

METABOLISMUL INTEREDIAR AL PROTEINELOR SIMPLE ȘI CONJUGATE

Tagadiuc Olga,
dr.hab.șt.med., conf. univ.

STAREA DINAMICĂ A METABOLISMULUI PROTEINELOR

- Reflectă corelațiile dintre sinteza și degradarea aminoacizilor și proteinelor
- Este apreciată prin determinarea bilanțului azotat.
- Bilanțul azotat este **diferența cantitativă** dintre cantitatea de azot ingerat cu produsele alimentare și cel eliminat din organism pe toate căile posibile (urină, mase fecale, salivă, sudoare etc.) exprimată în g/24 ore.
- Poate fi:
 - * pozitiv
 - * echilibrat sau nul
 - * negativ

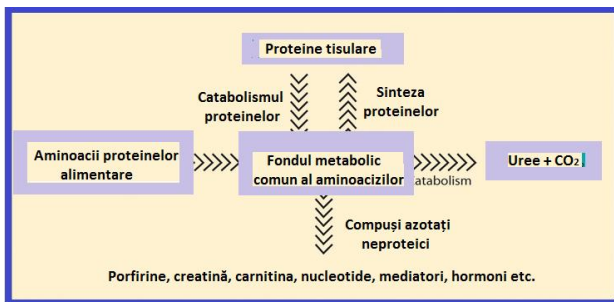
VALOAREA BIOLOGICĂ a proteinelor alimentare este determinată de:

1. Aminoacizii care intră în componența lor.
 - Aminoacizii **INDISPENSABILI** sunt cei care nu se sintetizează în celulele organismului uman: valina, lizina, leucina, izoleucina, metionina, treonina, triptofanul și fenilalanina.
 - Aminoacizii **SEMIDISPENSABILI** se formează în organism în cantități mai mici decât cele necesare: arginina și histidina.
 - Aminoacizii **DISPENSABILI** sunt cei a căroră cantitate este asigurată integral prin sinteză proprie (10 aminoacizi).
2. Capacitatea organismului de a asimila aminoacizii proteinei alimentare.

FONDUL METABOLIC COMUN AL AMINOACIZILOR

- Fondul metabolic comun al aminoacizilor este totalitatea aminoacizilor liberi din organism de origine atât exogenă (alimentară), cât și endogenă (degradarea proteinelor) care sunt utilizați primar pentru sinteza proteinelor de către celule.
- Constituie 30 g din totalitatea de cca 15 kg de proteine ale organismului.
- Aminoacizii sanguini – 0,35-0,65 g/l.

FONDUL METABOLIC COMUN AL AMINOACIZILOR



DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL. Enzimele proteolitice

ENDOPEPTIDAZE

proteaze ce scindează legăturile peptidice din interiorul lanțului polipeptidic

1. Pepsina
2. Gastrina
3. Tripsina
4. Chimotripsina
5. Colagenaza
6. Elastaza

EXOPEPTIDAZE

proteaze ce scindează legăturile formate de aminoacizii terminali

1. Carboxipeptidazele A și B
2. Aminopeptidazele
3. Dipeptidazele

DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL.

Enzimele proteolitice

- Sunt sintetizate și secrete în tractul digestiv în formă de PROENZIME
- Mecanismul activării – PROTEOLIZA PARȚIALĂ

PEPSINOGEN → PEPSINĂ ACTIVĂ + PEPTIDĂ
(42 AA)

TRIPSONOGEN → TRIPSINĂ ACTIVĂ + PEPTIDĂ
(6 AA)

- Sunt sintetizate și secretate în tractul digestiv în formă de PROENZIME

$$\text{PEPSINOGEN} \rightarrow \text{PEPSINĂ ACTIVĂ} + \text{PEPTIDĂ (42 AA)}$$

[illegible]

Specificitatea principalelor proteaze ale tractului gastrointestinal

Enzimă	Substrat
Pepsina	$\begin{array}{c} \text{Tyr} \\ \text{Phe} \\ \text{Leu} \\ \\ \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{CONH} \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \end{array}$
Tripsina	$\begin{array}{c} \text{Arg} \\ \text{Lys} \\ \\ \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \end{array}$
Chimotripsina	$\begin{array}{c} \text{Trp} \\ \text{Phe} \\ \text{Tyr} \\ \text{Met} \\ \text{Leu} \\ \\ \text{I} \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \end{array}$
Elastaza	$\begin{array}{c} \text{Ala} \\ \text{Gly} \\ \text{Ser} \\ \\ \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \end{array}$

$$\begin{array}{cc} \text{Tyr} & \text{Arg} \\ \text{Phe} & \text{Lys} \\ \text{Leu} & \\ | & | \\ \text{NH} \cdot \text{C} \cdot \text{CONH} \cdot \text{C} \cdot \text{CO} \end{array}$$

Arg
Lys
|
NH - C - CO

$$\begin{array}{c} \text{Trp} \\ \text{Phe} \\ \text{Tyr} \\ \text{Met} \\ \text{Leu} \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{CO} \end{array}$$

Ala
Gly
Ser
|
NH-C-CO

DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL.

Digestia în stomac

- Enzimele:
 - pepsina
 - gastrina
 - renina (la sugari)
- Acidul clorhidric (HCl)

DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL.

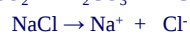
Rolul acidului clorhidric (HCl)

1. Asigură tumefierea și denaturarea proteinelor alimentare.
2. Activează pepsinogenul.
3. Crează pH-ul optim pentru activitatea enzimelor proteolitice ale sucului gastric.
4. Previne popularea cu bacterii a stomacului (acțiune antimicrobiană).
5. Contribuie la absorbția fierului alimentar.

DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL.

Sinteza și secreția HCl

I etapă – în celulele secundare ale mucoasei stomacale
carboanhidraza



II etapă – secreția separată a ionilor H^+ și Cl^- în lumenul stomacului

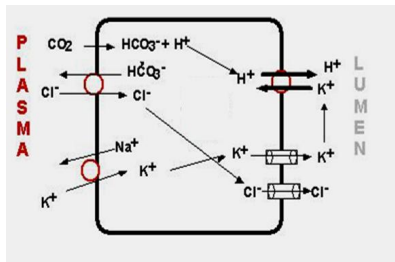
III etapă – formarea ac. clorhidric în lumenul stomacului



Stimulatori – gastrina, histamina

Inhibitori – secretina, somatostatina

Secreția HCl în stomac



DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL. Digestia în intestin

1. Enzimele.

- pancreatice: tripsina,
chimotripsina,
carboxipeptidazele A și B
elastaza
colagenaza
- intestinale: aminopeptidazele
dipeptidazele

2. Carbonații (HCO_3^-)

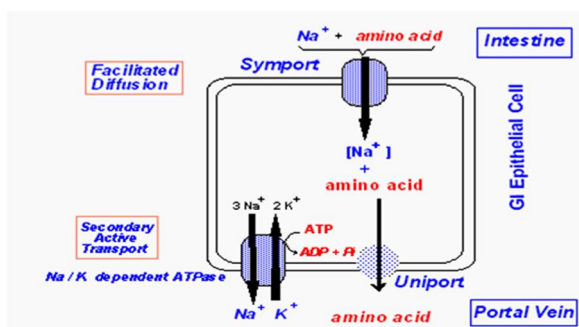
DIGESTIA PROTEINELOR ÎN TRACTUL GASTRO-INTESTINAL

Produsele finale

- Aminoacizi liberi
- Dipeptide
- Tripeptide

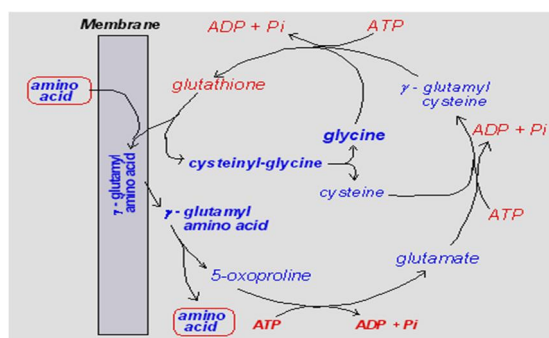
Absorbția aminoacizilor din intestin

Mecanismul transportului prin simport cu Na^+



Absorbția aminoacizilor din intestin

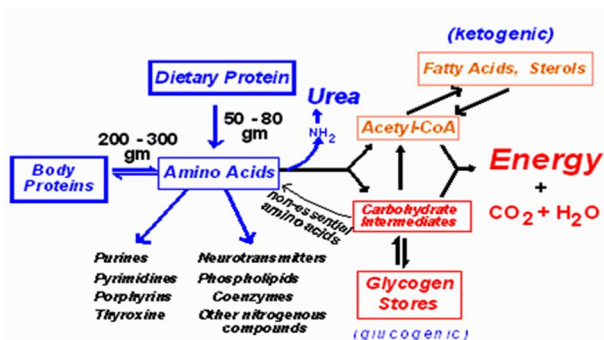
Mecanismul transportului prin intermediul ciclului γ -glutamilic



Putrefacția aminoacizilor

- Sediul – intestinul gros.
- Substratele – aminoacizii ce nu au fost absorbiți în intestinul subțire
- Realizată de bacteriile microflorei intestinale
- Produsele –
 - * substanțe inofensive – alcooli, acizi grași, ceto-acizi, oxi-acizi etc.,
 - * substanțe toxice – hidrogenul sulfurat (H_2S), metil-mercaptanul (CH_3SH), putrescina, cadaverina, crezolul, fenolul, scatolul și indolul.
- Dezintoxicarea în ficat.
- Eliminarea produselor dezintoxicării – pe cale urinară.

Soarta aminoacizilor absorbiți



<http://biocadmin.otago.ac.nz/fmi/xsl/cnt/data.jpg?db=bioc2web.fp7&lay=lectures&recid=5239&field=Pict4>

CĂILE GENERALE ALE DEGRADĂRII AMINOACIZILOR LA PRODUSELE FINALE ALE METABOLISMULUI

1. căile de transformare a grupei carboxil;
2. căile de transformare a grupei amino;
3. căile de degradare a scheletelor de carbon ale aminoacizilor.

DEZAMINAREA

Tipurile generale ale dezaminării

1. Reductivă

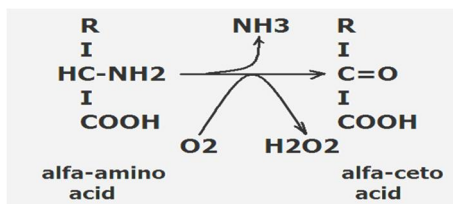
$$\text{R-CH(NH}_2\text{)-COOH} \xrightarrow{+ 2\text{H}^+} \text{R-CH}_2\text{-COOH} + \text{NH}_3$$
2. Hidrolitică

$$\text{R-CH(NH}_2\text{)-COOH} \xrightarrow{+ \text{H}_2\text{O}} \text{R-CH(OH)-COOH} + \text{NH}_3$$
3. Intramoleculară

$$\text{R-CH(NH}_2\text{)-COOH} \xrightarrow{\quad} \text{R-CH=CH-COOH} + \text{NH}_3$$
4. Oxidativă

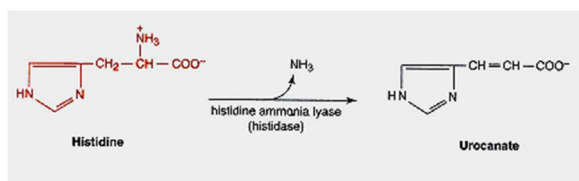
$$\text{R-CH(NH}_2\text{)-COOH} \xrightarrow{1/2 \text{O}_2} \text{R-CO-COOH} + \text{NH}_3$$

**Dezaminarea oxidativă directă
a aminoacizilor**
E – oxidazele L- și D-aminoacizilor



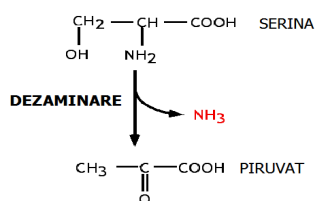
- Oxidazele L-aminoacizilor – FMN-dependente
- Oxidazele D-aminoacizilor – FAD-dependente

Dezaminarea intramoleculară a histidinei
E – histidaza



Dezaminarea neoxidativă a serinei

E – serin dehidrataza



Dezaminarea directă a treoninei
E – treonindehidrataza

treonina



↓ E



α-cetobutirat

Dezaminarea neoxidativă a cisteinei

E – cistationin-γ-liaza

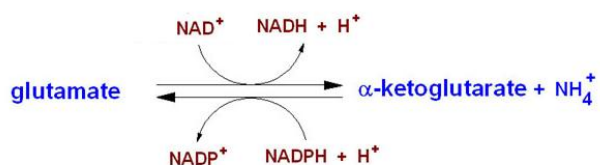


↓ E



DEZAMINAREA OXIDATIVĂ DIRECTĂ A
ACIDULUI GLUTAMIC

E – glutamat dehidrogenaza



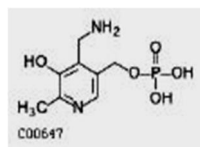
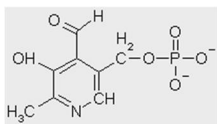
Dezaminarea oxidativă indirectă a aminoacizilor

Etapele:

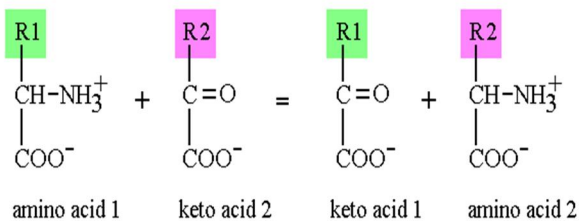
1. Transaminarea
2. Dezaminarea oxidativă directă a acidului glutamic

Transaminarea aminoacizilor

- Transferul grupei α -amino a unui α -aminoacid la un α -cetoacid fără formare intermediară de amoniac
- Enzimele - aminotransferaze (sau transaminaze)
- Coenzime – PALP și PAMP (deriv. vit. B₆)

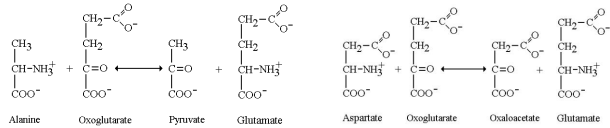


Transaminarea - reacția generală



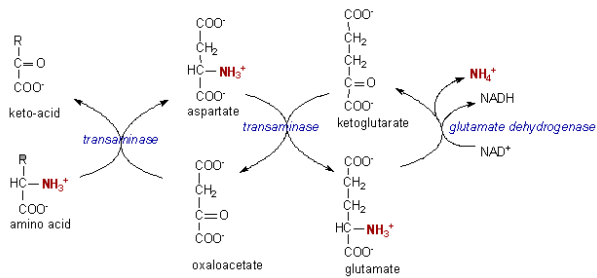
Principalele transaminaze

- ALAT – alanin aminotransferaza sau GPT – glutamat:piruvat transaminaza
- Activitate crescută în afecțiunile ficatului
- AsAT – aspartat aminotransferaza sau GOT – glutamat:aspartat transaminaza
- Activitate crescută în afecțiunile cordului și mușchilor scheletici



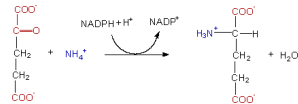
Reacția globală a dezaminării oxidative indirecte a aminoacizilor

Transdezaminarea

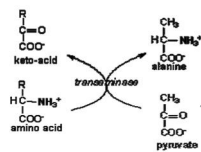


Transreaminarea sau biosinteza aminoacizilor dispensabili

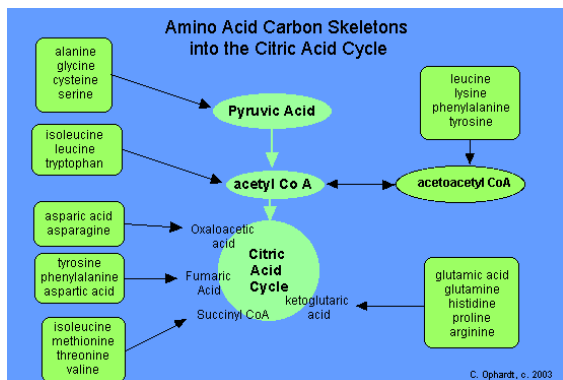
I Etapă - Fixarea amoniacului la α -cetoglutarat cu formarea Glu (reaminarea)



II Etapă – Trasferul grupei α -amino de la Glu la α -cetoacidul respectiv cu formarea aminoacidului scontat (transaminarea)



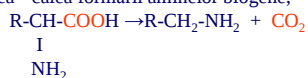
SOARTA SCHELETELOR DE CARBON ALE AMINOACIZILOR



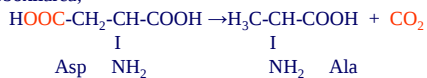
DECARBOXILAREA AMINOACIZILOR

Tipurile

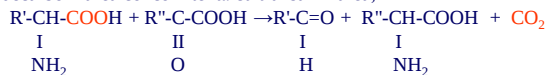
1. α -decarboxilarea - calea formării aminelor biogene;



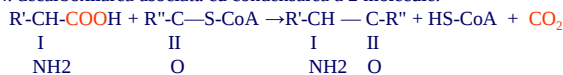
2. ω -decarboxilarea;



3. decarboxilarea concomitentă cu transaminarea;



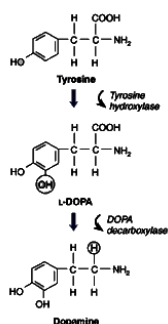
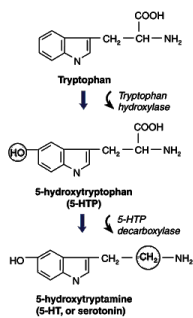
4. decarboxilarea asociată cu condensarea a 2 molecule.



Aminele biogene

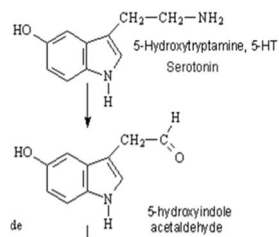
Serotonina - vasoconstrictor;
antidiuretic; mediator al SNC.

DOPamina - precursorul
catecol-aminelor și melaninei



Inactivarea aminelor biogene

1. Catalizată de
 - monoaminoxidază (MAO);
 - diaminoxidază.
2. Coenzima – FAD
3. Produs secundar – H_2O_2 , neutralizat de catalază

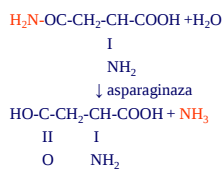


Detoxifierea amoniacului

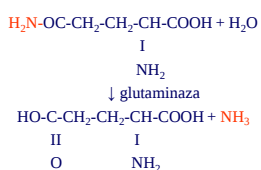
1. **Extrahepatic** – sinteza asparaginei (asn) și glutaminei (gln)
2. **În rinichi** – formarea sărurilor de amoniu
3. **În ficat** – sinteza ureei

Eliberarea amoniacului din Asn și Gln

Degradarea
asparaginei (Asn)



Degradarea
glutaminei (Gln)





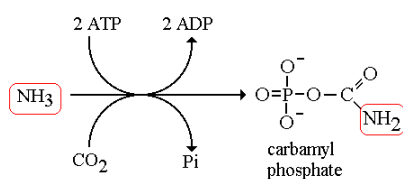
Sinteza ureei



1. Procesul – ciclul **ureogenetic**, ciclul **ornitinic**, ciclul Krebs-Hanseleit
2. Sediul – **ficatul**
3. Localizarea – mitocondriile și citoplasma
4. Consumul energetic – 3 molecule ATP, 4 legături macroergice fosfat
5. Originea grupelor -NH_2 – amoniacul și acidul aspartic

Sinteza ureei

Reacția 1 – sinteza carbamilfosfatului



E - CARBAMOILFOSFAT SINTETAZA

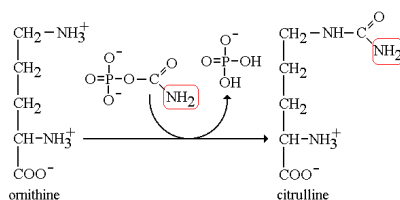
Localizarea - mitocondriile

Activator - N-acetilglutamatul și alți derivați acilglutamici, alosteric

Inhibitor – arginina, prin mecanism feedback

Sinteza ureei

Reacția 2 – sinteza citrulinei

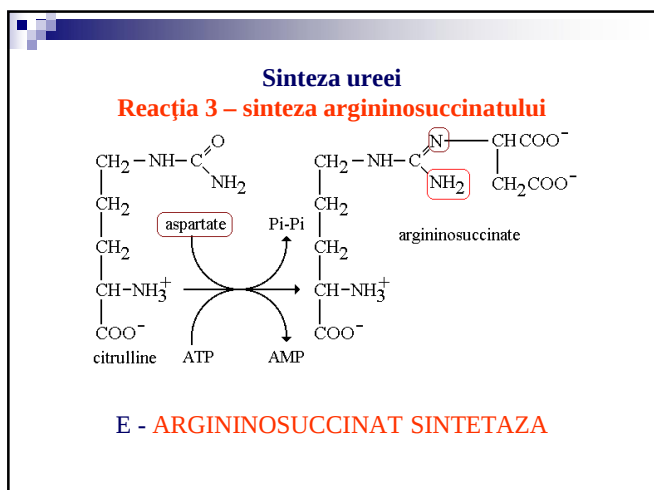


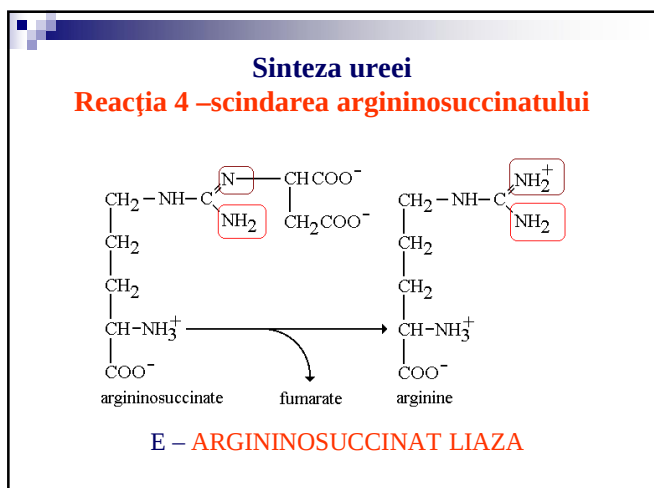
E - ORNITIN-CARBAMILTRANSFERAZA

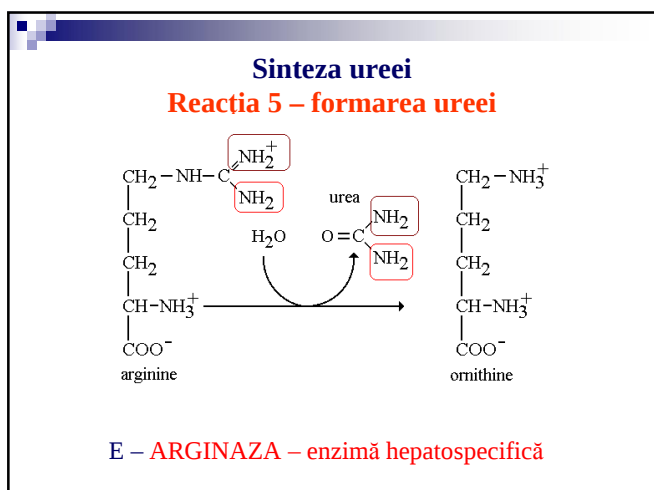
– enzimă hepatospecifică

Sediul – mitocondriile

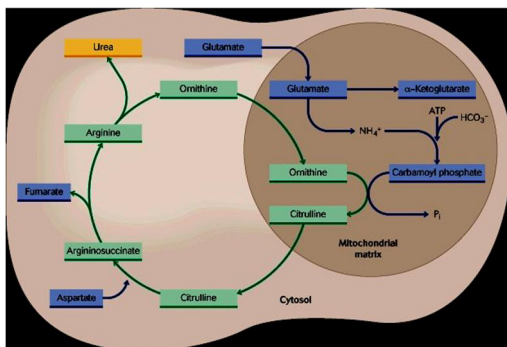
Transportul în citoplasmă – transportori specifici pentru exportul citrulinei și importul ornitinei



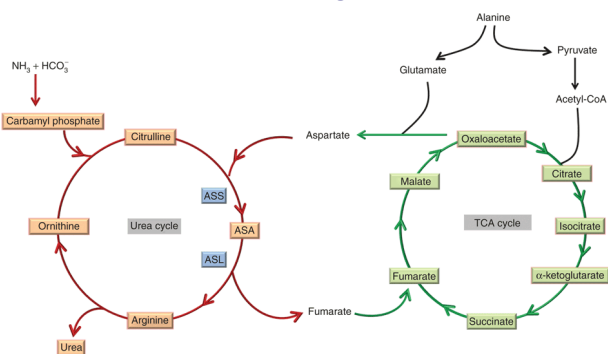




Ciclul ureogenetic – schema generală



Corelațiile dintre ciclul acizilor tricarboxilici și ciclul ureogenetic



Deregările ereditare ale ciclului ureogenetic

Manifestări:

1. Hiperamoniemie
2. Hiperglutaminemie
3. Encefalopatie cu letargie și evoluție spre comă
4. Deregări mixte ale EAB
5. Hiperventilare
6. Hipotermie
7. Vomă

1. Tipul I al hiperamoniemiei – carența Carbamoilfosfat sintetazei I
2. Tipul I al hiperamoniemiei – carența ornitincarbamoil transferazei (cel mai frecvent)
3. Citrulinemia clasică – carența argininosuccinat sintetazei
4. Aciduria argininosuccinică – carența argininosuccinat liazei
5. Hiperargininemia – carența arginazei

Metabolismul individual al aminoacizilor

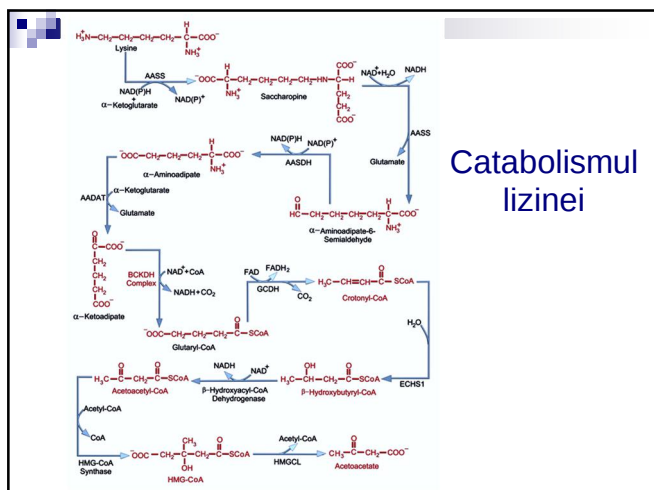
METABOLISMUL LIZINEI

SINTEZA LIZINEI

LIZINA – aminoacid indispensabil

Nu se sintetizează în organismul omului

Catabolismul lizinei

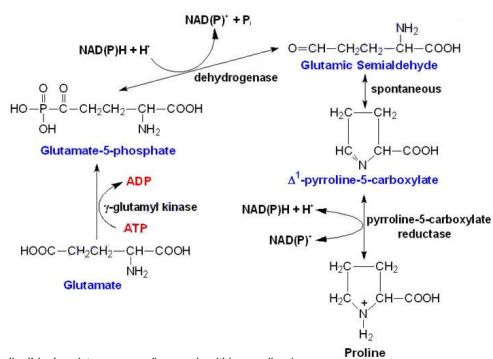


ROLUL LIZINEI

- Fixarea coenzimelor în centrul activ al enzimelor (de ex. biotina)
- Formarea legăturilor covalente încrucișate ce stabilizează colagenul
- Formarea desmozinei și izodesmozinei în elastină
- Donator de grupări amino în unele reacții de aminare
- Precursorul carnitinei
- Modificare radicalilor Lys în histone – reglarea epigenetică
- Etc.

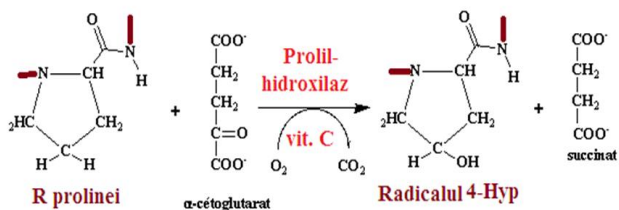
Metabolismul prolinei

Aminoacid dispensabil. Sinteza Pro



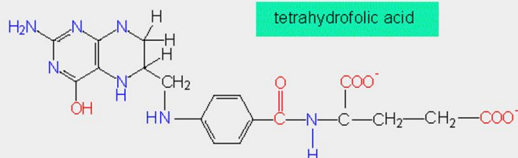
<http://themedicalbiochemistrypage.org/images/ornithine-proline.jpg>

Hidroxilarea prolinei



Acidul tetrahidrofolic – FH₄

1. FH₄ se formează în organism din ac.folic (vit. Bc) alimentar sau sintetizat de microorganismele intestinului.
2. Necesitățile diurne: * 8 mg pentru copii,
* 4 mg pentru adulți,
* 6 mg pentru femeile ce alăptează.
3. Este format din pteridină, ac. p-aminobenzoic, ac.glutamic.
4. Enzimele FOLAT- și DIHIDROFOLAT REDUCTAZA transformă ac. folic în FH₄.



Acidul tetrahidrofolic – FH₄ – rolul biologic

Transportul fragmentelor ce conțin un atom de carbon

FH₄ transportă:

Sursele fragmentelor:

- | | |
|-----------------------------------|--|
| ✓ formil - -HC=O | 1. atomul de "C" β al serinei; |
| ✓ formimino - -CH=NH | 2. atomul de "C" α al glicinei; |
| ✓ metil - -CH ₃ | 3. -CH ₃ al metioninei; |
| ✓ oximetil - -CH ₂ -OH | 4. -CH ₃ al colinei; |
| ✓ metilen - -CH ₂ - | 5. atomul de "C" 2 al inelului indolic al triptofanului; |
| ✓ metenil - -CH= | 6. atomul de "C" 2 al inelului imidazolic al histidinei; |
| | 7. aldehida formică (HCOH); |
| | 8. acidul formic (HCOOH); |
| | 9. metanolul H ₃ COH. |

METABOLISMUL GLICINEI

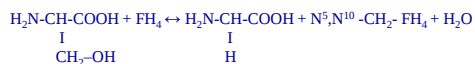
Utilizarea glicinei

1. Sinteza proteinelor
2. Sinteza colagenului (1/3 din totalul de aminoacizi)
3. Sinteza hemului
4. Sinteza nucleotidelor (purinice)
5. Sinteza creatinei
6. Sinteza glutatationului (GSH)
7. Sinteza altor aminoacizi
8. Detoxifierea (etapă conjugării)
9. Sinteza glucozei și glicogenului (aminoacid gluco-formator)

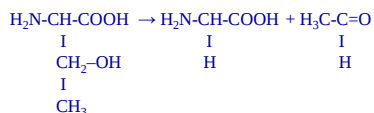
METABOLISMUL GLICINEI

GLICINA - aminoacid dispensabil.

1. Sinteza din serină. E - serinhidroximetil transferaza



2. Sinteza din treonină. E – treonin aldolaza



METABOLISMUL GLICINEI

Oxidarea glicinei

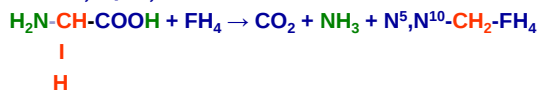
1. Catalizată de enzimele mitocondriale ce formează **COMPLEXUL GLICINOXIDAZIC**
2. Constituit din 4 monomeri: P - glicin decarboxilaza (PALP);

H – conține ac. lipoic;

T – conține FH₄;

L - lipoamid dehidrogenaza.

3. Reacția parțială:



Metabolismul serinei

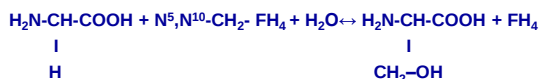
Utilizarea serinei

1. Sinteza proteinelor
2. Sinteza collagenului (la grupa –OH se fixează ionii fosfat ce inițiază mineralizarea)
3. Sinteza proteoglicanilor (la grupa –OH a “cor”-proteinei se atașează trizaharidul de legătură și ulterior glicozaminoglicanii)
4. Sinteza fosfogliceridelor
5. Sinteza glucozei și a glicogenului (aminoacid glucoformator)

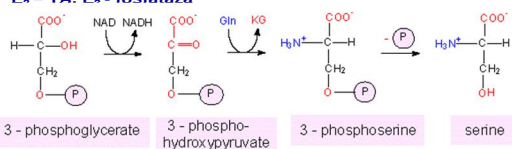
Metabolismul serinei

Biosinteza serinei

1. **Sinteza din glicină - E - serinhidroxiimetil transferaza**



2. **Sinteza din acidul 3-fosfoglicerice - E₁- 3-fosfoglicerat DH, E₂ - TA. E₃ - fosfataza**



Metabolismul serinei

Degradarea serinei

- **Degradarea la Gli** cu oxidarea ulterioară a Gli
 $\text{Ser} + \text{FH}_4 \rightarrow \text{N}^5, \text{N}^{10}-\text{CH}_2-\text{FH}_4 + \text{Gli}$
 $\text{Gli} + \text{FH}_4 \rightarrow \text{N}^5, \text{N}^{10}-\text{CH}_2-\text{FH}_4 + \text{NH}_3 + \text{CO}_2$
- **Dezaminarea de serin dehidratază la piruvat și oxidarea ultimului la H₂O și CO₂**
 $\text{Ser} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{NH}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{piruvat}$
 Piruvat → decarboxilare oxidativă → acetil~CoA
 acetil~CoA → c.Krebs și l.respirator → H₂O + CO₂ + ATP

METABOLISMUL TREONINEI

SINTEZA TREONINEI

Treonina – aminoacid indispensabil

Nu se sintetizează în organismul omului

METABOLISMUL TREONINEI

UTILIZAREA TREONINEI

1. Sinteza proteinelor
2. Sinteza colagenului (la grupa –OH se fixează ionii fosfat ce inițiază mineralizarea)
3. Sinteza proteoglicanilor (la grupa –OH a “cor”-proteinei se atașează trizaharidul de legătură și ulterior glicozaminoglicanii)
4. Sinteza glucozei și a glicogenului (aminoacid glucoformator)

METABOLISMUL TREONINEI

DEGRADAREA TREONINEI

1. Dezaminarea de către treonin dehidratază cu oxidarea ulterioară a α -cetobutiratului la CO_2 și H_2O .
2. Scidarea de către treonin aldolază la glicină și aldehida acetică cu oxidarea lor ulterioară

$\text{Tre} \rightarrow \text{Gli} + \text{aldehida acetică}$

$\text{Gli} + \text{FH}_4 \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NH}_3 + \text{N}^5, \text{N}^{10}\text{-CH}_2\text{-FH}_4$
 $\text{acetaldehida} \rightarrow \text{acetil-CoA} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$

Metabolismul aminoacizilor dicarboxilici

1. Ac. Glutamic și ac. aspartic – Glu și Asp
2. Formează sisteme unice cu
 - amidele respective – glutamina și asparagina – Gln și Asn
 - α -cetoacizii respectivi – α -cetoglutaratul și oxaloacetatul

Metabolismul aminoacizilor dicarboxilici

Ac. glutamic și ac. aspartic participă la:

- sinteza proteinelor;
- reacțiile de transaminare ale aminoacizilor;
- transportul amoniacului (în formă de amide);
- dezintoxicarea amoniacului (Asp – sinteza ureei, Glu – formarea sărurilor de amoniu);
- sinteza nucleotidelor;
- sinteza glucozei și a glicogenului (aminoacizi glucoformatori).

Metabolismul aminoacizilor dicarboxilici

Ac. glutamic participă la:

1. sinteza prolinei și a histidinei;
2. sinteza glutatationului (GSH);
3. Formarea acidului γ -carboxiglutamic (fixarea calciului în procesul mineralizării țesutului osos);
4. sinteza acidului γ -aminoabutaric (mediator);
5. sinteza aminoazaharurilor;
6. sinteza NAD-ului;
7. dezintoxicarea acidului fenilacetic și indolilacetic;
8. etc.

Metabolismul aminoacizilor dicarboxilici

Ac. aspartic participă la:

1. sinteza α - și β -alaninei;
2. sinteza carnozinei și anserinei;
3. sinteza N-acetilaspargatului în țesutul nervos;
4. etc.

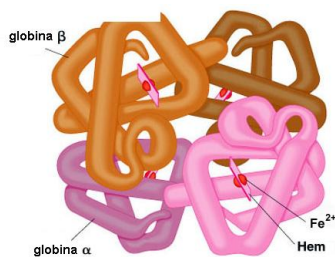
METABOLISMUL CROMOPROTEINELOR

I. METABOLISMUL CROMOPROTEINELOR

Cromoproteinele:

1. Hemoproteine – conțin hem
hemoglobina,
mioglobina,
catalaza,
citocromii,
peroxidazele
2. Flavoproteine – conțin flavine
mono-aminoxidaza
oxidaza D-aminoacizilor

Metabolismul hemoproteinelor



- Fiecare eritrocit conține cca 640 mln molecule de Hb
- Constă din:
2 α -globine +
2 β -globine +
4hemuri

Metabolismul hemoproteinelor

■ Sinteza:

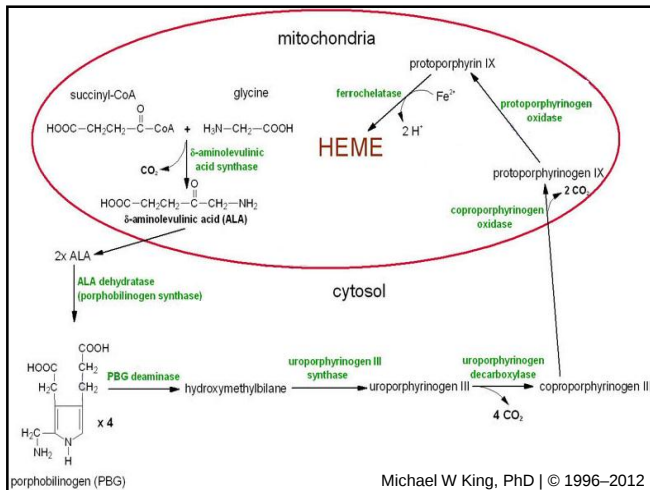
65% la etapa de eritroblast

35% la etapa de reticulocit

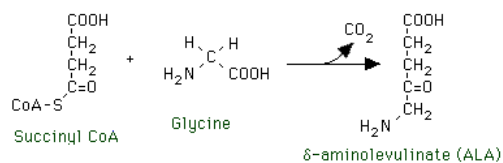
■ Localizarea sintezei:

hemul – mitocondrii și citoplasmă

globinele – ribozomi

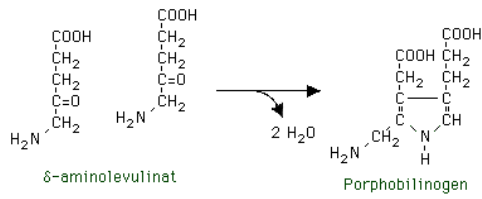


Sinteza hemului (I)



E – δ-aminolevulinat sintaza

Sinteza hemului (II)

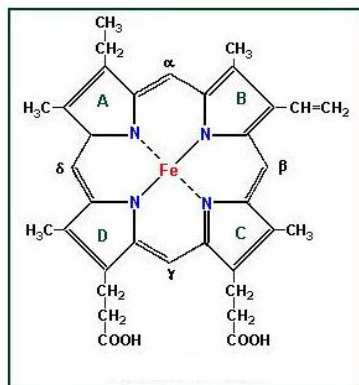


E- δ -aminolevulinat dehidrataza sau
Porphobilinogen sintaza

4 porphobilinogen
↓
hidroximetilbilan
↓
uroporfirinogen III
↓
coproporfirinogen III
↓
protoporfirinogen IX

protoporfirina IX
fierochelataza
↓
HEM

Sinteza hemului (III)



Sinteza globinelor

Începe la a 3 săptămână de gestație

■ Hb embrionare

Hemoglobina Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$)

Hemoglobina Portland ($\zeta_2\gamma_2$)

Hemoglobina Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$)

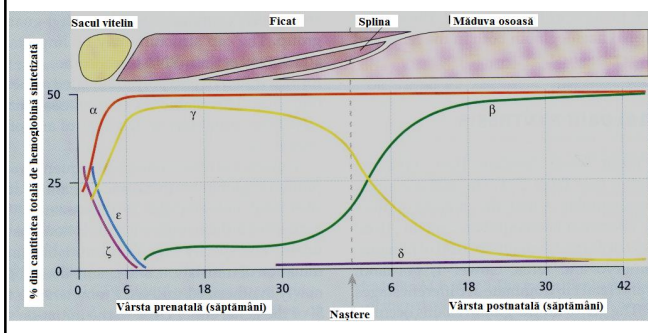
■ Hb fetale : HbF ($\alpha_2\gamma_2$), HbA ($\alpha_2\beta_2$)

■ Hb adultului : HbA, HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$), HbF.

Hb adultului

Tipul de Hb	Hb A	Hb A ₂	Hb F
Structura	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\gamma_2$
Cantitatea normală (%)	96-98 %	1.5-3.2 %	0.5-0.8 %

Evoluția ontogenetică a lanțurilor globinice



Reglarea sintezei hemoglobinei

Hemul ce conține Fe^{3+} se numește hemin.

Heminul:

- Inhibă activitatea aminolevulinat sintazei prin mecanism *feed-back*
- inhibă transportul aminolevulinat sintazei din citoplasmă (sediul sintezei) în mitocondrii (locul de acțiune)
- inhibă sinteza aminolevulinat sintazei

Reglarea sintezei hemoglobinei

În reticulocite hemul stimulează sinteza globinelor prin reglarea translației la nivelul inițierii procesului (eIF-2).

Se produc cantități stoichiometrice de hem și globine.

Deregările sintezei hemoglobinei

I. Profiriile – deregările biosintezei hemului

- 9 tipuri
- Ereditare și dobândite
- Carențe ale enzimelor biosintezei

II. Hemoglobinopatiile – deregările sintezei globinelor:

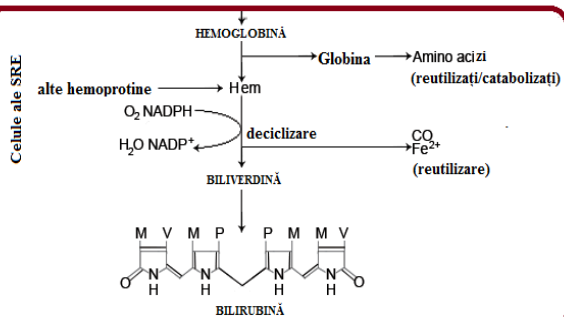
- Talasemiile – deregările cantitative ale sintezei globinelor (α - și β -talasemiile)
- Hemoglobinozele - deregările calitative ale sintezei globinelor (ex.: anemia falciformă)

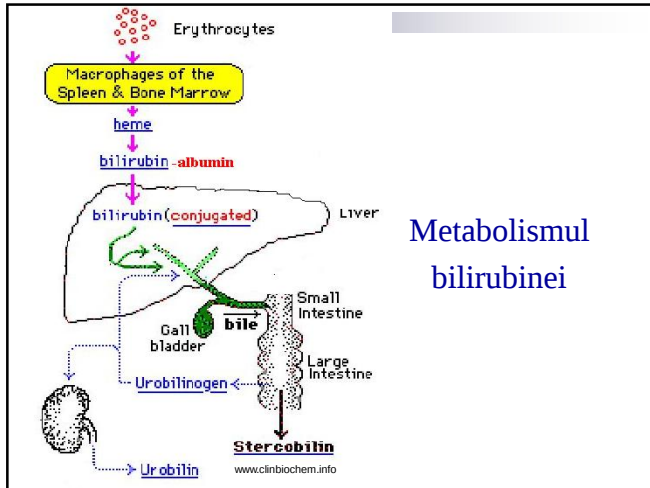
Catabolismul hemoproteinelor

- Se scindează cca 6 g Hb timp de 24 ore
- Eritrocitele senescente și hemurile de altă origine sunt captate de celulele SRE
- Partea proteică – scindată la aminoacizi
- Fierul – reutilizat sau depozitat
- Hemul – transformat în bilirubină (BI)

Catabolismul hemoproteinelor

Eritrocit îmbătrânit





Sindromul icteric

- Creșterea concentrației Bt în serul sangvin (hiperbilirubinemie)
- Instalarea unei colorații galbene a tegumentelor, mucoaselor și altor țesuturi.

Sindromul icteric

- **TIP I. Prehepatic** - hiperbilirubinemie prin hiperproducție pigmentară.
- **TIP II. Hepatic**
 - a) premicrosomal - de tip hemolitic, dar nu hemolitic
 - b) microsomal – hepatocelular sau prin perturbarea biligenezei hepatice
 - c) postmicrosomal - prin colestază intrahepatică exclusivă sau foarte importantă
- **TIP III. Posthepatic** – mecanic, prin obstacol pe căile biliare extrahepatice

Sindromul icteric

TIP I. Prehepatic

- HEMOLITIC
- degradează circa 45 g/zi
- crește semnificativ nivelul BILIRUBINEI INDIRECTE (LIBERE)
- din contul ei crește cantitatea BILIRUBINEI TOTALE
- în urină nu este prezentă BILIRUBINA, dar crește UROBILINOGENUL
- formare sporită de mezobilinogen și stercobilinogen, ce imprimă maselor fecale o colorație foarte intensă.

Sindromul icteric

TIP II. Hepatic - premicrosomal

- COLEMIA SIMPLA FAMILIARĂ GILBERT
- AFECȚIUNEA CRIGLER-NAJJAR

Sindromul icteric

TIP III. Hepatic - microsomal

1. Se repercutează asupra principalelor funcții hepatice privind metabolismul pigmentilor biliari:
 - captării BI
 - conjugării BI cu acid glucuronic
 - excreției BI în sistemul biliar.
2. Se suprapun modificări funcțional-structurale ale hepatocitelor și ale arhitectonicii lobului hepatic, cauzate de procesele de inflamatie, necroză, scleroză și regenerare nodulară

Sindromul icteric

TIP III. Hepatic - microsomal

- În sânge crește BILIRUBINA INDIRECTĂ (liberă), și DIRECTĂ (conjugată) => Se mărește BL TOTALĂ
- BL DIRECTĂ se elimină cu urina și imprimă o colorație intensă urinei.
- În urină se denotă o cantitate detectabilă de urobilinogen
- Cantitatea de bilă eliminată poate fi normală sau scăzută.
- Micșorarea cantității de bilă eliminată duce la decolorarea maselor fecale

Sindromul icteric

TIP IV. Hepatic - postmicrosomal

- SINDROMUL DUBBIN-JOHNSON
- SINDROMUL ROTOR

Sindromul icteric

TIP V. Posthepatic (mecanic)

Perturbarea eliminării bilei determină:

- Hiperbilirubinemie de tip direct, deci crește BL CONJUGATĂ. Deasemenea sporește și cantitatea de BL TOTALĂ.
- BL CONJUGATĂ se depistează în urină. Deasemenea, în urină se detectează săruri biliare.
- Cantitatea de BL eliminată în intestin este mică sau lipsește de tot, ce duce la micșorarea sau dispariția mezobilinogenului, deci, și a urobilinogenului urinar.
- Respectiv se diminuează și cantitatea de stercobilinogen și stercobilină, cea ce duce la variabilitatea colorației scaunului sau decolorarea lui completă.
