţial renal** sub formă de **tofi gutoşi**, fenomen însoţit de dureri acute.
- Cristalele pot fi vizualizate în lichidul sinovial.

2. Scăderea eliminării uratului:

- **Scade rata filtrării glomerulare** indiferent de cauză ⇒**retenţie de urat**.
- Secreţia tubulară distală:acidul lactic, acidul 3-hidroxibutiric şi unele medicamente (ca de exemplu diureticele tiazidice) se află în **competiţie** cu uratul;
- Orice situaţie care produce **acidoză** este asociată cu **hiperuricemia**.
- Majoritatea medicamentelor cu efect **uricozuric⇒scăderea reabsorbţiei tubulare** de urat.

Circumstanţe:

- hiperuricemia familială juvenilă;
- boli renale de diverse etiologii;
- **medicamente** sau alte substanţe: diuretice tiazidice, salicilaţi (doze mici), plumbul, acizii organici (acidul lactic, cetoacizii).

B. GUTA

- Principala afecţiune în care este implicată **hiperuricemia**.
- Reprezintă de fapt un grup de boli metabolice în cadrul cărora simptomele şi semnele de boală sunt rezultatul **depunerii tisulare** a unor **depozite** formate din **cristale de urat de sodiu monohidrat**.
- Se caracterizează prin **atacuri recurente de artrită monoarticulară**, fiind mai frecvent întâlnită la **bărbaţi**.
- Simptomele acute: datorate **microtraumatismelor**+ modificărilor metabolice locale determinate de **acumularea** acestor **cristale**.
- Cristalele -**fagocitate** de către **leucocite** şi **macrofage** şi produc **leziuni membranare** leucocitare.
- Eliberarea **lizozimului** + altor **mediatori** ai răspunsului **inflamator acut** (citokine, prostaglandine, radicali liberi) determină manifestări locale şi sistemice de gută.
- Aceste **depozite de urat** în **ţesuturile moi** poartă numele de - **TOFI GUTOŞI**-.
- Poate fi cauzată de o **deteriorare** a **excreţiei renale** şi o **eliminare deficitară** a uratului.
- Bolnavii dezvoltă adesea **calculi renali** formaţi din acid uric şi uraţi dar formarea acestora este **favorizată** de deshidratare şi de scăderea pH-ului urinar.

Diagnosticul de laborator al gutei se realizează prin:

- **Determinarea concentraţiei plasmatice a acidului uric - valori hiperuricemie**. Un număr mic de pacienţi prezintă totuşi valori normale ale acidului uric seric.
- **Examenul lichidului sinovial** şi examinarea microscopicăa acestuia.

Măsuri terapeutice în cazul gutei:

- **evitarea** consumului de alimente care cresc acidul uric plasmatic: **dietă hiper-proteică**, **alcool**.
- scăderea în greutate;
- administrarea de **inhibitori ai sintezei de urat**:

- **allopurinolul**-analog structural al hipoxantinei, **inhibă** competitiv activitatea **xantin oxidazei**. Catabolismul purinic este **blocat** la nivelul **xantinei**, care fiind mai solubilă decât acidul uric se elimină urinar mult mai uşor.

Alte măsuri terapeutice:

- **alcalinizarea urinii** pentru a reduce riscul formării calculilor;
- administrarea de **aniinflamatoare nesteroidiene** (**indometacin**) în faza acută, fază în care este contraindicată administrarea allopurinolului.

C. SINDROMUL LESH - NYHAM

- Boală congenitală gravă: defect genetic al **hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferazei** (HGPRP) ce reduce parţial sau total activitatea enzimei.
- Blochează total **reacţiile de salvare** ale nucleotidelor,
- Este **amplificată sinteza de novo** a nucleotidelor, ce vor fi catabolizate la acid uric.
- Boala se asociază cu o **creştere a producţiei de purine, hiperuricemie, litiază** cu **acid uric, gută** şi **tulburări neurologice**.
- Aceşti pacienţi prezintă **retard mental sever** cu tulburări de comportament caracterizate în special prin **automutilare**.
- Prognosticul pe termen lung al acestor pacienţi este nefavorabil.
- Totuşi, se poate încerca administrarea de allopurinol care să prevină guta şi formarea calculilor urinari, tratament ce nu are nici un efect asupra tulburărilor neurologice.

D. HIPOURICEMIILE:

- Sunt determinate fie de o **scădere a producţiei**, fie de o **creştere** a **excreţiei**de **acid uric**.

- Scăderea producţiei:**defecte** ale **enzimelor** implicate în catabolismul bazelor purinice: **xantin oxidaza**, **purin nucleozid fosforilaza** (asociată şi cu imunodeficienţă), sau**boli hepatice severe**.
- În cazul unui defect al **xantin oxidazei**, generat de o mutaţie genetică, sau de o afectare gravă a ficatului, boala se manifestă prin **xantinurie** şi **litiază** cu **xantină**.
- Creşterea excreţiei:**defect- transportul tubular** (sindromul Fanconi, boala Wilson), sau medicamente: **antiinflamatoare nesteroidiene** (**fenilbutazona**),medicamente **uricozurice**(colchicina, probenecid, sulfinpyrazona, biflunisal, benzbromarona, etc).

E. SINDROMUL IMUNODEFICITAR SEVER:

- Se manifestă prin **reducerea** şi **disfuncţionalitatea limfocitelor T** şi **B =** reduce aproape total funcţionalitatea **sistemului imunitar**.
- Este o boală congenitală, astfel că nn vulnerabil - orice agent patogen.
- Boala se datorează defectului enzimei **adenozin-dezaminază** sau **purin nucleozid-fosforilază**.
- În ambele cazuri: **acumulează dGTP** şi **dATP**, care **inhibă ribonucleotid reductaza, blocând sinteza** de **nucleotide** pentru **sinteza ADN**.

PATOLOGIA METABOLISMULUI NUCLEOTIDELOR PIRIMIDINICE

ACIDURIA OROTICĂ:

- Defecte congenitale ale enzimelor **orotat fosforiboziltransferaza** sau **orotidilat decarboxilaza**, fapt ce blochează sinteza de nucleotide pirimidinice la nivelul **acidului orotic**, care se acumulează în sânge şi se elimină urinar.
- Boala - periculoasă prin **deficitul** de **nucleotide pirimidinice** creat.
- Pacienţii depind de aportul extern şi sunt trataţi cu doze mari de **uridină**, administrată pe cale orală.

Substanţe chemoterapeutice ce INTERFERĂ cu metabolismul nucleotidelor

- se folosesc inhibitori ai enzimelor importante, implicate în metabolismul nucleotidelor, care după structura sau rolul funcţional se împart în: **antimetaboliţi**, **antifolaţi**, **antagonişti** ai **glutaminei**, **virustatice**:

A. Antimetaboliţii:

- Sunt substanţe cu structură analogă cu a purinelor sau pirimidinelor, astfel că inhibă prin inhibiţie competitivă enzimele implicate în metabolismul normal al nucleotidelor.
- **6-Mercaptopurina**, **5-Fluorouracilul**, **Citozin-arabinozid** (Citarabina: are arabinoză în locul ribozei), **6-Tioguanina** fie inhibă sinteza nucleotidului specific, fie sunt încorporate ca **false nucleotide** în ADN sau ARN, blocând activitatea acestora.
- Din acest motiv sunt utilizate ca **CITOSTATICE** în tratamentul cancerului.
- **Allopurinolul** (un analog structural al hipoxantinei) este inhibitor competitiv al enzimei xantin-oxidaza, blocând transformarea hipoxantinei şi a xantinei în acid uric, fenomen asociat cu xantinurie.
- În acelaşi timp, allopurinolul este substrat alternativ pentru **orotat fosforibozil transferază**, blocând transformarea acidului orotic în uracil şi producând acidurie orotică. Este folosit în tratarea **gutei** şi a unor **tipuri** de **cancere**.

B. Antifolaţii:

- Sunt agenţi chemoterapeutici, cu structură **analogă acidului folic**, ce blochează **regenerarea $FolH_4$**din **$FolH_2$** sau acid folic, **inhibând competitiv enzima $FolH_2$ reductaza**.
- Acest efect **opreşte sinteza de novo** a nucleotidelor, blocând diviziunea celulară.

- Cel mai cunoscut agent este **metotrexatul**, utilizat curent ca agent antitumoral în **tratamentul cancerului**.
- Deoarece metotrexatul este **toxic** şi pentru celulele normale, în tratamentul leucemiei cu metotrexat se asociază cu administrarea de **N_5-formil-$FolH_4$(Leucovarină)**.

C. Antagonişti ai glutaminei:

- **Glutamina** este un element esenţial în sinteza nucleotidelor:
  - este sursa pentru atomii de **azot** (**N_3** şi **N_9**) din nucleul **purinic**.
  - intervine în transformarea IMP $\Rightarrow$ GMP
  - intervine în transformarea UTP $\Rightarrow$ CTP
  - participă la sinteza de carbamoil-fosfat.

$\Rightarrow$ analogii structurali ai glutaminei ca **6-Diazo-5 oxo-L-norleucină** sau **Azaserina** pot bloca aceste reacţii esenţiale în sinteza nucleotidelor. **Blocheză glutamin-aminotransferaza**.Compuşii au un efect citotoxic foarte puternic.

D. Agenţi antivirali:analogi structurali ai purinelor sau pirimidinelor, în care:

- sunt substituiţi atomi de carbon cu halogeni (**iodoxuridină**, **trifluoruridină**),
- componenta glucidică este modificată (**vidarabina** este o adeninarabinoză, **aciclovirul** este aciclovirguanozină, **azidotimidina** este 3'-azido-3'-deoxitimidină).
- **Aciclovirul** este un agent antiviral pentru **herpesvirus (HSV)**, iar **azidotimidina - AZT** pentru virusul imunodeficienţei umane **(HIV).**
- Ambele substanţe inhibă competitiv kinaze virale, transformându-se în nucleotide aberante, blocând activitatea ADN polimerazelor virale.

HORMONII

GENERALITĂŢI: Hormonii sunt:

- molecule semnal cu rol reglator
- la pluricelulare, alături de sistemul nervos determină nivelul activităţii celulare.
- Acţiunea este realizată mijlocit, prin influenţarea reglării proprii, elementare, a procesului metabolic.
- Acţiunea se încadrează într-un principiu general de reglare, cel al **"retroreglării" (feed-back),** "efectul este cauza unui proces de sens opus".
- Reglajul hormonal acţionează asupra şi prin intermediul mecanismelor proprii de reglare a proceselor metabolice:
  - ca o reglare biochimică de bază **(permeabilitatea membranelor, concentraţia de reactant** etc.),
  - în legătură cu mecanismul enzimatic al acestor procese: variaţia activităţii enzimatice, concentraţiei de enzimă.
- Hormonii suntprodusi în organism:
  - în structuri specializate, numite glande endocrine,
  - în structuri mai puţin specializate cum sunt hormonii tisulari.

Clasificarea hormonilor după solubilitatea lor în apă
(şi consecutiv după mecanismul lor de acţiune)

HORMONI HIDROSOLUBILI	HORMONI HIDROFOBI
Hormonul paratiroidian (PTH) Calcitonina Hormonul de creştere (GH) Hormonul foliculostimulator (FSH) Hormonul luteinizant (LTH) Prolactina ACTH TSH Vasopresina Insulina Glucagonul Secretina Gastrina Angiotensina II Catecolaminele	Cortizolul Progesteronul Estradiolul Testosteronul Tiroxina, triiodtironina Calcitriolul (1,25-dihidroxicolecalciferolul)

INSULINA

- **Biosinteza**

Insulina este sintetizată sub forma unor precursori inactivi, prepro şi proinsulina, care în urma unor modificări posttranslaţionale, de scindare a unor fragmente polipeptidice de mascare se transformă în insulina.

- **Deosebim ţesuturi:**
  - dependente de insulină (muşchiul scheletic, miocardul, ţesutul adipos, conjunctiv);
  - independente de insulină (ţesutul nervos, hepatic, eritrocitele, medulara renală, intestinul).

Efectele fiziologice ale Insulinei:

- **Efectul hipoglicemiant** se realizează datorită:
  - creşterii permeabilităţii celulare a ţesuturilor insulino-dependente pentru glucoză(muşchiul scheletic, miocardul, ţesutul adipos, conjunctiv);
  - **stimulării utilizării celulare a glucozei** în scop energetic, iar după satisfacerea nevoilor energetice în scop de depozitare=glicogen şi trigliceride=30-40%.
- Efecte asupra **metabolismului lipidic**:**stimularea lipidogenezei** prin creşterea sintezei de acizi graşi şi trigliceride şi inhibarea lipolizei.
- **Stimularea sintezei proteice**:
  - **stimulează sinteza:** gluco**kinazei**, 6-P-fructo-1-kinaza, glicerol-3P-DH, piruvatkinaza, acetil-CoA-carboxilaza, acid gras-sintetaza, HMG- CoA-reductaza, amilaza, albumina, cazeina;
  - **inhibă sinteza** P-enolpiruvat-carboxikinaza (PEPCK);
- Efecte de **stimulare a creşterii şi multiplicării celulare**: acestea au fost evidenţiate experimental în culturi celulare.

INSULINA – EFECTE METABOLICE:
STIMULEAZA:

- Patrunderea glucozei in celulele tesutului muscular si adipos;
- Sinteza glicogenului in ficat, muschi;

- Sinteza proteinelor;
- Transportul in celula a aminoacizilor;
- Lipogeneza in tesutul adipos.

INHIBA:

- Glucogenoliza;
- Gluconeogeneza;
- Catabolismul proteinelor;
- Lipoliza in tesutul adipos.

HORMONII TIROIDIENI

- **T3** şi **T4** reglează prin **feed-back negativ** funcţia hipotalamusului şi hipofizei
- D – deiodinaze
- SRIH – somatostatina cu efect inhibitor

T4 versus T3

Activitate biologică	T_4	T_3
Pătrundere celulară	Lentă	Rapidă
Activitate relativă	100	500 – 1000
Durata acţiunii	Lungă	Scurtă
Eliminare	Conjugare cu eliminare biliară	Eliminare biliară fără conjugare
Timp de înjumătăţire	5 – 7 zile	1,5 zile

HORMONII TIROIDIENI - ACŢIUNEA BIOLOGICĂ:

Cei doi hormoni tiroidieni în condiţii fiziologice normale au efecte similare:

Efecte anabolice:

- stimularea **selectivă a sintezei proteice**;
- **stimulează sinteza hormonului de creştere GH** la nivel hipofizar, absenţa T3 favorizează apariţia **nanismului tiroidian;**
- stimulează **sinteza receptorilor catecolaminici** (în special cei β-adrenergici).

Efecte catabolice:

- **Hiperglicemie;**
- **mobilizarea acizilor graşi din trigliceride**
- **mobilizarea colesterolului** care este utilizat imediat în **sinteza acizilor biliari**
- **creşterea consumului de O_2** şi deci a metabolismului bazal prin stimularea α-glicerolfosfat dehidrogenazei mitocondriale, a activităţii ATP-azei K^+ dependente, consumatoare de ATP

INVESTIGAŢIILE hormonale ale tiroidei:

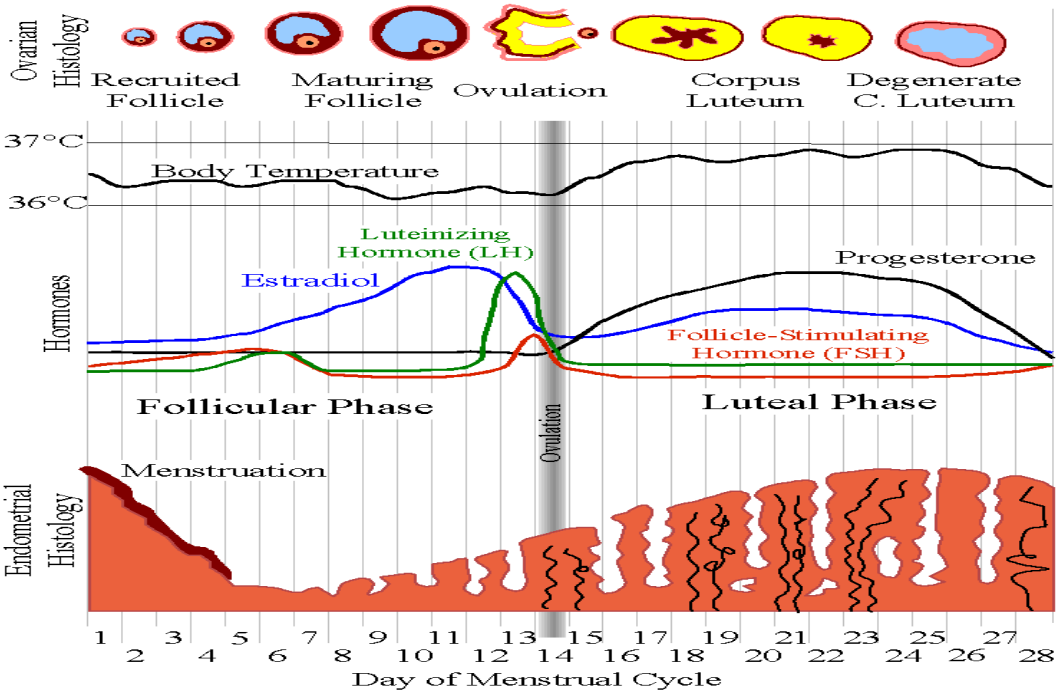
Intervale de referinţă pentru principalii parametri ai funcţiei tiroidiene:

- T_3 = 1,2 – 2,7 nmoli/l (0,8 – 1,8 μg/dl);
- T_4 = 58 – 160 nmoli/l (4,5 – 12,6 μg/dl);
- **FT_3**= 3,5 – 7,7 pmoli/l **(2,3 – 5,0 ng/dl);**
- **FT_4**= 10,3 – 25,8 pmoli/ l **(0,8 – 2 ng /dl);**
- **TSH = 0,4 – 7,0 mU/l;**
- TBG = 168 – 324 nmoli/l;
- T_4 / TBG = 3,2 – 5,6;
- Tiroglobulina = 3 – 40 μg/l.

PATOLOGIA TIROIDIANA:

MARKERI	HIPER - TIR	hipo - TIR
TSH	SCAZUTE ↓↓↓	CRESCUTE ↑↑↑
fT4 + fT3	CRESCUTE ↑↑↑	SCAZUTE ↓↓↓
BOALA	Graves - Basedow	Tiroidita Hashimoto
Manifestari	Pluri sistemice: - agitatie, - insomnie - ↓ Kg -tahicardie,	-letargie,depresie, -intoleranţă la frig, -↑ Kg - căderea părului, piele uscată şi îngroşată, - bradicardie
AutoIMUN	Ac. rTSH +++	Ac.TPO ++
Complicati	Tulb. de ritm CV	MIXEDEM „Cretinism”

HORMONII SEXUALI



(Average values. Durations and values may differ between different females or different cycles.)

LUCRARI PRACTICE
1. SPECIMENE BIOLOGICE. PREGĂTIREA MATERIALULUI BIOLOGIC ÎN VEDEREA ANALIZELOR DE LABORATOR. CENTRIFUGAREA ÎN LABORATORUL CLINIC

Sângele este constituit din **plasmă** şi **elemente figurate**. El **realizează legătura** între **toate celulele organismului,** astfel că **orice modificare** a **compoziţiei** salesemnalează un **dezechilibru** la nivel tisular.

Plasma:

- este o soluţie apoasă cu **capacitate puternică** de **soluţie tampon** şi **izoosmotică** cu mediul intracelular;
- reprezintă 55-60% din volumul sanguin;
- se obţine prin centrifugarea unui eşantion de **sânge recoltat pe un anticoagulant**;
- în urma procesului de centrifugare se separă 2 faze:
  - una superioară care este un lichid uşor opac, uşor gălbui, alcătuit din: apă, substanţe anorganice (ioni de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfat, clorură, zinc, fier, bicarbonat, etc.), substanţe organice azotate (proteine, enzime, uree, acid uric, creatinină, bilirubină, hemoglobină, etc.) şi substanţe organice neazotate (glucoză, colesterol, trigliceride, acizi graşi liberi, fosfolipide, etc.), numit **PLASMĂ** (care **conţine fibrinogen**),
  - şi un sediment format din elementele figurate ale sângelui.

Serul:

- este o probă biologică obţinută din **sângele recoltat fără anticoagulant** şi lăsat să staţioneze la temperatura camerei;
- în urma acestui proces sângele va coagula, putându-se separa 2 faze:
  - o fază superioară lichidă, transparentă, alb-gălbuie, numită **SER** (care **nu conţine fibrinogen**),
  - şi un sediment numit **coagul**.

Elementele figurate ale sângelui:

- reprezintă 40-45% din volumul sanguin;
- sunt reprezentate de hematii, leucocite şi trombocite.

SERUL = PLASMA – FIBRINOGEN

Dispozitive (vacuteinere) utilizate în recoltarea sângelui:

Nr. crt.	Tipul de dop/culoare	Caracteristici	Utilizare
1.	**ROŞU GALBEN**	- **FĂRĂ** substanţă anticoagulantă ± gel accelerator de fibrină, **-SE CENTRIFUGHEAZĂ:** 10 min / 2000 rpm sau 5 min / 2500 rpm	**Ser - BIOCHIMIE** (uree, creatinina, acid uric, bilirubina, glucoza, colesterol, trigliceride, enzime, etc). **Ser - IMUNOLOGIE** (markeri imunologici, tumorali,hormoni)
2.	**ALBASTRU**	- cu substanţă anticoagulantă* Citrat de Na 3.2%, **-** SE CENTRIFUGHEAZĂ ***ÎNCET:*** 15 min / 1500 rpm	**Plasma bogată în trombocite - FACTORI AI COAGULARII** (FBG, TQ, INR, APTT, PT)
3.	**VERDE**	- cu substanţă anticoagulantă* Heparinat de litiu (75mUI/ml),	**Plasma - BIOCHIMIE URGENŢĂ** (toţi metaboliţii, electroliţii şi toate

		- SE CENTRIFUGHEAZĂ: 10 min / 2000 rpm sau 5 min / 2500 rpm	enzimele *cu excepţia* amoniacului sânguin şi a fosfatazei acide)
4.	**MOV**	- cu substanţă anticoagulantă* EDTA-K/Na, **- NU** SE CENTRIFUGHEAZĂ	**Sânge - HEMATOLOGIE:** (Hb, formula hemoleucocitară) şi **BIOCHIMIE**: HbA1c- glicozilată
5.	**NEGRU**	- cu substanţă anticoagulantă* Citrat de Na 3.2%, **- NU** SE CENTRIFUGHEAZĂ	**Sânge - VSH**
6.	**GRI**	- cu substanţă anticoagulantă*Florura Na 1%, **- SE CENTRIFUGHEAZĂ:** 10 min / 2000 rpm sau 5 min / 2500rpm	**Plasma - BIOCHIMIE** (det. ***Glicemiei*** *în* ± DZ)

***În vacutainere pentru recoltarea probelor de sânge care conţin Anticoagulant Raportul Anticoagulant/Sânge Recoltat În Vacuteiner Este = 1/9!**

ORDINEA RECOLTARILOR:

1. VSH
2. **COAGULARE**
3. **HLG**
4. BCH
5. Etc,

2. SOLUŢIILE PERFUZABILE

Infuziile intravenoase = procedeul medical prin care se introduc în corp, pe cale venoasă, volume mai mari de lichide cu scopul de a corecta pierderile lichidiene, de a administra diferite medicamente, soluţii sau nutrienţi.

Soluţiile perfuzabile administrate pacienţilor pot fi:

- **izotonice;**
- **hipotonice;**
- **hipertonice.**

- **Soluţiile izotonice** au aceeaşi concentraţie ca şi serul sanguin. Ele sunt utilizate pentru **rehidratarea pacienţilor sau pentru a înlocui pierderile de lichide extracelulare la pacienţii care au suferit hemoragii.** Cele mai utilizate soluţii izotonice sunt **serul fiziologic şi soluţia Ringer lactat.**
- **Soluţiile hipotonice** au o osmolaritate mai mică decât cea a serului sanguin. Atunci când sunt administrate, acestea cauzează intrarea apei în celule şi în spaţiul interstiţial, unde osmolaritatea este mai ridicată. Celulele devin hidratate, iar volumul circulant de lichide scade**. Soluţiile hipotone sunt utilizate atunci când pacientul este deshidratat în urma tratamentului cu diuretice**. Acestea nu sunt administrate pacienţilor cu edem cerebral sau presiune intracraniană crescută, arsuri sau nivel scăzut al proteinelor serice (datorită malnutriţiei sau afecţiunilor hepatice). Cea mai utilizată soluţie hipotonică este **soluţia de clorură de sodiu 0,45%.**
- **Soluţiile hipertonice** au o osmolaritate mai mare decât cea a serului sanguin. Atunci când sunt administrate, acestea cauzează iniţial o creştere a osmolarităţii serului, ceea ce are ca efect pierderea lichidelor din interiorul celulelor. Astfel creşte volumul extracelular şi celulele se micşorează. **Soluţiile hipertone reduc riscul de apariţie a edemelor şi stabilizează tensiunea arterială.** Sunt administrate în cazul deshidratărilor cauzate de

diaree şi greţuri. Pacienţii care primesc soluţii hipertone trebuie monitorizaţi pentru a nu apărea supraîncărcarea circulatorie. Acest tip de soluţii perfuzabile nu se administrează pacienţilor cu insuficienţă renală sau cardiacă. Exemple: **soluţie de dextroză 10% în apă, soluţia de dextroză 5% şi NaCl 0,9%.**

3. GLICEMIA

Valori normale: Ser, plasmă: 75 - 115 mg/100 ml
LCR: 50 - 70 mg/100 ml
Surse de eroare

- Metoda este interferată de concentraţii ale **hemoglobinei de peste 4 g/l, bilirubină 200 mg/l, creatină (100 mg/l), galactoză 1 g/l şi EDTA 2 g/l.**
- Rezultate mai mici se obţin şi în cazul unor **concentraţii crescute de peste 5 mg/dL de vitamina C**, care consumă de asemenea apa oxigenată.
- Astfel de concentraţii apar numai după injectarea intravenoasă a vitaminei C (după administrarea orală a acestea nu s-au observat asemenea erori).

Semnificaţie clinică:

- **Hiperglicemiile:** diabet zaharat, sindrom Cushing (exces de glucocorticoizi), acromegalie (exces de hormon de creştere), feocromocitom (exces de catecolamine), hipertiroidism sever, stress, stări de şoc, pancreatite, carcinom pancreatic, pancreatectomie.
- **Hipoglicemiile:** supradozaj de insulină, ingestia unor mari cantităţi de alcool, rezecţie gastrică, tumori pancreatice insulino-secretoare (insulinoame).

Determinarea glucozei în urină:

- În urina normală se găsesc cantităţi foarte mici de glucoză, eliminarea urinară nedepăşind **350-450 mg/24 de ore**.
- **Glicozuriile** în general apar numai în cazuri de hiperglicemii cu valori ce depăşesc pragul de eliminare renală a glucozei (concentraţia glucozei din sânge depăşeşte **170-180 mg/100 ml**).
- Trebuie menţionat că *glicozuria nu este întotdeauna anormală*, ea putând surveni:
- după ingerarea unei cantităţi mari de glucoză;
- după un stress emoţional.

Valori Normale Glucoza Urină

- **Glicozurie : 350 - 500 mg/urina 24 ore** (Volumul urină/24 ore = 1200 - 1400 mL)

< 100 mg/100 ml urină spontană (mai ales în **URGENŢE!!!**)

SEMNIFICAŢIE CLINICĂ
CREŞTERI:

- **Glicozurie hiperglicemică**: diabet zaharat, sindrom Cushing, acromegalie, administrare de hormoni, afecţiuni hepatice (ciroze hepatice) şi pancreatice (pancreatite acute), afectiuni SNC (accidente vasculare cerebrale).
- **Glicozurie de cauza renală**: sindrom Fanconi, tubulopatii toxice, glomerulonefrita acută, sindrom nefrotic.
- **Glicozurie idiopatică**.

Limite şi interferenţe: Medicamente care produc:

- **Creşteri:** acid nalidixic, carbamazepin, corticosteroizi, tiroxina, diuretice (acetazolamida, clortalidon, acid etacrinic, furosemid), intoxicatie cu plumb la copii, aspirina, captopril, cefaclor,cefalosporine,furazolidon, indometacin, nitrofurantoin, norfloxacin, tetraciclina, teofilina.

- **Scăderi:** acid ascorbic, ampicilina, aspirina, diazepam, digoxin, furosemid, levodopa, tetraciclina, fenobarbital, insulina.

TESTUL DE TOLERANŢĂ LA GLUCOZĂ – TTG

- Se execută în cazul în care **glicemia** este situată în intervalul **110-126 mg/100 ml** (suspiciune de scădere a toleranţei la glucoză) şi **asociată** cu **obezitate**, încărcare **genetică** sau alţi **factori de risc pentru diabet**.

Pregătirea pacientului:

- Reacţia celulelor pancreatice producătoare de insulină la administrarea orală de glucoză **depinde de concentraţia în glucide a alimentaţiei pacientului** din zilele precedente efectuării testului.
- Pentru ca rezultatul obţinut să fie reproductibil, i se administrează pacientului timp de **3 zile înaintea efectuării testului o dietă cu minimum 250g glucide pe zi.** Nerespectarea acestei diete duce la apariţia unor rezultate fals crescute.
- **Se întrerupe fumatul** precum şi administrarea tuturor medicamentelor ce pot influenţa toleranţa la glucoză, în special **glucocorticoizii, diureticele, antihipertensivele, biguanidele, β-blocantele**, etc.

DESFĂŞURAREA TESTULUI:

- Se determină ***prezenţa corpilor cetonici din urină*.** Prezenţa acestora denotă lipsa de încărcare glucidică corectă ce precede testul astfel că testul de toleranţă la glucoză nu va mai fi efectuat.
- Se determină o eventuală prezenţă a ***glucozei în urină*.** Rezultatul pozitiv presupune hiperglicemie (cu excepţia unor glicozurii renale) care de asemenea anulează necesitatea efectuării testului.
- Se determină **glicemia *à jeun*. O valoare crescută a acesteia (>*126 mg/100 ml*) determină de asemenea renunţarea la efectuarea testului**. Dacă toate cele trei determinări arătate mai sus sunt normale se începe testul de toleranţă orală la glucoză.
- Pacientul primeşte **1 g/kgc glucoză dizolvată în 400 ml** apă.
- Administrarea se face într-o perioadă de maxim **5-10 minute** (această soluţie este **puternic hipertonă**, ceea ce poate produce greaţă şi vomă, se poate administra un amestec de glucoză şi maltoză).
- Datorită faptului că golirea stomacului se face mai lent în clinostatism, este preferabilă efectuarea testului **în poziţie şezândă.**
- Se măsoară glicemia la ***60* şi la *120* de *minute***de la administrarea glucozei.
- La sfârşitul testului se recomandă determinarea **glicozuriei.**

INTERPRETAREA TESTULUI DE TOLERANŢĂ ORALĂ LA GLUCOZĂ

PATOLOGIE	**Timpul 0 (*à jeun*)**	**60 de min de la adm**	**120 de min de la adm**
Curba glicemică normală	115-126 mg/dl	<160 mg/dl (sub PR)	75-115 mg/dl (revine VN)
Scăderea toleranţei la glucoză	115-126 mg/dl	160-180 mg/dl (peste PR)	120-140 mg/dl (NU revine VN)
Diabet zaharat	115-126 mg/dl	>250 mg/dl	>200 mg/dl

CONTRAINDICAŢII:

- În cazul determinării **glicemiei la 240 de minute** de la administrarea glucozei**, o hipoglicemie** poate să denote o stare de **hiperinsulinism.**

Contraindicaţii:

- **Diabet zaharat manifest;**
- **Cure de slăbire radicale**;
- Afecţiuni gastrointestinale ce pot interveni în mecanismul de absorbţie a glucozei(**ulcer gastic, rezectii gastrice, cancer**);
- **Boli febrile;**
- **Afecţiuni hepatice (hepatite, ciroze).**

HEMOGLOBINA GLICOZILATA (HbA_{1c})

- **HbA_{1c} rezultă printr-o reacţie de glicozilare lentă, neenzimatică între glucoza care pătrunde cu uşurinţă în eritrocit şi aminoacidul valină de la capătul N-terminal al lanţurilor β ale hemoglobinei.**
- Nivelul HbA_{1c} din sânge se corelează atât cu **timpul de injumătăţire al hemoglobinei**, cât şi cu **nivelul mediu al glucozei sangvine** pe perioada duratei de viaţă a hemoglobinei.
- Astfel, creşterea HbA_{1c} este proporţională cu nivelul mediu al glucozei sangvine (**glicemia medie**) în cursul ultimelor **2-3 luni** anterioare testării (corespunzătoare **duratei medii de viaţă a eritrocitelor**).

eAG = estimated average glucose = **glicemia medie estimată**

eAG (mg/dL) = 28.7 x HbA_{1c} – 46,7

HbA1c	**eAG**	
%	mg/dL	mmol/L
6	**126**	7
6,5	140	7,8
7	154	8,6
7,5	**169**	9,4
8	183	10,1
8,5	197	10,9
9	212	11,8
9,5	226	12,6
10	240	13,4
11	269	14,9
12	298	16,5

Frecvenţa testării HbA1c:

- la **3-4 luni**, pentru pacienţii cu **diabet zaharat tip I** sub tratament **convenţional**;
- la **1-2 luni**, pentru pacienţii cu diabet zaharat tip I sub **tratament intensiv**;
- la **6 luni**, pentru pacienţii cu diabet **zaharat de tip II** cu un control glicemic stabil;
- la fiecare **1-2 luni pentru gravidele cu diabet zaharat**;
- la fiecare **1-2 luni** pentru pacientele cu **diabet gestaţional**.

Avantajeletestării HbA1c:

- În stabilirea acestei decizii au fost luate in considerare pe care le prezintă determinarea HbA1c fata de glicemie:
- **Nu sunt necesare condiţiile "a jeun";**
- Stabilitate preanalitică mai mare;
- Variaţie biologică individuală ↓ in comparaţie cu glicemia;
- Variaţii ↓ în condiţii de stres si afecţiuni intercurente.

Dezvantajeletestării HbA1c:

- **Cost mai ridicat/analiză**;
- Lipsa de disponibilitate a testului în unele laboratoare;
- Lipsa de corelaţie a HbA1c cu glicemia medie la unele persoane (cu **obezitate, hipotiroidism, anemie hemolitica, neoplasme**, etc);
- HbA1c nu este relevantă la pacienţii cu **turn-over eritrocitar anormal** (**anemii hemolitice, anemii feriprive**); în aceste situaţii diagnosticul diabetului trebuie sa se bazeze exclusiv pe valorile glicemiei.

Interpretarea rezultatelortestării HbA1c:

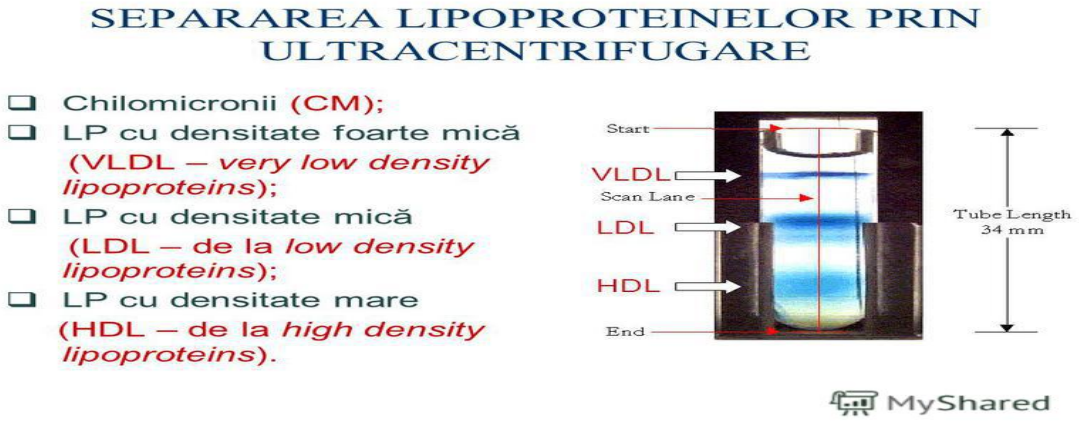
VALORI NORMALE

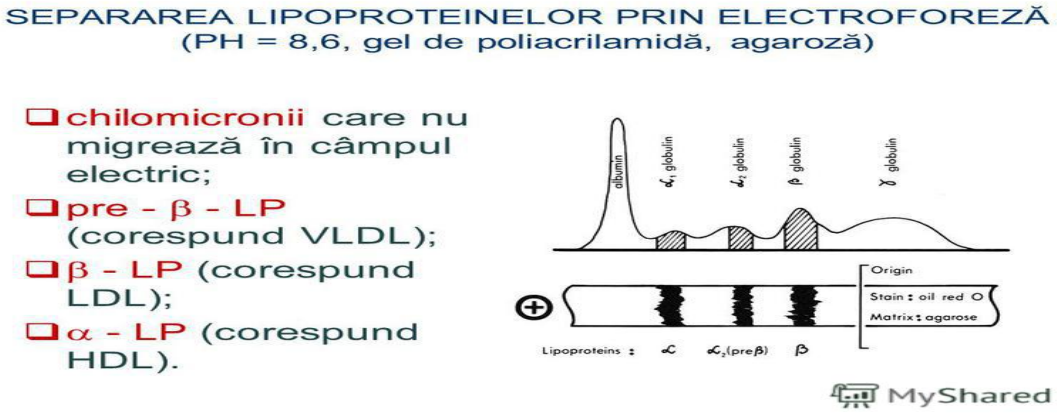
- **Nediabetici: 4-6%** din valoarea hemoglobinei totale;
- **DZ controlat: 6,5-7%** din valoarea hemoglobinei totale.

SEMNIFICATIE CLINCA:

- **creşterea HbA1c** indică prezenţa unei **hiperglicemii** în **ultimele 2-3 luni**;
- valorile sunt **crescute** la persoanele cu**DZcontrolat deficitar sau nou diagnosticat**;
- **DZ**este controlat adecvat când se obţin valori **HbA1c< 7%**;
- **scăderea HbA1c are loc treptat**, pe durata mai multor luni, **pe măsură ce hematiile cu hemoglobină glicozilată normală le înlocuiesc pe cele cu niveluri crescute**.

4. LIPOPROTEINELE





VALORI DE REFERINTA (VALORI NORMALE):

- **Colesterol seric total (CT) : 150 - 200 mg/dL**
- **HDL-colesterol (HDL-c):35-55 mg/dL la barbati si45-65 mg/dL la femei**
- **LDL-colesterol (LDL-c): 80-110 mg/dL**
- **Trigliceride serice (TG):60-165 mg/dL la barbati si 40-140 mg/dL la femei.**
- **VLDL-colesterol (VLDL-c): TG/5 5-20mg/dL.**
- **AGL 4,5-18 mg/dL**

I. Dislipidemiile primare

Tip	Denumirea	Exces de:	**TG**	**Colesterol**
I	Hiperchilomicronemie	Ch	+ + +	+ / **normal**
IIa	Hipercolesterolemie izolată	**LDL (βLp)**	**normal**	+ + +
IIb	Hipercolesterolemie cu hipertrigliceridemie	**LDL + VLDL**	+ +	+ +
III	Boala "benzii beta largi"	IDL	+ + +	+ + +
IV	Hiper-prebeta-lipoproteinemie	**VLDL** (preβLp)	+ + +	+
V	Forma mixtă ereditară	**Ch+ VLDL+ LDL**	+ + +	+ + +

II. Dislipidemiile secundare

Colesterol crescut	Trigliceride crescute
Dieta	Obezitate
Hipotiroidism	Hepatite acute severe
Boli hepatice colestatice	DZ, pancreatita
Sdr. Nefrotic	Alcoolism
Sarcina	Sdr nefrotic
Corticoterapia	IR
Diureticele tiazidice	Sarcina
	Estrogenii, corticosteroizii, diureticele tiazidice, beta blocantele

5. EXAMENUL SUMAR DE URINA

Examenul biochimic se efectuează în prezent cu ajutorul **stripurilor urinare** (numite şi **bandelete reactive).**

PARAMETRII	Rezultat	Val. Referinta
Uroblinogen		normal-sub1/mg/dL
Glucoza		negativ-sub100/mg/dL
Bilirubina		negativ
Corpi cetonici		negativ-sub5/mg/dL
Densitate		1015-1025
pH		4-5.5
Proteine		negativ-sub20/mg/dL
Nitriti		negativ
Celule epiteliale		negativ
Mucus		-
Hematii		1-2/camp
Leucocite		1-4/camp
Flora microbiana		absenta
Cilindri		absenti
Saruri amorfe		absente
Cristale		absente

- Un **buletin de analiză care dă relaţii normale privind examenul sumar de urină** se prezintă astfel:

Densitate..... 1,015 g/ml
pH..... 5
Nitriţi..... absent
Proteine..... absent
Glucoza..... absent
Corpi cetonici..... absent
Urobilinogen..... normal
Bilirubină..... absent

Sediment: 1-2 hematii/câmp, 1-2 leucocite/câmp, rare epitelii plate de tip scuamos.

- Un **examen sumar de urină patologic** poate fi:

Densitate..... 1,030 g/ml
pH..... 3,5
Nitriţi..... absent
Proteine..... absent
Glucoză..... prezent +++
Corpi cetonici..... prezent +++
Urobilinogen..... normal
Bilirubină..... absent

Sediment: 1-2 hematii/câmp, 1-2 leucocite/câmp, rare epitelii plate de tip scuamos.
Diagnostic:CETOACIDOZĂ DIABETICĂ.

Bibliografie:

1. Daniela Stefania Grecu, Camelia Vidiţa Gurban, et.al. Biochimie pentru studenții de la asistență medicală generală. Editura Victor Babeș, Timișoara, 2019, ISBN:978-606-786-116-7.
2. Andrei Anghel, Marilena Motoc, E. Seclaman, C. Marian, I.O. Sirbu, L. Tamas, Camelia Gurban, Daniela Grecu, et al. Lucrari practice de chimie si biochimie medicala pentru studentii facultatilor de medicina, Editura Victor Babes, Timisoara 2017, ISBN: 978-606-786-054-2.