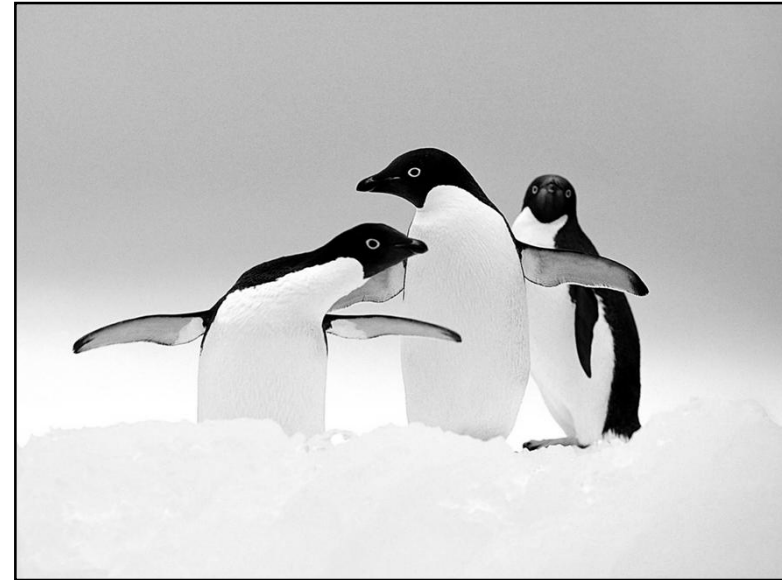


- Proteinele reprezintă substanțe nutritive deosebit de importante, ca singura sursă de azot asimilabil de către organism și furnizoare de aminoacizi esențiali.
- Numai o alimentație diversificată asigură aportul în aminoacizii necesari.
- Alimentele de origine animală sunt bogate în proteine: în preparatele din carne procentul este ridicat (20%).



- Ouăle conțin aproximativ 13% proteine, dar sunt bogate în colesterol (gălbenuș).
- Este mult mai redus procentul de proteină în alimentele de origine vegetală: leguminoase, pâine, cereale.
- Legătura proteinelor cu constituenții lor – aminoacizii – este insolubilă în toate procesele vitale.
- Proteinele din organismele vii permanent regenerează.

- Pentru menținerea constantă a proporției lor, viteza de sinteză și de degradare a proteinelor trebuie egalată, ceea ce constituie o stare dinamică stabilă.
- Viteza de reînnoire se exprimă prin perioada de înjumătățire.
- La șobolani proteinele musculare au o perioadă de înjumătățire egală cu 30 zile, cele hepatice – 5-6 zile, enzimele – ore sau minute.

- Proteinele din țesuturile și fluidele organismului sunt utilizate într-o măsură foarte mică pentru producerea de energie.
- În inaniție, după epuizarea rezervelor de glucide și lipide, are loc degradarea lor cu utilizarea catenelor hidrocarbonate ale aminoacizilor, ce asigură durata supraviețuirii.
- Excesul de proteine alimentare servește direct sau indirect (biosinteza lipidelor, glucidelor) în scop energetic. Organismele vii nu sunt capabile să depoziteze proteine pentru cerințe strict energetice.

### ***Echilibrul Azotat***

- Asigurarea sintezei de proteine necesită prezența în cantități suficiente a celor 20 de aminoacizi.
- Lipsa unui aminoacid esențial stopează sinteza proteinelor, catabolismul aminoacizilor neutilizați, sporește pierderea azotului cu urina și micșorează creșterea.
- Echilibrul azotat negativ există când cantitatea de azot pierdută de organism depășește cantitatea consumată.

- Această afirmație continuă până când deficiența aminoacidului esențial este corectată.
- Echilibrul azotat negativ, de asemenea, poate apărea în sindroame de malabsorbție, febră, traumă, cancer și producerea excesivă a hormonilor catabolici (hipercortizolism).
- Când azotul consumat în regimul alimentar egalează pierderilor de azot, organismul se află în echilibru azotat (adulții normali).
- Când consumul azotului depășește pierderile de azot avem un echilibru azotat pozitiv (creșterea activă și reparația tisulară, sarcina, recovalescența).

### ***Calitatea și cantitatea proteinelor în alimentație***

- Proteinele din alimentație furnizează azot organic și aminoacizii esențiali.
- Pentru aprecierea cantitativă a necesităților proteice trebuie de luat în considerație calitatea proteinei, ca determinată de compoziția aminoacizilor esențiali în cantități corespunzătoare.
- Dacă concentrația unui aminoacid este mai mare sau mai mică decât a altora, utilizarea celor din urmă ar trebui să fie deprimată și va fi reflectată în creșterea insuficientă.

- Proteinele din cereale sunt lipsite de lizină, nu suportă creșterea optimală.
- Cu toate acestea, selecția genetică și programele de înmulțire au produs urmași de cereale cu un conținut mai înalt de lizină.
- Proteinele de origine animalieră – carne, ouă, lapte, cașcaval, carne de pasăre și pește – sunt de calitate bună din momentul când furnizează toți aminoacizii esențiali.

- ***Gelatina***, proteină derivată din collagen, e lipsită de triptofan.
- În general, proteinele vegetale sunt sărace în calitate din cauza că sunt lipsite de unul sau altul aminoacizi esențiali.
- Cea mai bună calitate a proteinelor vegetale a fost găsită în legume și nuci.
- Astfel o dietă pur vegetariană necesită o planificare atentă pentru a obține o combinație de proteine care furnizează cantități necesare a tuturor aminoacizilor esențiali.

- Combinațiile de proteine vegetale complementare include orez și alune, grâu întreg sau grâu uscat măcinat (bulgar), boabe de soie și sămânță de susan.
- La persoanele cu o dietă vegetariană pură poate apărea deficiența de vitamina B<sub>12</sub>.
- Cu toate că proteinele vegetale utilizate de unele singure nu aprovizionează toți aminoacizii esențiali, componența lor în dietă furnizează aminoacizi neesențiali care, în caz contrar, va trebui să fie sintetizați la cheltuielile de azot a aminoacizilor esențiali.

- Aprecierile rezultate ale necesităților proteice zilnice sunt pentru adulți - 0.8 g/kg; nou-născuți - 2.2 g/kg; copii mici (0,5-1 an) - 2 g/kg.
- În timpul sarcinii și lactației este recomandat un consumul proteic suplimentar peste nivelul normal.
- Dacă consumul de carbohidrați și lipide este insuficient pentru necesitățile energetice, proteinele din regimul alimentar sunt utilizate pentru preîntâmpinarea deficitului energetic și va rezulta în echilibrul azotat negativ.

- Victimele au greutate și funcția inimii și a rinichilor dereglată; volumul sangvin, hematocritul și concentrația albuminelor serice este micșorată;
- Se observă atrofia pancreasului și intestinelor; micșorarea rezistenței imunologice; vindecarea încetinită a rănilor și reglarea anormală a temperaturii.
- Semnele clinice caracteristice includ edeme, ascită, insuficiența creșterii, apatie, schimbarea pigmentației și ulcerarea, pierderea părului, mărirea ficatului, anorexie și diaree.

### ***Malnutriția energiei proteice***

- Două dereglări ale nutriției energiei proteice care sunt larg răspândite între copii în spații economice deprimare sunt ***kwashiorkor*** și ***marasmus***.
- ***Kwashiorkor*** este determinată de consumul inadecvat de proteină de calitate bună și a dietei ce constă în primul rând din produse alimentare bogate în amidon (rădăcini de igmana, cartofi, banane, porumb, manioca) și lipsite de alți nutrienți esențiali.

- ***Marasmus*** rezultă în urma deficienței proteice și consumului de energie, ca și în foamete.
- Se observă atrofia generalizată a mușchilor și a țesuturilor subcutanate, slăbire, pierderea țesutului adipos.
- Edema apare în kwashiorkor, dar nu în marasmus; cu toate acestea, deosebirea dintre aceste două dereglări nu este totdeauna clară.
- Tratatamentul la marasmus necesită suplimentar proteine și sursă de energie.

- Indivizii suferă de nutriție inadecvată datorită bolii sau depresiunii nervoase și sunt sensibili la infecții.
- Pacienții manifestă vindecarea întârziată a răni cu durată sporită a internării în spital.
- Astfel, malnutriția poate cauza morbiditate, mortalitate și are consecințe economice grave.
- Trauma, arsura sau septicemia, pot, de asemenea, precipita malnutriția grație hipermetabolismului cauzat de sistemul neuroendocrin.

- Diagnosticul fix și intervențiile nutriționale corespunzătoare este necesar în administrarea pacienților.
- Nivelele proteinelor serice (albumina, transferina) și proteina fixatoare de retinol, sunt utilizate ca parametri biochimici în diagnosticul malnutriției.
- Transferina este un indicator sensibil al deficienței proteice și este efectivă în evaluarea însănătoșirii.

### ***Digestia proteinelor alimentare***

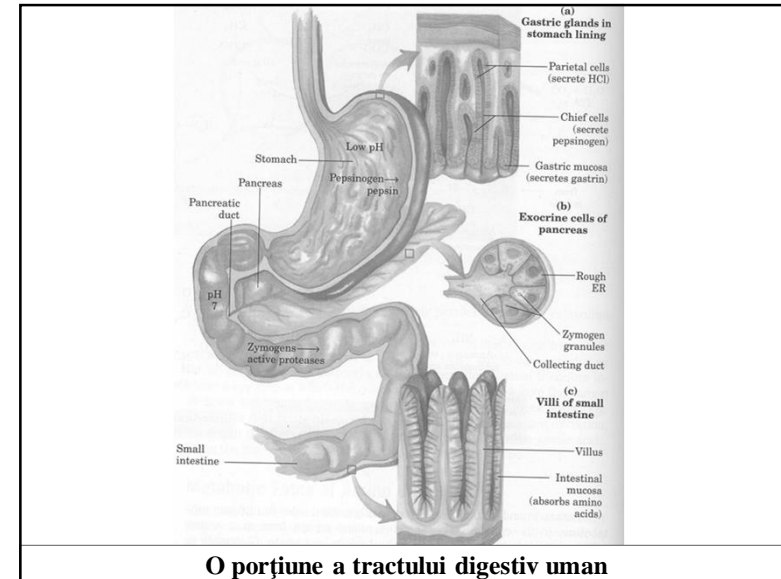
- Absorbția aminoacizilor are loc numai după degradarea hidrolitică a proteidelor, datorită acțiunii combinate a enzimelor proteolitice din sucurile gastrice, pancreatice și intestinale.
- Cantitatea aminoacizilor liberi în alimentele naturale este mică.
- Deși toate enzimele catalizează hidroliza legăturilor peptidice, ele diferă specific.

- Se disting exopeptidaze și endopeptidaze (ce scindează legăturile peptidice, formate de aminoacizi la extremitățile și în interiorul lanțului).
- Majoritatea enzimelor sunt secretate în forme inactive (proenzime, zimogeni) și sunt active doar într-un anumit segment.
- Anume astfel se produce protejarea celulelor reproductivă și a canalelor prin care acestea sunt secretate.

- Activarea lor are loc prin detașarea unor oligopeptide, cu formarea centrului activ.
- *Digestia în stomac.* Enzimele proteolitice digestive principale secretate de celulele stomacului sunt: pepsina, gastrina, renina.

⊗ *Pepsina* este sintetizată și secretată de către celulele principale ale mucoasei gastrice în forma sa inactivă – *pepsinogenul*.

În mediul acid al sucului gastric, pepsinogenul este activat atât prin proteoliza limitată, cât și autocatalitic, de către pepsină.

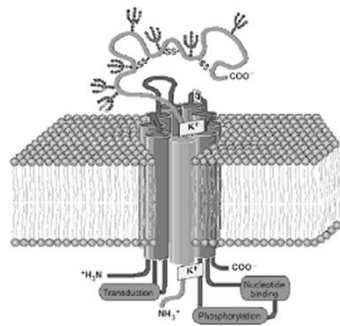
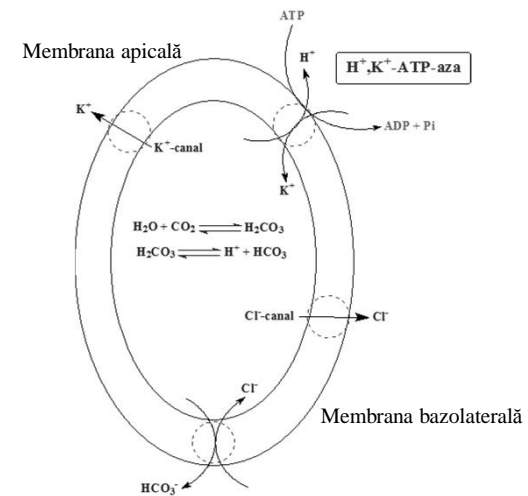


- În calitate de substrat pentru pepsină servesc proteinele native alimentare sau denaturate la fierbere.
- Endopeptidaza-pepsina, atacă specific legăturile peptidice la care participă, prin grupele aminice, aminoacizii aromatici.
- În măsură mai mică sunt disponibile pentru atare proces metionina, leucina și acizii dicarboxilici.
- Se consideră că pepsina produce un efect pronunțat asupra proteinelor denaturate, ce conțin grupe SH libere.

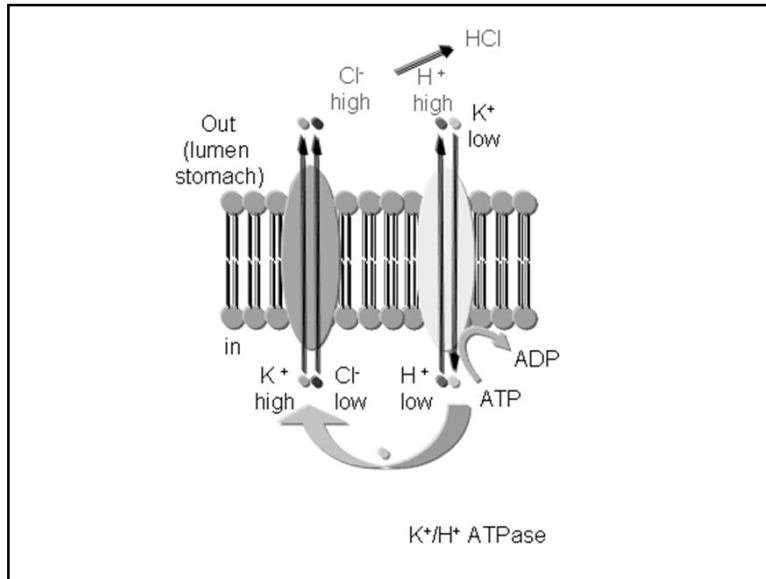
- Durata limitată de stare a bolului alimentar în stomac duce la formarea amestecului de polipeptide.
- ⊗ *Gastrina* (pepsina C) și *renina* (chimozina) sunt enzime aflate în sucul gastric al sugarilor.
- Secvența aminoacidică le conferă o omologie perfectă și activează la un pH egal cu 3.
- Renina, în prezența  $Ca^{2+}$ , transformă *cazeina* laptelui în *paracazeină*, hidrolizată apoi de pepsină.

- Celulele secundare secretează soluțiile 0,16 M HCl și 0,007 M KCl cu resturi de alți electroliți.
- Totodată, se mai secretă și factorul intern.
- Concentrația  $H^+$  în stomac e de  $10^6$  mai mare decât în plasmă.
- Micșorarea acidității gastrice influențează considerabil degradarea proteinelor (se observă la achilie, anemia pernicioasă).

- Cea mai simplă ipoteză presupune că mecanismul de secreție este analog cu transportul protonilor, dependent de ATP în cadrul funcționării ATP-azei din membrana internă mitocondrială.
- În ultimii ani s-a conturat rolul  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-azei în reglarea secreției HCl în mucoasa gastrică.
- E componentă din familia enzimelor, ATP-aza membranelor plasmactice, de rând cu  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP-aza,  $Ca^{2+}$ -ATP-aza.

Modelul  $H^+$ ,  $K^+$  – ATP-azei

Sistemele de transport în celula parietală ce determină secreția HCl



### *Mecanismul ce determină activarea secreției HCl*

- În celulele nesecretoare parietale H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-aza este neactivă și-i concentrată în vezicule, în citozol, în apropierea suprafeței apicale membranare.
- Activarea secreției e însoțită de trecerea acestor vezicule spre suprafața apicală și contopirea cu membrana.
- Un rol activ îi aparține citoscheletului acestor celule.

- Proteinele își schimbă poziția. În celula activă, *F-actina* se depistează în apropierea suprafeței apicale membranare și în canalele intracelulare, iar *miozina* și proteinele filamentoase părăsesc aceste locuri.
- În proces participă și proteinele fixatoare de GTP, ce sunt depistate în celulele parietale.
- Una din aceste proteine (masa moleculară 23 kDa), numită *Rab-2*, își modifică localizarea la activarea secreției, în același mod ca și H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-aza, ce confirmă participarea ei în procesul contopirii veziculelor.

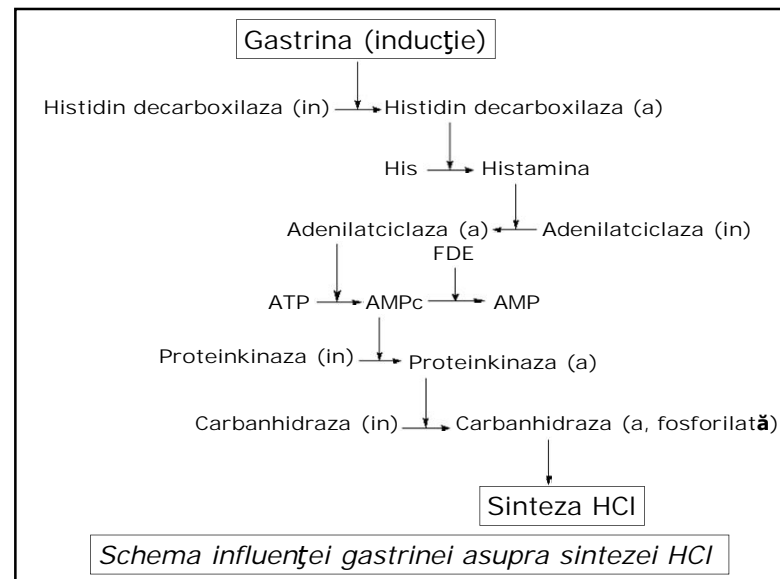
- *Secreția HCl* de celule este activată de *histamină*, *gastrină*, *acetilcholină*.
- Toate au receptori respectivi – H<sub>2</sub> (histamina) și M cu toate subtipurile (3) pentru acetilcholină.
- Receptorul pentru gastrină se referă la tipul B – ca și la colecistokinină.
- Consecutivitatea proceselor e puțin studiată.
- *Gastrinele* sintetizate și secretate de partea pilorică a stomacului, sunt perfect studiate, deosebit de active fiind formele sulfat ale gastrinelor.



- Gastrinele potențiază efectul histaminei.
- Ultima e fixată de  $H_2$  – receptori, mărind nivelul AMPc celular; în consecință, se majorează  $Ca^{2+}$  intracelular, trecând în celulă prin membrana plasmatică.
- Celulele țintă pentru proteinkinazele AMPc dependente conțin proteine membranare și citozolice.
- Una din ele este *Cl-canalul*, ce în final limitează secreția HCl.

- La activarea cu histamină are loc translocarea unor proteine din citozol în membrană, care interacționează cu  $H^+$ ,  $K^+$ - ATP-aza, trasmițând informația la proteinele țintă.
- Incontestabil că inhibitorii carbanhidrazei (E), de altfel ca și *cianidele*, *iodacetatul*, *dinitrofenolul*, anihilează secreția.
- Între pereții mucoasei membranare există o disproporție de potențial.
- Hormonii sunt reglatori intracelulari cu efect receptoric.

- Gastrinele amplifică concentrația  $Ca^{2+}$  intracelular, pe când *acetilcholina* induce eliberarea  $Ca^{2+}$  și din exteriorul celulei.
- Se atestă drept efectivă metoda de investigare vizavi de eventuala secreție a acidului clorhidric prin aplicarea probei cu histamină, care acționează conform mecanismului redat anterior.



### ***Digestia în intestin***

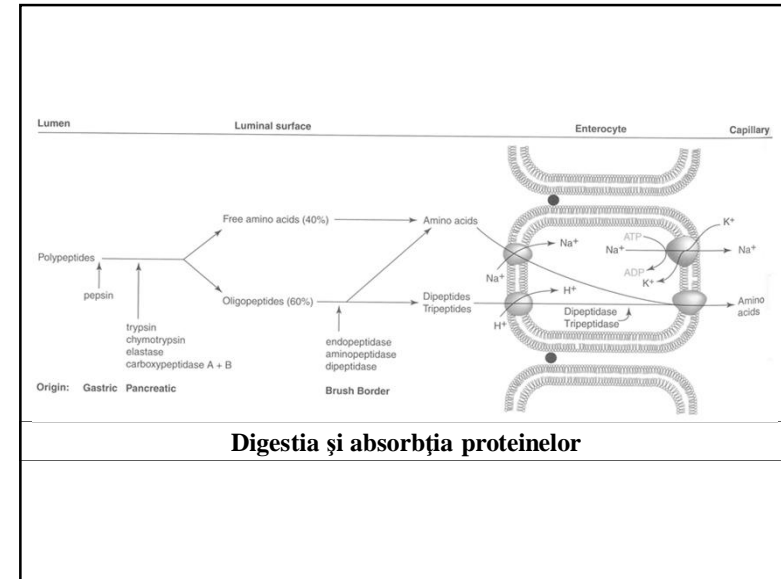
- *Proteoliza în intestin* este asigurată de suc pancreatic ce conține endo- și exopeptidaze în forme active.
- *Tripsinogenul* este convertit în *tripsină* prin detașarea de la capătul N-terminal al unui hexapeptid.
- Procesul e influențat de *enterokinaza* intestinală, cât și de autocataliză (efectul enterokinazei de 2000 de ori mai pronunțat).

- *Tripsina* hidrolizează legăturile peptidice, cu participarea grupelor carboxil ale aminoacizilor – arginina și lizina.
- *Chimotripsina* se secretează în forma neactivă – *chimotripsinogenul*, drept activatori servind tripsina și autocataliticul, ce detașează două peptide de la lanțul compus din 245 aminoacizi, cu instituirea unei conformații active ce posedă legături disulfidice încrucișate.

- Enzima are o specificitate mai amplă, hidrolizează legăturile peptidice formate de grupa COOH, a Phe, Tyr, Trp. De altfel, scindează și amidele, esterii, derivații acil.
- *Elastaza* se obține din *proelastază*, catalizează ruperea legăturilor formate de aminoacizi hidrofobi relativ mici – glicina, alanina, serina, e activată de tripsină.
- *Carboxipeptidaza – A* este o enzimă ce conține Zn, scindează aminoacizii aromatici mai intensiv, începând de la capătul C-terminal, decât cei alifatici.

- Atunci când ionul de Zn se modifică la Ca, se declanșează activitatea esterazică.
- *Carboxipeptidaza – B* acționează asupra peptidelor, având la capătul C-terminal resturi de Arg și Lys.
- Definitivarea hidrolizei se soldează prin implicarea enzimelor intestinale (din intestinul subțire).
- Prioritar funcționează intracelular după deplasarea în enterocite sau în procesul traversării celulelor epiteliale.

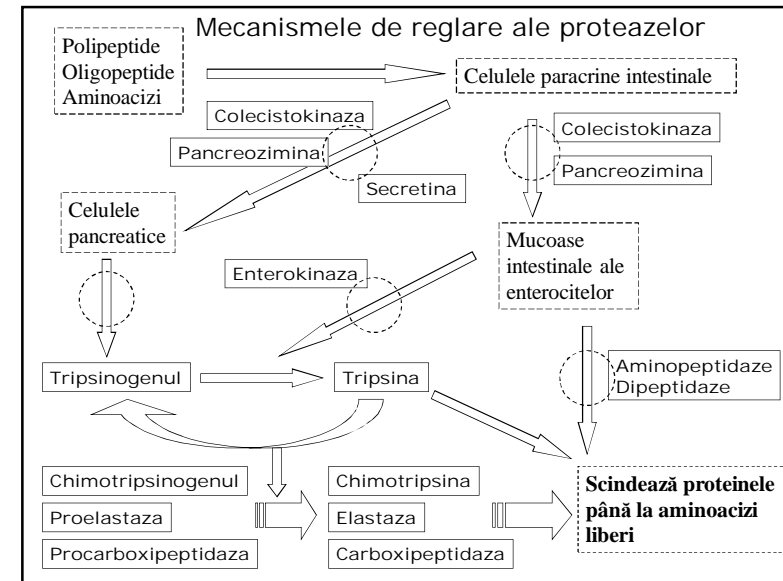
- *Aminopeptidazele – leucin aminopeptidaza* – conține Zn, pe care o poate activa Mn; posedă o specificitate N-terminală a peptidelor.
- *Alanin aminopeptidaza* e specifică la capătul N-terminal al alaninei.
- *Dipeptidazele* – glicil-glicin dipeptidază.
- *Prolinaza* scindează legăturile peptidice, cu participarea grupei COOH a prolinei.
- *Prolidaza* – cu participarea grupei NH a prolinei.



Enzyme	Proenzyme	Activator	Cleavage Point	R
<i>Carboxyl Peptidases</i>				
Pepsin A	Pepsinogen A	Autoactivation, pepsin	$\begin{array}{c} R & R' \\   &   \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Tyr, Phe, Trp, Leu
<i>Serine Peptidases</i>				
Trypsin	Trypsinogen	Enteropeptidase, trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\   &   \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Arg, Lys
Chymotrypsin	Chymotrypsinogen	Trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\   &   \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Tyr, Trp, Phe, Met, Leu
Elastase	Proelastase	Trypsin	$\begin{array}{c} R & R' \\   &   \\ -CO-NHCHCO-NHCHCO- \end{array}$	Ala, Gly, Ser
<i>Zinc Peptidases</i>				
Carboxypeptidase A	Procarboxypeptidase A	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\   \\ -CO-NHCHCOO^- \end{array}$	Val, Leu, Ile, Ala
Carboxypeptidase B	Procarboxypeptidase B	Trypsin	$\begin{array}{c} R \\   \\ -CO-NHCHCOO^- \end{array}$	Arg, Lys

- Se observă, că o hidroliză efectivă poate avea loc și la rezeția stomacului, pe când insuficiența pancreasului are consecințe mai grave pentru organismul uman.
- pH-ul sucului pancreatic (7,8 – 8,3) e izotonic cu plasma: concentrația de  $HCO_3^-$  depășește de 3 ori concentrația similară din plasmă.
- *Secretina* stimulează eliminarea unui suc pancreatic sărac în enzime, prin intermediul AMPc.

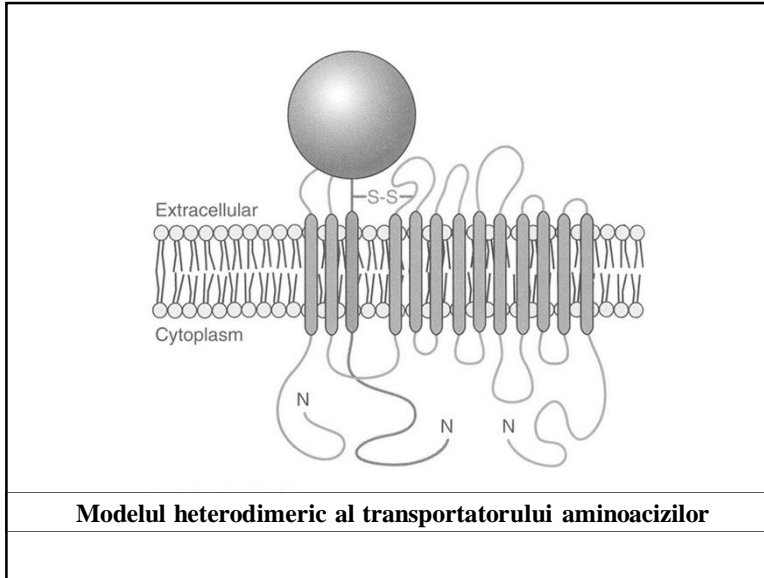
- *Colecistokinina*, eliminarea unui suc bogat în enzime, stimulează contracția vezicii biliare.
- Secreția colecistokininei duodenale e stimulată de lipidele și polipeptidele din intestin.
- Gastrinele sunt stimulatori ai secreției de insulină.



### ***Absorbția aminoacizilor***

- Are loc la nivelul intestinului subțire, fiind un proces activ cu solicitări de energie, analog cu transportul glucozei și dependent de  $\text{Na}^+$ .
- Sângele portal îi transportă în ficat, unde ia parte la sinteza proteinelor proprii și serice.
- Restul aminoacizilor din fond este distribuit cu sângele celorlalte țesuturi.
- Absorbția aminoacizilor prin difuzie este limitată.

- Transportul este mediat de proteine specializate – *translocaze*.
- Există câteva translocaze de grup ce transportă aminoacizii cu o structură anaoagă:
  - aminoacizi neutri cu molecule mici;*
  - aminoacizi neutri cu molecule mari;*
  - aminoacizi bazici;*
  - aminoacizi cu caracter acid;*
  - prolina.*

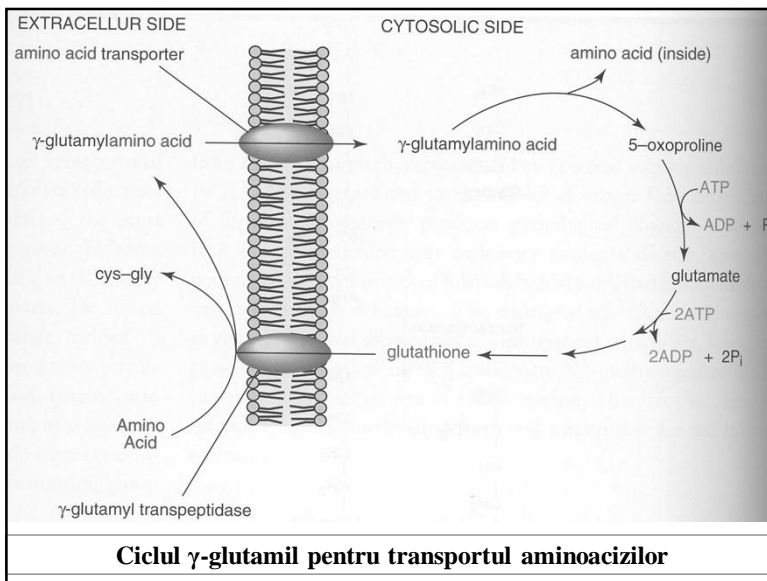
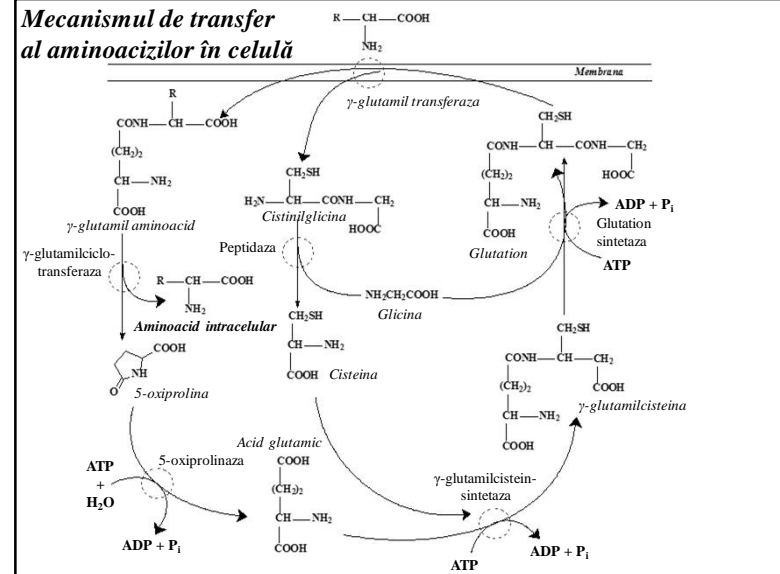


- După alimentare, concentrația maximă de aminoacizi în sânge ajunge la 60 min. – crește intensiv abundența azotului peptid în sânge.
- Deseori proteinele native prin mucoasa intestinală trec în sânge.
- Nou-născuții conțin în sânge anticorpii colastrei laptelui, fapt cauzat de o proteină – inhibitor puternic al tripsinei, favorizat de concentrația mică a enzimelor proteolitice în intestinul copiilor, ce în final determină absorbția unor cantități mici de proteine.

- Translocazele în multe privințe seamănă cu enzimele: posedă fenomenul de saturare cu substrat, sunt sensibile la acțiunea unor inhibitori.
- Aminoacizii din grupe concurează pentru locurile de fixare în translocaze – absorbția leucinei diminuează absorbția izoleucinei și valinei.
- Lizina inhibă absorbția argininei.

- Și deci sunt suficiente pentru sensibilizarea organismului – cauza idiosincraziei la proteinele alimentare (ou, lapte).
- Vag rămâne transportul peptidelor în sânge la holeră, botulism, difterie etc.
- Transportul aminoacizilor în celule este asigurat de funcționarea ciclului  $\gamma$ -glutamilic activ în intestin, creier, rinichi, glandele salivare.
- În ciclu participă tripeptidul - glutation ( $\gamma$ -glutamilcisteinilglicina) propriu tuturor celulelor.

- Rolul-cheie îl joacă enzima membranară  $\gamma$ -glutamyltransferaza care inițiază cataliza.
- În calitate de donator al grupei  $\gamma$ -glutamyl poate servi oricare alt  $\gamma$ -glutamyl peptid.
- Toți aminoacizii pot servi ca acceptori, cu excepția prolinei.
- La transportul aminoacizilor, din exterior în interiorul celulei se utilizează energia hidrolizei legăturilor peptidice ale glutationului, care apoi regenerează într-o secvență de reacții consecutive.



- Așadar pentru transportul aminoacizilor în celulă e utilizată energia a trei legături macroergice de ATP.
- Transportul intracelular al aminoacizilor este asigurat și de transportatori membranari specifici, funcția cărora este reglată de insulină.
- Majoritatea sunt sisteme de cotransport cu ioni de sodiu, utilizând energia ATP.
- Sistemul A este specific pentru aminoacizii aromatici și Ala, Ser și Gly.

- Sistemul ASC intervine în transportul Ala, Ser și Cys.
- Aminoacizii bazici sunt transportați de sistemul B+, iar cei cu caracter acid – de sistemul X.
- Sistemul N, prezent la nivelul hepatocitelor, asigură transportul Gln, Asn și His.
- Independent de pompa Na<sup>+</sup> funcționează sistemul L, care intervine în transportul aminoacizilor ramificați.

- Concentrația aminoacizilor în plasmă e de 0,35 – 0,65 g/L.
- Aminoacizii sângelui sunt momentan asimilați de țesuturi și organe (ficat, rinichi).
- Alte organe le absorb mai selectiv.
- Sunt descrise unele afecțiuni ereditare, caracterizate prin *malabsorbția aminoacizilor*.

- Transportatorii intestinali sunt similari celor localizați la nivelul tubilor renali și deci anomaliile metabolice afectează și reabsorbția tubulară a aminoacizilor.
- Afecțiunile se manifestă prin prezența în exces în urină a anumitor aminoacizi.
- În *maladia Fanconi* cauzată de anomaliile reabsorbției renale a aminoacizilor, fosfatului și glucozei se depistează acidoză, semne de rahitism și aminoacidurie generalizată.

- Un *sindrom de malnutriție proteică* manifestat prin retard de creștere, hipotonie musculară, organomegalie și osteoporoză se instalează la eliminarea marcată a lizinei – aminoacid esențial.
- Cauza este afecțiunea genetică, cu deficitul transportatorului și pentru alți 3 aminoacizi – arginina, ornitina și cisteina.

### ***Transportul aminoacizilor în celulă***

- Metabolismul intracelular al aminoacizilor necesită transportul lor prin membrana celulară.
- Transportul L-aminoacizilor împotriva gradientului de concentrație este un proces activ, combinat cu sistemul de transport Na<sup>+</sup>-dependent, ca și pentru glucoză.
- Cel puțin se cunosc cinci sisteme de transport pentru aminoacizi în rinichi și intestine.

- Ele transportă aminoacizi neutri, aminoacizi acizi, aminoacizi bazici, ornitina și cistina și, respectiv, glicina și prolina.
- În sistemul de transport dat, aminoacizii pot rivaliza transportul (de ex., fenilalanina cu triptofanul).
- D-aminoacizii sunt transportați prin difuzie simplă favorizați prin gradientul de concentrație.
- Defectele moștenite în transportul aminoacizilor afectează celulele epiteliale ale tractului gastrointestinal și tubilor renali.

- Unele afectează transportul aminoacizilor neutri (***Boala Hartnup***), altele a aminoacizilor bazici și ornitinei și cistinei (***cistinuria***) sau glicinei și prolinei.
- ***Cistinoza*** este un defect de transport intracelular, caracterizat de conținutul intralizozomal înalt de cistină liberă în sistemul reticuloendotelial, măduva osoasă, rinichi și ochi.
- După degradarea proteinei (endocitoză) până la aminoacizii în lizozomi, aminoacizii sunt transportați în citozol.

- Măsurarea activității  $\gamma$ -GT serice are semnificație clinică.
- Enzima este prezentă în toate țesuturile, dar nivelul cel mai înalt este în rinichi; cu toate acestea, enzima serică își are originea în sistemul hepatobiliar.
- Nivele ridicate de  ***$\gamma$ -GT seric*** sunt găsite în următoarele dereglări:
  - obstrucția biliară intra- și posthepatică ( $\gamma$ -GT seric mărit, cât și aminopeptidaza leucinică, 5'-nucleotidaza și fosfataza alcalină);



- Cancerul pancreatic, în special, când este asociat cu obstrucția hepatobiliară; boală hepatică alcool-indusă ( $\gamma$ -GT seric poate fi perfect sensibil la insultul hepatic indus de alcool) și unele carcinome prostatice (serul la bărbații normali are activitate 50% mai înaltă decât la femei).
- De asemenea o activitate sporită este indentificată la pacienții ce necesită fenobarbital sau fenitoin, posibil, datorită inducției  $\gamma$ -GT în celulele hepatice de către medicamente.

- S-a mai constatat că în procesul evolutiv organismele animalelor pierd capacitatea de a sintetiza catene hidrocarburice pentru unii  $\alpha$ -cetoacizi, corespondenți ai anumitor aminoacizi și componente esențiale ale majorității proteinelor.
- S-a demonstrat experimental pe șobolani că este indicat un anumit raport între conținutul acestor *aminoacizi indispensabili* pentru creșterea optimă.

### ***Fondul metabolic comun al aminoacizilor***

- *Fondul metabolic comun* al aminoacizilor sanguini e de origine proteică alimentară, susținut de hidroliza proteinelor tisulare, precum și de sinteza lor endogenă din compuși de natură neproteică.
- În acest fond nu există distincție de origine.
- Fiecare țesut își extrage tipul și cantitatea de aminoacizi necesari momentului potrivit.

- Dacă se ia cantitatea de triptofan ca măsură relativă de referință egală cu 1, apoi pentru următorii aminoacizi ea se egalează cu: Lys – 4; Leu – 4; Val și Phe – 3,5; Met – 3; Ile, Thr – 2,5; His – 2; Arg – 1.
- Aproximativ același raport dintre aminoacizii esențiali e caracteristic și organismului uman.
- S-a stabilit că insuficiența unui aminoacid dereglează și absorbția celorlalți.

- În cazurile date e valabilă *legitatea de minimum a lui Liebig: evoluția organismelor vii e determinată de acea substanță esențială, ce e absorbită din alimente în cantități mai mici.*
- În natură aproape că nu dăinuie proteine de valori incomplete.
- Iată de ce trebuie să diferențiem proteinele mai valoroase de cele mai puțin valoroase, adică de calitate inferioară.

- În general valoarea biologică a proteinelor e apreciată după gradul lor de asimilare și compatibilitate în organism, de relația dintre componența aminoacidică a proteinelor utilizate și gama aminoacizilor din proteinele organismului.
- Zeina – proteina din porumb de exemplu nu conține lizină și triptofan.

- Surplusul de aminoacizi, comparativ cu suficientul necesar pentru organism (spre deosebire de acizii grași, glucoză) nu poate fi depozitat și nici eliminat din organism; acest surplus este consumat în calitate de combustibil metabolic.

- Procesul se inițiază în următoarele cazuri:
  1. Dacă aminoacizii eliminați la o regenerare normală a proteinelor nu se utilizează la sinteza moleculelor lor.
  2. Dacă organismul ar asimila din alimente mai mulți aminoacizi decât necesită.
  3. În inaniție sau diabet zaharat, când lipsesc glucidele sau e dereglată asimilarea lor.

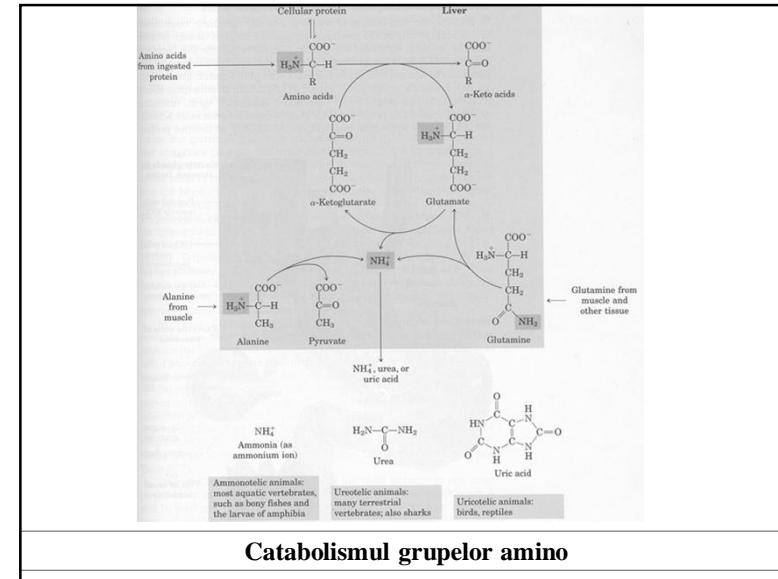
- Fondul comun de aminoacizi echilibrat după necesitățile organismului este utilizat în biosinteza proteinelor.
- Sinteza are loc la nivelul ribozomilor prin traducerea informației genetice, vehiculate de mRNA.
- Sunt descrise afecțiuni generalizate ale sintezei proteinelor cauzate de malnutriție proteică (*sindromul Kwashiorkor*) sau de malnutriție protein-calorică.

- Aceste maladii sunt caracterizate prin: reducerea marcată a masei musculare, diminuarea concentrației proteinelor plasmaticice (cauzând edeme), hipotonie, astenie etc.
- Consecințe clinice majore se depistează și în dereglările atașării lanțurilor oligozaharidice (*sindromul de hipoglicozilare*) în procesul de maturizare a glicoproteinelor.
- Se manifestă prin retard psihomotor și neurologic, anomalii osoase și hipotonie musculară, cu deces în primii ani de viață.

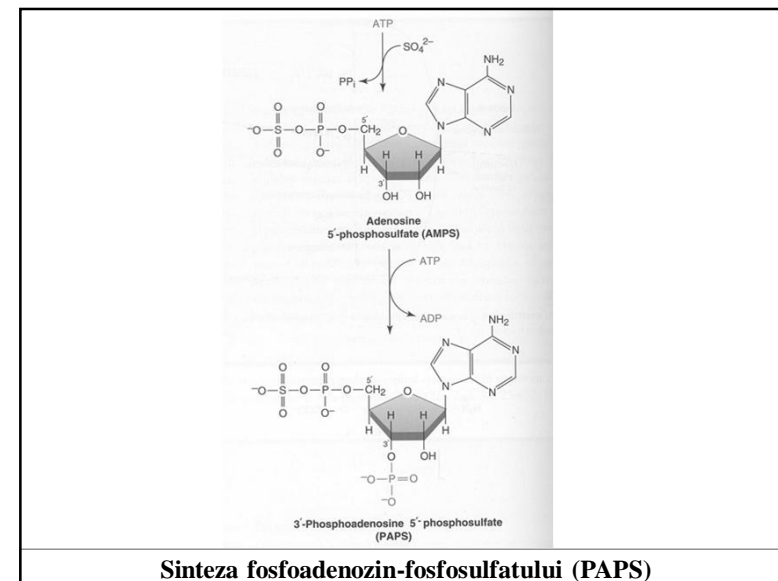
- Anomaliile sintezei unei anumite proteine constituie un număr major de boli monogenetice (peste 600).
- La mutațiile sintezei unei proteine enzimatică, receptorului sau unui transportator, afecțiunea se încadrează în grupul erorilor înnăscute de metabolism (peste 500 descrise la moment).

- O sursă de aminoacizi ai fondului metabolic comun este proteoliza citoplasmatică sau lizozomală.
- Prima predomină în mușchi, cealaltă – în ficat și sistemul macrofagal.
- Stările caracterizate prin amplificarea proteolizei (*hipercatabolice*) sunt declanșate de acțiunea hormonilor respectivi (catecolamine, cortizol, citokine) ca răspuns la situații extremale (traume, șoc, intervenții chirurgicale, arsuri, infecții etc.).

- De rând cu biosinteza proteinelor există și alte căi metabolice în care sunt implicați aminoacizii.
- De asemenea funcționează căi comune ale unor grupe de aminoacizi.
- Prin implicațiile lor multiple, o deosebită importanță au procesele de dezaminare, transaminare, decarboxilare.



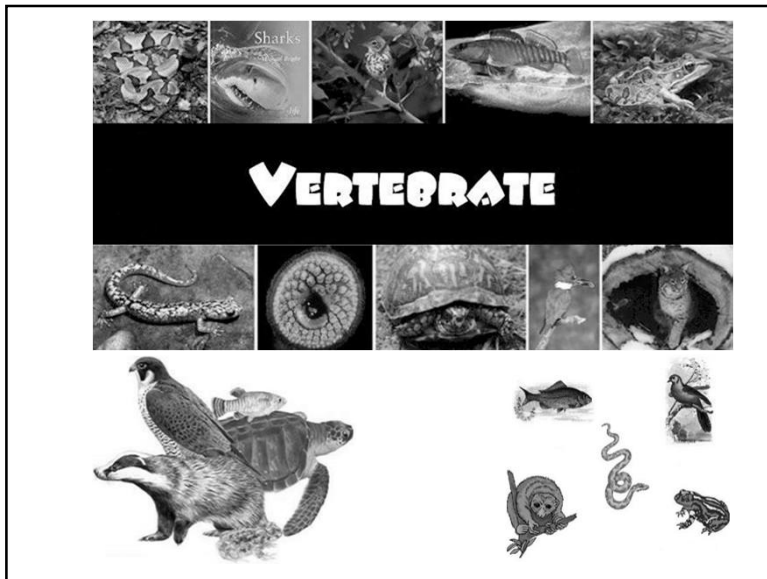
- Decarboxilarea asigură formarea unei game largi de amine biogene.
- Transaminarea constituie o etapă-cheie în catabolismul și anabolismul aminoacizilor.
- Grupele –SH și –OH oferă aminoacizilor respectivi o serie de particularități metabolice.



- Catabolismul are drept scop furnizarea energiei și a unor componente structurale celulelor imunocompetente și altor compuși, ce au ca rol susținerea funcțiilor vitale în condițiile unui aport caloric limitat și regenerarea țesuturilor lezate.
- În faza acută a inflamației crește nivelul plasmatic al complementului, fibrinogenului, proteinei C și se diminuează concentrația plasmatică a albuminei.

### *Soarta amoniacului*

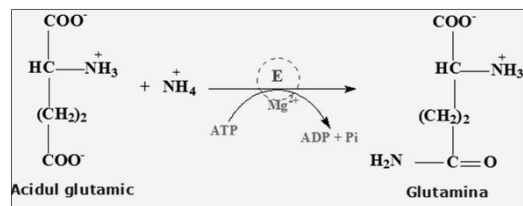
- Format prin intermediul multiplelor căi metabolice, este un compus deosebit de toxic.
- Evolutiv amoniacul se utilizează:
  1. O parte din  $\text{NH}_4^+$  format la degradarea aminoacizilor este reutilizată la biosinteza compușilor azotați.
  2. Surplusul de  $\text{NH}_4^+$  la majoritatea vertebratelor este transformat în uree și excretată din organisme.





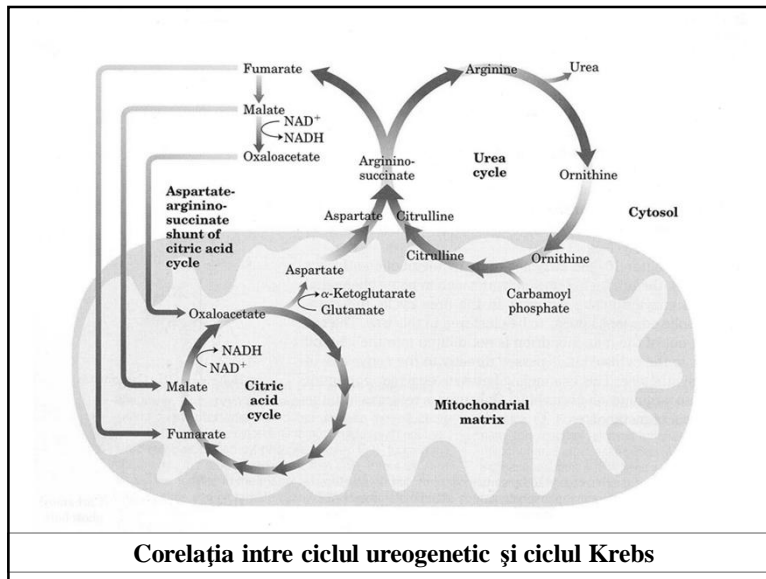
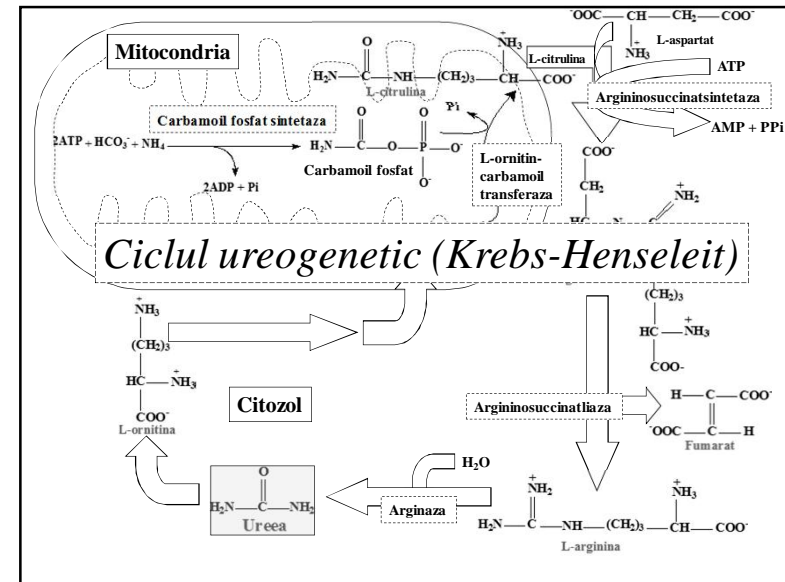
3. Păsările și reptilele terestre transformă  $\text{NH}_4^+$  în acid uric pe care îl elimină.
4. Animalele acvatice îl secretă sub formă de  $\text{NH}_4^+$ .
  - $\text{NH}_4^+$  se formează în organismele animalelor, în majoritatea cazurilor, pe calea transdezaminării.
  - Amoniacul produs în intestin (sub acțiunea florei microbiene la degradarea proteinelor) este absorbit și transportat prin sistemul-port spre ficat.

- Numai o cantitate foarte mică de  $\text{NH}_4^+$  este dislocată în sânge în formă liberă, fapt reflectat de concentrația plasmatică redusă: 10-20 mg la 100 mL.
- Cea mai mare parte este sub formă de glutamină – reacție catalizată de *glutamin sintetază*, o enzimă localizată în toate celulele:



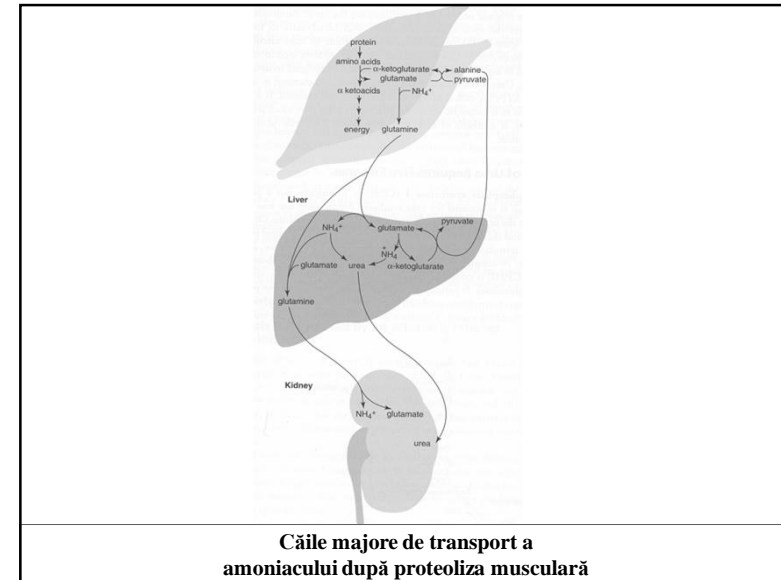
- Transportul  $\text{NH}_4^+$  în această formă justifică concentrația plasmatică majorată de 3-5 ori a glutaminei față de ceilalți aminoacizi.
- Glutamina, substanța neutră, netoxică penetrează ușor membranele celulare.
- În ficat și rinichi, sub influența glutaminazei, are loc hidroliza ireversibilă a glutaminei în glutamat și  $\text{NH}_4^+$ , din care se sintetizează ureea; 80-90% din conținutul total de amoniac sunt transformate în compusul vizat și eliminat prin urină.

- Ureea se formează în cadrul unei secvențe ciclice de reacții tradiționale, denumite *ciclul ureogenetic* sau *Krebs – Henseleit*.



- *Amoniacul* e foarte toxic pentru organismul uman.
- Efectul toxic al amoniacului se explică prin concentrația mare de ioni de amoniu, ce dezechilibrează reacția catalizată de glutamat dehidrogenază, cu formarea glutamatului.

- Acesta epuizează concentrația de  $\alpha$ -cetoglutarat – produs intermediar al ciclului Krebs, cu reducerea reacțiilor de generare a ATP, ce dereglează, în primul rând, funcția creierului.
- Ultima reacție e însoțită de crearea unui produs intermediar macroergic fixat de enzimă (glutamil-5-fosfat). Centrul activ al *glutamil sintetazei*, adăugând  $\text{NH}_4^+$ , formează glutamina, cu eliberarea fosfatului.



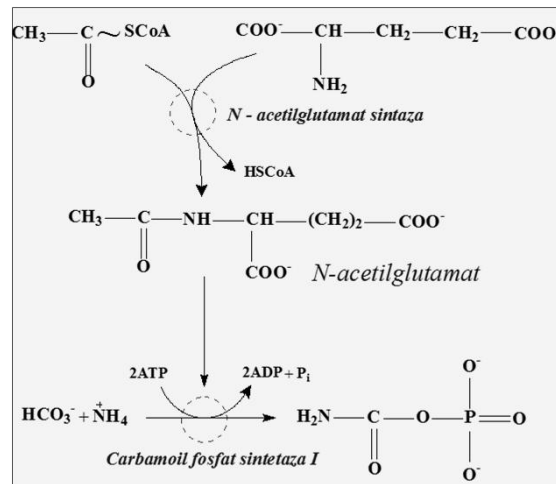
### ***Hiperamonemiile***

- Sunt cauzate de către erorile înnăscute ale ureogenezei și acideiilor organice, imaturizarea ficatului (hiperamonemia trecătoare a nou-născutului).
- Hiperamonemiile neonatale sunt caracterizate prin vomă, letargie, lipsa apetitului, atacuri de apoplexie și comă.
- Defectele descrise pot fi identificate prin măsurările de laborator corespunzătoare.

- În cazuri acute de hiperamonemie, îndepărtarea excesului de amoniac prin dializă este o terapie eficientă.
- În situațiile respective este important de a interzice ingestia de proteine.
- Au fost elaborate metode de tratament și s-a arătat a fi eficiente perioade îndelungate de timp, ce sunt bazate pe excreția de azot în forme diferite de uree.



### Sinteza N-acetilglutamatului și rolul lui de activator în sinteza carbamoil fosfatului



### Deficiența activității enzimelor ciclului ureic

- Chiar și eliminarea normală de azot și prevenirea amonemiei toxice necesită funcționarea ciclului ureic.
- Copiii născuți cu deficiență totală a uneia sau mai multor enzime al ciclului supraviețuiesc, doar cel mult câteva zile.
- Multe deficiențe enzimatică identificate sunt parțiale; se sugerează ideea, că enzimele în cele mai multe cazuri au probabil alterate valorile  $K_m$ , mai mult decât valorile  $V_m$ .

- Sunt cunoscute cazuri de deficiență în fiecare enzimă a ciclului uric.
- Întreruperea ciclului în orice punct afectează metabolismul azotului pentru că, unii dintre intermediari pot difuza din hepatocite, se acumulează în sânge, și trec în urină.
- De aceea simptomologia, pronosticul și tratamentul este diferit pentru fiecare deficiență enzimatică.
- În general acestea sunt patologii grave cu indici măriți de retard mintal, peticism, comă și moarte precoce.

- **Deficiența în carbomoilfosfat sintetazei (tip I):**
- ✓ Dieta cu proteine puține suplimentate cu arginină a fost folosită în baza ipotezei că activarea sintezei N-acetilglutamat de către arginină ar stimula indirect nivelul scăzut de carbamoilfosfat sintetază capabile să asigure îndeajuns funcționarea ciclului uric.
- ✓ În general, această deficiență este asociată cu retard mintal, letargie, comă, vomă, exitus după naștere care poate fi consecință indirectă a perioadelor de hiperamonemie necontrolată.

➤ **Deficiența în N-acetilglutamat sintetaza:**

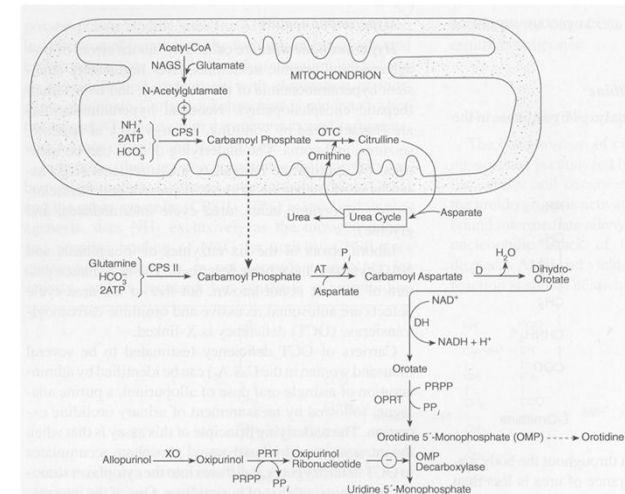
- ✓ S-a depistat hiperamonemie și hiperaminoacidemie generalizată la un nou-născut al cărui ficat era incapabil de sinteza N-acetilglutamatului.
- ✓ În acest caz metabolismul normal al azotului era menținut printr-o dietă săracă în proteine și administrare de carbamoilglutamat, un analog al N-acetilglutamatului ce este și un activator al carbamoilfosfat sintetazei.

➤ **Deficiența în ornitin transcarbamoilază (tipII):**

- ✓ Analiza genetică în deficiența a ornitin transcarbamoilazei, indică faptul că gena este localizată pe cromozomul X.
- ✓ Din această cauză bărbații sunt mai afectați ca femeile, care sunt asimptomatice, ca heterozigoți.
- ✓ Pacienții cu deficiența OCT pot fi identificați la administrarea bucală a unei singure doze de alopurinol, urmată de determinarea excreției orotidinei.

➤ Principiul fundamental al acestei probe constă în acumularea carbamoil fosfatului intramitocondrial la OCT heterozigoți, acesta difuzează în citoplasmă, stimulând biosinteza pirimidinelor. Unul dintre intermediarii în această cale – **orotidina** – se acumulează și duce la **orotidinurie**.

➤ Sensibilitatea acestui test este mărită de fluxul în calea de biosinteză a pirimidinelor. Sporirea fluxului este realizată de către alopurinol, care prin calea oxipurinol ribonucleotidei inhibă formarea produsului final uridin 5'-fosfat (UMP) în biosinteza pirimidinelor.



**Corelația metabolică între sinteza mitocondrială a carbamoil fosfatului la formarea ureei și canalului carbamoil fosfat în sinteza pirimidinei**

- Diagnozele prenatale pot fi realizate de către probele enzimelor corespunzătoare și analiza de DNA.
- Hiperamonemie neonatală acută, indiferent de cauză, este un pericol medical și necesită micșorarea imediată și rapidă a nivelelor de amoniu pentru a preveni efectele serioase la nivelul creierului.
- Măsurările includ hemodializa, transfuzia, dializa peritoneală și administrarea hidrocloridei argininei.

- Devierea azotului de a produce altceva decât uree este obținută prin administrarea benzoatului de sodiu sau fenilacetatului de sodiu (sau de calciu), care pot înlocui formarea ureei și preveni amonemia toxică, conjugatele (amide) sunt rapid eliminate în urină.

- O terapie adecvată constă în restricția dietei de proteine și administrarea  $\alpha$ -ceto analogilor aminoacizilor esențiali, ce reduce preluarea totală de azot și distrage azotul de la excreția spre aminoacizii esențiali necesari sintezei proteice.
- Completarea argininei ca precursor al ornitinei este esențială în ciclul ureei.

- Reacțiile ce formează aceste amide, au fost crezute a fi importante doar ca mijloc de a elimina acizii organici străini ca acidul hipuric și fenilacetilglutamină.
- În capitolele respective sunt descrise reacțiile cum glicina poate fi formată în cantități mari din majorele fonduri comune metabolice.
- Glutamina este de asemenea valabil folosită cât timp reacțiile anaplerotice mențin necesarul de  $\alpha$ -cetoglutarat.

- Cu menajeri atente reacțiile de detoxifiere prin utilizarea benzoatului și a fenilacetatului pot înlocui formarea ureei și preveni amonemia toxică, conjugatele sunt rapid eliminate în urină.
- Un tratament adițional ce minimizează amonemia toxică este substituția în dietă a  $\alpha$ -cetoanalogilor câtorva aminoacizi; aceasta reduce preluarea totală de azot și distrage azotul de la excreție spre aminoacizi esențiali necesari pentru sintezele proteice.

- Crește de asemenea și acidul orotic, presupunându-se că carbamoilfosfatul nu poate fi folosit pentru a forma citrulina, difuzează în citozol, unde condensează cu aspartatul, favorizând în final sinteza orotatului.
- Aceasta confirmă că sinteza normală de orotat este limitată în citozol de carbamoilfosfat sintetaza II și că producția în exces a carbamoilfosfatului menită pentru sinteza de uree trece de normalul mecanism de control.

- Acidul hipuric este secretat rapid pentru că compensarea acestuia este de cinci ori mai mare decât viteza de filtrare glomerulară a acestuia.
- Azotul glicinei derivă din amoniul dintr-o reacție complexă care utilizează  $\text{CO}_2$ , NADH,  $\text{N}^5$ ,  $\text{N}^{10}$ -metilentetrahidrofotal (sursă a unei singure unități de carbon) și piridoxal fosfat, catalizat de către glicin sintaza mitocondrială (glicina clivează enzima).
- Administrarea fenilacetatului sau fenilbutiratului mărește excreția fenilacetilglutaminei.

- Excreția fenilacetilglutaminei produce pierderea a doi atomi de azot.
- Deficiența NAG sintazei nu poate fi tratată prin administrarea NAG-ului, pentru că NAG suferă inactivarea citozolică prin deacilare și nu este prompt permeabilă peste membrana mitocondrială internă.
- Un analog al NAG-ului, N-carbamoilglutamat, activează CPSI, nu distribuie proprietăți nedorite ale NAG și ar fi efectivă în administrarea acestei deficiențe.

➤ **Deficiența în argininosuccinat sintetază:**

- ✓ Incapacitatea de a continua ciclul uric prin condensarea citrulinei cu aspartatul, determină acumularea citrulinei în sânge și excreția sa în urină.
- ✓ În unele cazuri o majorare a azotului excretat poate fi sub formă de citrulină.
- ✓ În intenția de a reduce aportul de azot, terapia necesită o suplimentare specifică de arginină pentru sinteza proteinelor și formarea creatinei și ornitinei, care de asemenea au și alte roluri, nu numai în sinteza ureei.

➤ **Deficiența în argininosuccinat liaza:**

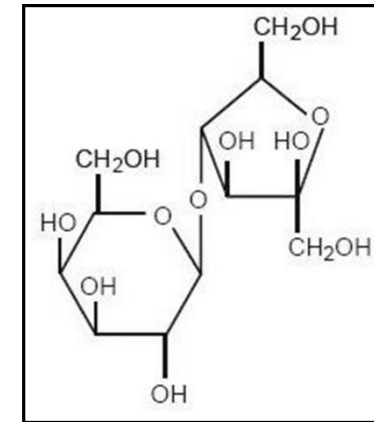
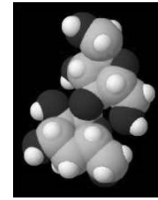
- ✓ Incapacitatea de a scinda argininosuccinatul pentru a forma arginina, se aseamănă cu deficiența argininosuccinat sintetazei.
- ✓ În acest caz argininosuccinatul este excretat în cantități mari.
- ✓ Din motive neclare severitatea simptomelor acestei boali variază foarte mult, astfel fiind greu de evaluat efectul terapiei.
- ✓ Totuși, restricția alimentară a azotului, excreția alternativă de azot prin administrarea de benzoat și fenilacetat, suplimentarea de arginină par a fi folositoare.

➤ **Deficiența în arginază:**

- ✓ Este o patologie rară ce cauzează anomalii în dezvoltarea și funcția SNC.
- ✓ Astfel arginina se acumulează și este excretată; la fel ca și precursorii argininei și produșii metabolismului argininei.
- ✓ O parte din uree de asemenea este excretată, fapt atribuit unui tip secundar de arginază, depistată în rinichi.
- ✓ Prin cantități mici de azot în dietă incluzând aminoacizi esențiali, cu excepția argininei, sau în unele cazuri folosind cetoanalogii în locul aminoacizilor esențiali se obțin rezultate favorabile ca și adaosul de benzoat de sodiu.

- Cea mai obișnuită cauză a hiperamonemiei la adulți este boala ficatului (de ex., datorită abuzului de etanol, infecție sau cancer).
- Abilitatea de a detoxifica amoniacul este micșorată în proporții de severitatea daunei.
- În boli avansate (de ex., ciroze), hiperamonemia este sporită prin manevrarea sângelui portal care transportă amoniacul de la tractul intestinal și alte organe interne la circulația sanguină sistemică (traversând ficatul) și duce la encefalopatie portal-sistemică.

- În plus la restricția dietei de proteine, creșterea colonială a bacteriilor trebuie să fie supresată de către antibiotice și administrarea lactulozei - o dizaharidă neasimilabilă.
- Bacteriile tifoide catabolizează lactuloza la acizi organici care convertesc  $\text{NH}_3$  la  $\text{NH}_4^+$ , astfel micșorând absorbția  $\text{NH}_3$  în circulația portală.
- Catabolismul lactulozei, de asemenea, duce la formarea particulelor osmotice active care atrag apa în interiorul colonului, produc scaun acid și permit pierderea amoniacului ca ioni de amoniu.



Lactuloza  
(4-O-β-D-galactopiranozil-β-D-fructofuranoza)