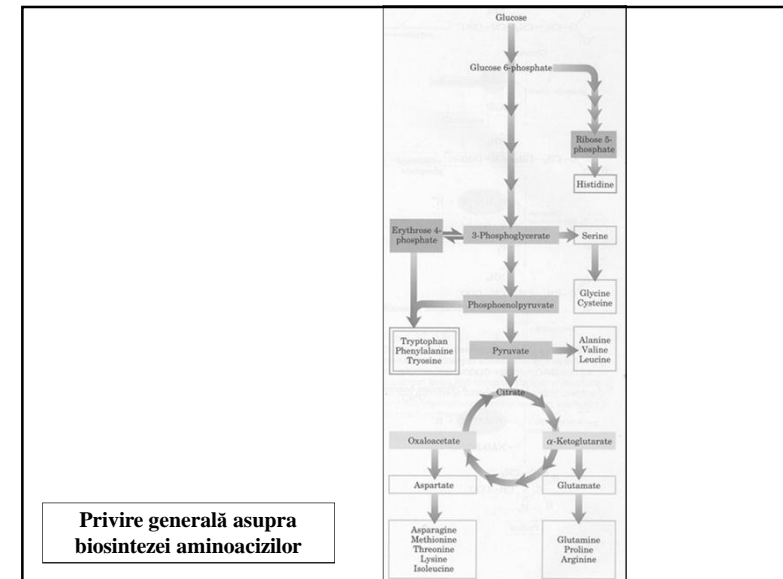


- Aminoacizii neesențiali (și precursorii lor) sunt acidul glutamic (acid α -cetoglutaric), acid aspartic (acid oxaloacetic), serina (acid 3-fosfogliceric), glicina (serina), tirozina (fenilalanina), prolina (acid glutamic), alanina (acid piruvic), cisteina (metionina și serina), arginina (glutamat- γ -semialdehidă), glutamina (acid glutamic) și asparagina (acid aspartic).
- Aminoacizii pot fi clasificați ca cetogenici și glucogenici.

Metabolismul unor aminoacizi individuali

- Țesuturile mamiferelor sintetizează aminoacizi neesențiali din scheleți carbonici derivați din lipide sau carbohidrați, sau din transformările care implică aminoacizii esențiali.
- Azotul este obținut din NH_4^+ sau din alți aminoacizi.

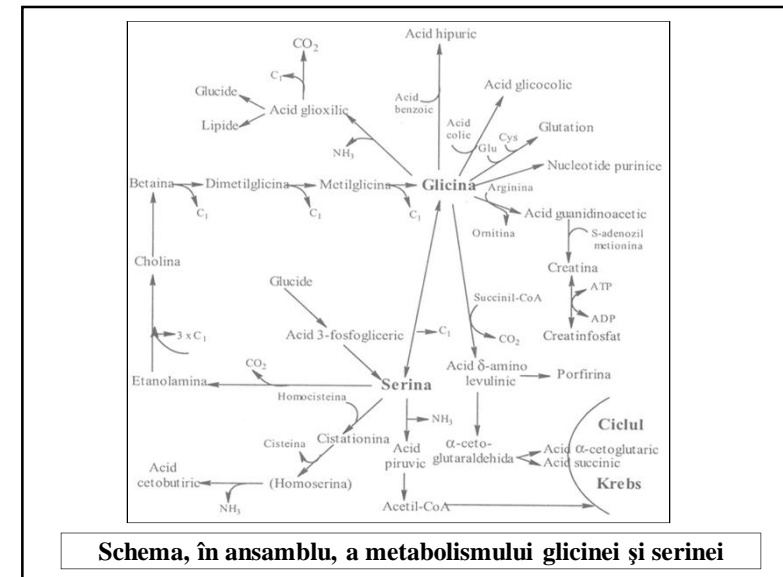


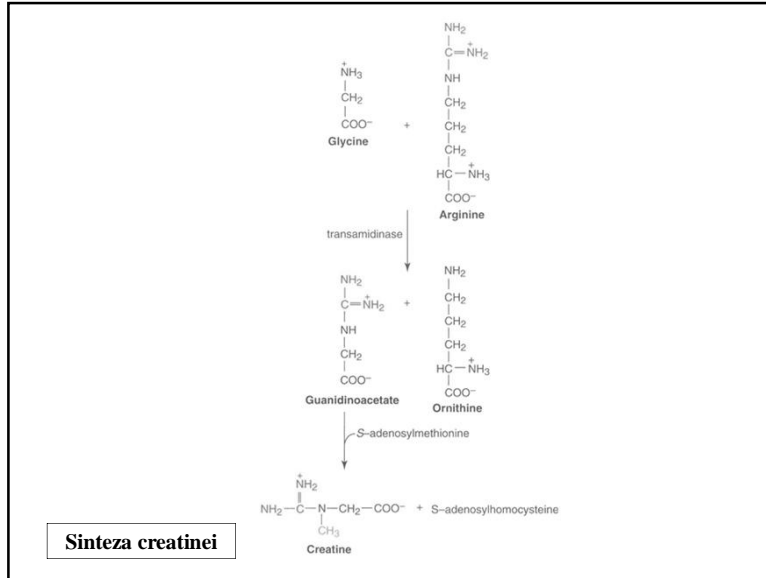
Dereglările metabolismului glicinei

- Catabolismul glicinei are loc primordial în celulele ficatului.
- Complexele enzimatice prezintă agregate macromoleculare și sunt localizate în mitocondrii.
- Glicinuria ce se observă în unele cazuri e dependentă de sex (X-cromozom) și e în corelație cu tulburările de absorbție în tubii renali; fenomenul are loc la conținut normal de glicină în sânge.

- O altă afecțiune se caracterizează prin excreție majoră de oxalat, independentă de alimentarea cu oxalați.
- La progresarea maladiei are loc formarea calculilor în căile urinare, apariția nefrocalcinozei și o infecție recidivă a căilor urinare.
- Insuficiența renală și hipertonia sunt cauzele decesului în fragedă vârstă.
- Surplusul de oxalat e de natură endogenă, probabil se formează din glicină (dezaminarea glicinei duce la formarea glioxilatului – precursorul oxalatului).

- Defectul metabolic constă în dereglarea metabolizării glioxilatului, transformării lui în formiat sau glicină și, în consecință, glioxilatul se transformă în oxalat.
- E verosimil că dereglarea ereditară – hiperoxaluria primară – este consecința insuficienței glicintransaminazei și a dereglărilor oxidării glioxilatului în formiat.





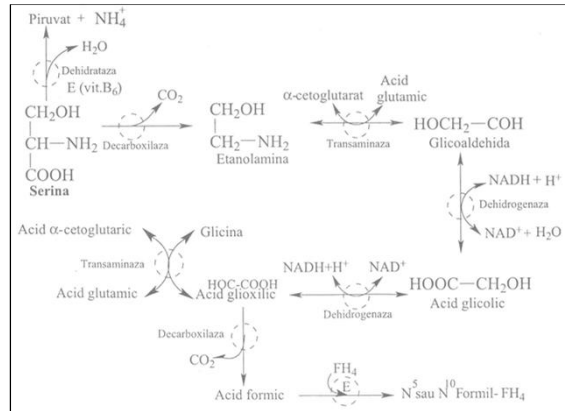
- Acest proces se caracterizează prin fenomenul de pereamidinare și peremetilare.
- Enzima *transaminidaza* transferă gruparea guanidinică. Transferul grupelor metil e catalizat de metiltransferaze.
- Cea mai mare parte de creatină se află în mușchii scheletali.
- În condițiile surplusului de ATP este fosforilată la *fosfocreatină*. Fosfocreatina cedează cu ușurință ADP-ului restul de fosforil, rezultând ATP, singură transformându-se în creatină.

- În cazul solicitării prin conversia fosfocreatinei în creatină, se obține momentan o anumită cantitate de ATP, până la intrarea în funcție a glicolizei, cu fosforilarea oxidativă.
- Din creatină, prin anhidrizare, se obține creatinina, formă de excreție a acestui compus.
- Cantitatea de creatinină depinde de masa musculară totală. E un component azotat al sângelui, cel mai puțin variabil (0,7-1,2 mg/100mL).

- Cantitatea de creatinină excretată în 24 ore pentru 1 kg greutate corporală este constantă la același individ și se numește *coeficient de creatinină* (20-26 mg bărbați și 14-22 mg femei).
- Deficitul genetic al creatinei este cauzat de mutații la nivelul genelor implicate în biosinteza sau transportul creatininei.
- Afecțiunile se caracterizează prin retard neuromotor și leziuni neurologice, cauzate de acumularea guanidino-acetatului. Administrarea de creatină ameliorează tabloul clinic.

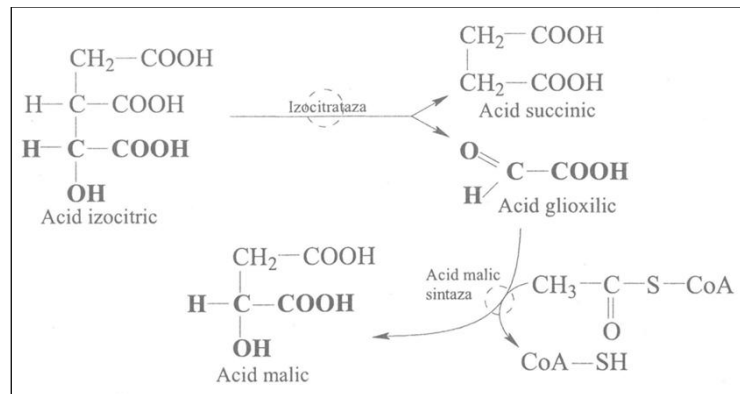
Metabolismul serinei

- Serina poate fi supusă următoarelor modificări (vezi și transformările treoninei):

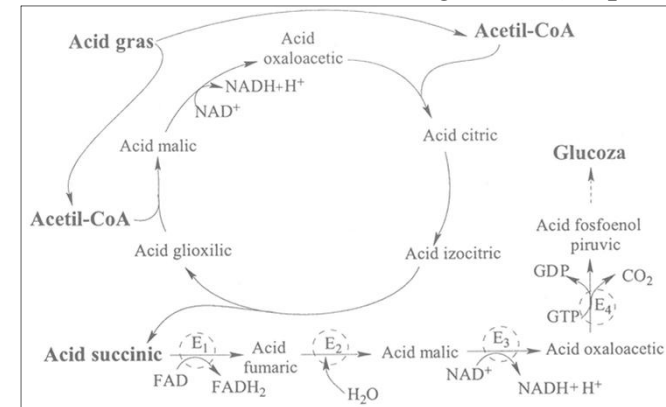


- Etanolamina, produsul decarboxilării, poate fi utilizată în sinteza cholinei prin intermediul *acidului fosfatidic* și al *S-adenozil metioninei*.
- Cholina este oxidată apoi la betaină, după care pierderea celor trei grupe CH₃ va finaliza cu generarea glicinei.
- Prin dezaminarea oxidativă (sub influența unei *glicinoxidaze specifice*) sau prin transaminarea reversibilă, glicina este transformată în *acid glicolic*, care poate fi momentan decarboxilat oxidativ în CO₂ plus *acidul formic* care nu este eliberat, dar captat de FH₄ pentru formarea N⁵-formil-FH₄ sau N¹⁰-formil-FH₄.

- Acidul glicolic format și din izocitrat, reacție catalizată de o *izocitratază*, este condensat cu acetyl-CoA în acidul malic.



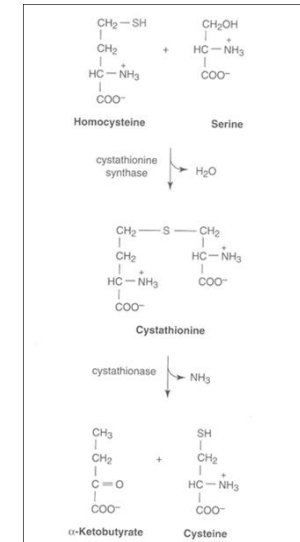
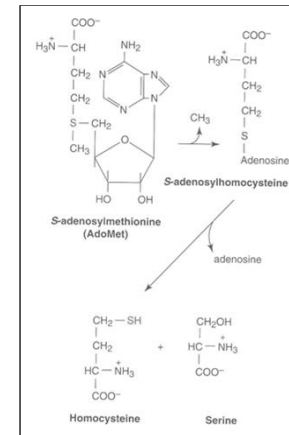
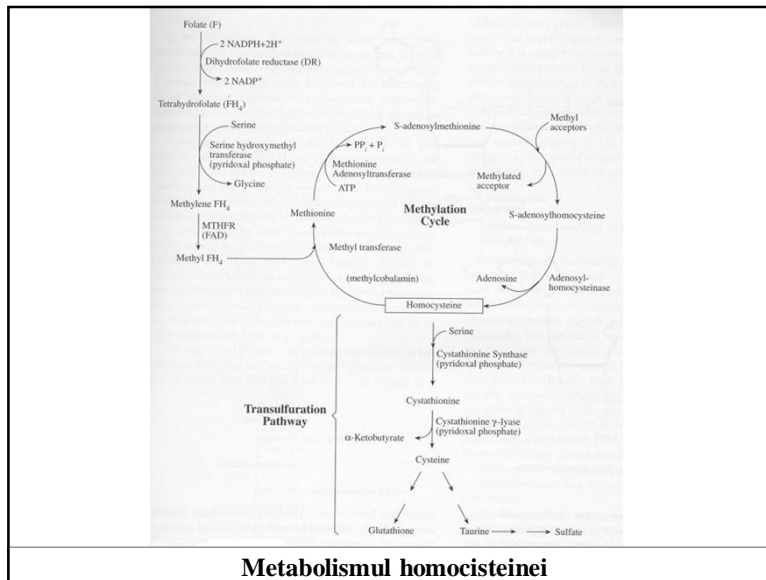
- S-a constatat că acidul glicolic este un metabolit de contact între metabolismul glucidic și lipidic.



Transformările acetyl-coenzimei A în glucoză în ciclul acidului glicolic

- Serina poate fi convertită în glicină grație unei enzime *specifice* – *serin-hidroxiometil transferaza* care transferă grupa formil. Enzima necesită două coenzime: la prima etapă are loc formarea unei baze Schiff intermediară între serină și PAP. În faza a doua enzima eliberează glicina și transferă formaldehida pe tetrahidrofolat (FH₄) prin eliberarea unei molecule de apă și formarea de N₅ – N₁₀-metilen-FH₄. Ultimul compus poate fi transformat de alte enzime în N₅ – metil-FH₄ sau N₅ – (N₁₀ –) formil FH₄.

Dereglările metabolismului aminoacizilor ce conțin sulf



A. Cistinuria (cistin-lizinuria):

- ✓ Afecțiune metabolică ereditară în care excreția cistinei e majorată de 20-30 ori.
- ✓ Se elimină, de obicei, lizina, arginina și ornitina.
- ✓ Se presupune prezența dereglărilor în reabsorbția acestor patru aminoacizi în tubii renali, ce se realizează în același fragment renal.

- ✓ Solubilitatea mică a cistinei favorizează formarea calculilor în tubii renali.
- ✓ În urina bolnavilor se depistează și L-homocisteina.
- ✓ În cazul respectiv se micșorează tendința de formare a calculilor (L-homocisteina are o solubilitate mai mare).

- Deficiența de cistationin sintaza cauzează acumularea homocisteinei, și aceasta cauzează nivele mari de metionină, ce sunt formate prin reutilare.
- Nu a fost stabilit nici un mecanism prin care să se explice de ce acumularea de homocisteină ar trebui să ducă la dereglări patologice, dar deficiența sintazei este asociată cu multe anomalii.

B. Cistinoza:

- ✓ Afecțiune ereditară, cu formarea cristalelor de cistină în țesuturi și organe (predominant în sistemul reticulo-endotelial).
- ✓ Se depistează și o aminoacidurie totală.
- ✓ Dereglări evidente în rinichi, cu fenomene de insuficiență renală în copilărie.
- ✓ Se consideră că dereglările cardinale sunt localizate în lizozomi (deficit al transportatorului lizozomal pentru cistină).

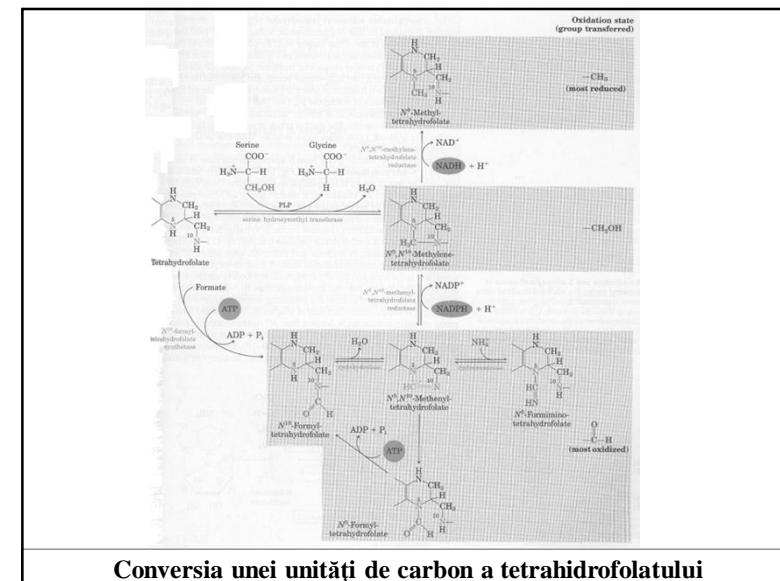
c. Homocisteinuria

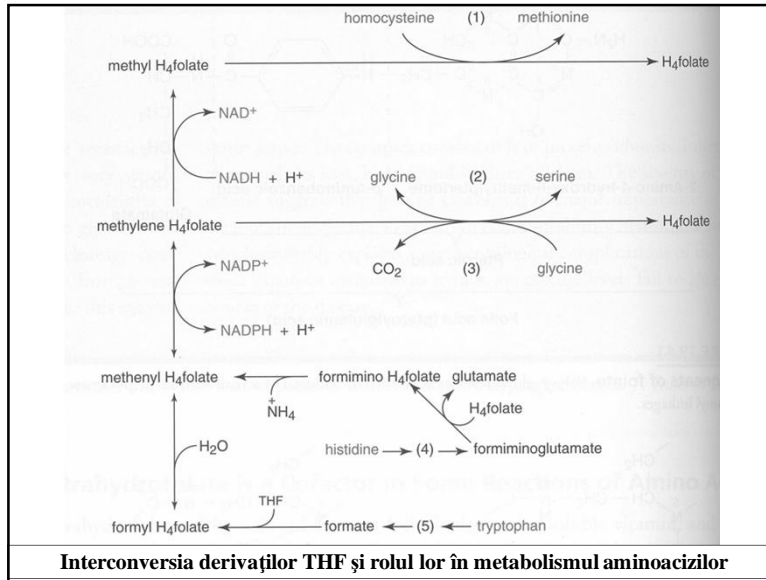
- ✓ Homocisteina se excretă împreună cu S-adenozil-metionina (până la 30 mg în 24 ore).
- ✓ Sunt caracterizate patru tipuri de homocisteinurie.
- * Tipul I - este defectă enzima *cystationin-β-sintaza* (un deficit al transportatorului lizozomal pentru cisteină), se întâlnește osteoporoza, tromboza, retard mintal, dereglări ale cristalinului.

- Sunt două forme, sensibilă și nesensibilă la vit. B₆.
- Dieta cu conținut mic de metionină și mare de cistină preîntâmpină dereglările din fragedă copilărie.
- * Tipul II - este defectă *N⁵,N¹⁰-metilen-FH₄-reductaza*.
- * Tipul III - o activitate mică o are *N⁵-metilen-FH₄: homocistein transmetilaza* determinată de tulburările în sinteza metilcobalaminei.

* Tipul IV - a activitate minimă a *N⁵-metilen-FH₄: homocistein transmetilazei*, cauzată de dereglările absorbției cobalaminei în intestin.

- Adăusul vitaminelor B₁₂, B₆ și a acidului folic reduc nivelul ridicat în ser de homocisteină, micșorează morbiditatea și mortalitatea de afecțiunile vasculare aterosclerotice cauzate de hiperhomocisteinemie.

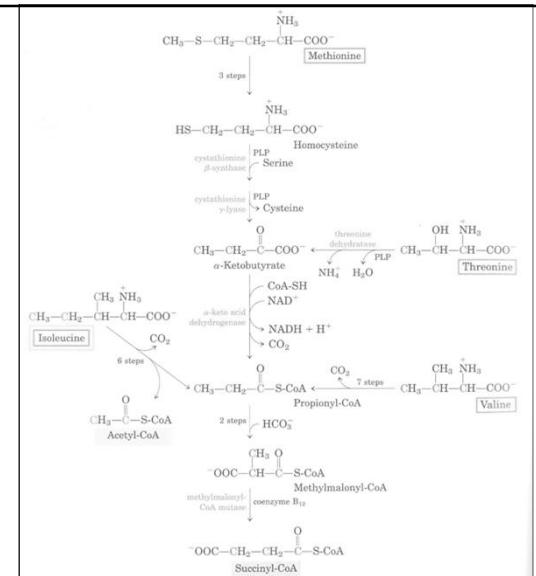




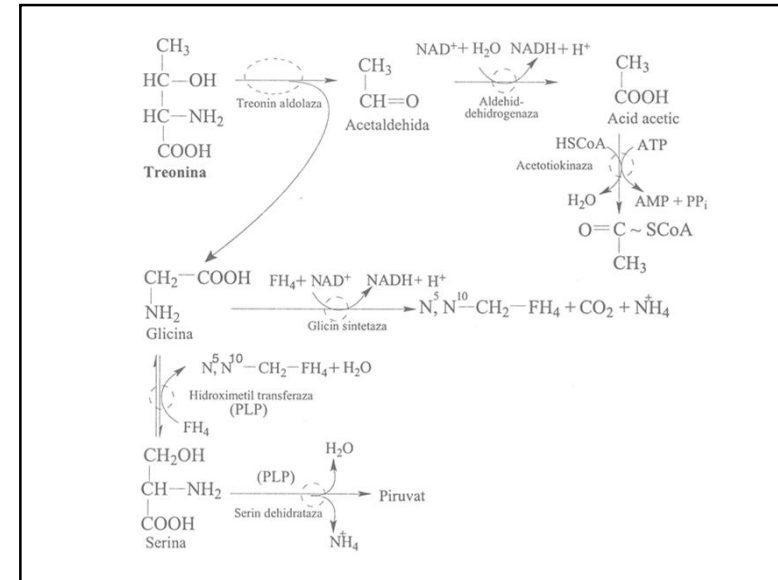
- Osteoporozele și alte anomalii scheletice se dezvoltă în timpul copilăriei.
- Retardul mintal este unul dintre primii indici ale acestei deficiențe.
- Tromboembolismul și ocluzia vasculară poate fi întâlnită la orice vârstă.
- Încercările de a trata această leziune biochimică sunt complexe grație varietății de simptome.
- Restricția de metionină și alimentarea cu betaină (sau cu precursorul său – colina) diminuează nivelul de homocisteină.

- Aceasta sugerează ideea că acest tip de deficiență poate fi cauzată de mai mult decât un singur tip de mutație genică.
- În contrast cu manifestările severe ale deficienței de cistationin sintaza lipsa de cistationază nu pare a cauza vre-o anormalitate clinică, cu excepția acumulării de cistationină și excreția acestui compus în urină;

Căile catabolice pentru metionină, izoleucină, treonină și valină



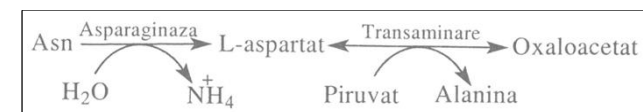
Dereglările metabolismului treoninei



Metabolismului acidului aspartic și al asparaginei

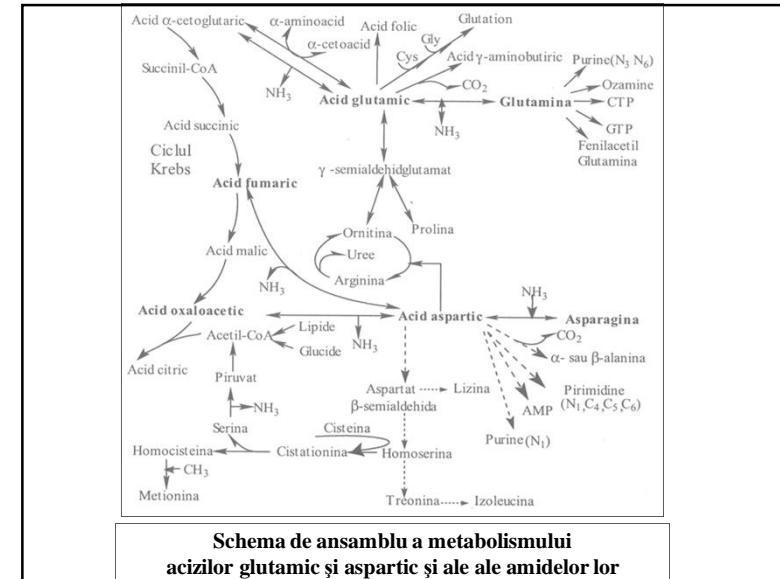
- Acidul aspartic este format prin transaminare din acidul oxaloacetic și singur poate ceda grupa aminică prin transaminare pentru formarea altor aminoacizi.
- Oxaloacetatul ocupă un loc-cheie în ciclul Krebs – captează moleculele de acetyl-CoA provenite din glucide și lipide și, de altfel, e punctul de plecare pentru gluconeogeneză.
- Acidul aspartic se poate încadra în ciclul Krebs prin acidul fumaric, după dezaminarea sa.

- De asemenea, este un precursor în sinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice, are un rol important în ureogeneză.
- Fiind decarboxilat, se formează β-alanina – un constituent al coenzimei A.
- În prezența ATP, acidul aspartic adăunează amoniac, formând asparagina – o formă-rezervă de amoniac la vegetale.
- De altfel asparagina poate fi transaminată:



Asparagina + α -cetoglutarat \leftrightarrow Glutamat + Acid α -cetosuccinic

- Ultimul acid e scindat de o ω -amidază, cu eliberare de OA + NH₃ + H₂O.
- La unele organisme (bacterii, vegetale, levuri), acidul aspartic este precursorul în sinteza treoninei, izoleucinei, metioninei și lizinei.
- La om însă acești patru aminoacizi sunt indispensabili.
- Schematic, mai jos, sunt demonstrate implicațiile în metabolism ale acizilor glutamic, aspartic și amidelor lor.



Metabolismului acidului glutamic și al glutaminei

- Acidul glutamic, ca și acidul aspartic, precum și aminele respective ocupă un loc important în metabolismul compușilor azotați.
- S-a constatat deja că acidul glutamic este calea cardinală de utilizare a amoniacului în compușii biologici și este situat în calea celorlalți aminoacizi.
- Împreună cu amida sa, glutamina joacă un rol principal în stocarea și eliminarea amoniacului.

- Contribuie, de asemenea, în biosinteza nucleotidelor purinice.
- Se constată că unii aminoacizi derivă din acidul aspartic și, de altfel, el participă și la sinteza nucleotidelor purinice și pirimidinice și este necesar pentru formarea ureei.
- Acești doi aminoacizi sunt egal importanți în metabolismul intermediar general: α -cetoacizii lor sunt intermediarele ciclului Krebs și constituie punctele de contact între metabolismul glucidic și proteic.

- Acidul glutamic se formează din acidul α -cetoglutaric prin aminarea reductivă sau prin transaminare.
- El participă activ în procesele de transaminare, cedând grupa aminică pentru formarea altor aminoacizi..
- La decarboxilare, se generează acidul γ -aminobutiric – un mediator de inhibiție în sinapse, ce sunt localizate la nivelul creierului.
- Este necesar pentru sinteza glutathionului, e constituint al acizilor pteroilglutamic și folic, cu rol decisiv în transportul unităților monocarbonice.

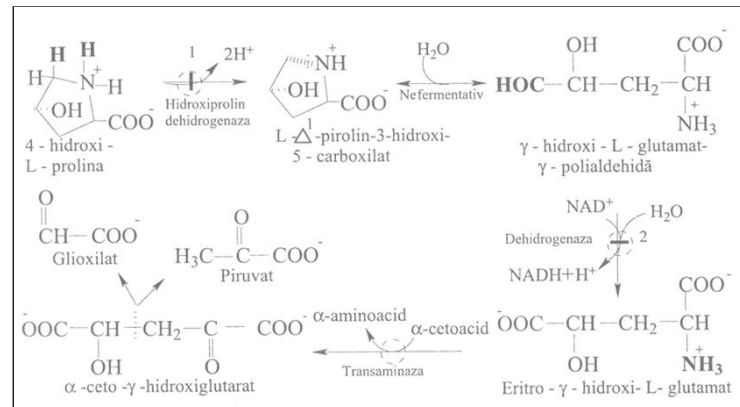
- Reglează homeostazia acido-bazică prin reacția *glutaminazei* (elimină NH_3).
- Ultimul este eliminat sub forma ionului de amoniu, împreună cu protonii prezenți în filtratul primar.
- S-a elucidat formarea glutaminei din acidul glutamic și vom vedea în continuare utilizarea azotului amidic în sinteza nucleotidelor purinice, formarea carbamoil fosfatului și aminarea UTP la CTP.

- Corelația între acidul glutamic, ornitină, prolină, arginină (cu un rol deosebit în sinteza ureei) este ilustrată în figura de mai sus. Reacțiile respective sunt reversibile.
- *Glutamina* permite stocarea amoniacului, care este toxic pentru țesuturile animale și este, deci, un intermediat în eliminarea amoniacului pe căile urinare.
- La mamifere provine prin hidroliza glutaminei sanguine la nivelul rinichilor.

- Glutamina ia parte la formarea *ozaminelor*.
- Ca și glicina, participă în procesele de dezintoxicație, de exemplu, a acidului fenilacetic, care este excretat sub forma combinată cu α -aminogrupa glutaminei (vezi metabolismul fenilalaninei).
- Glutamina este și un substrat energetic, prin conversia sa în intermediarii ciclului Krebs, în țesuturile cu ritm rapid de diviziune celulară (1 moleculă de glutamină eliberează 24 moli de ATP).

- Glutamina reprezintă 60% din fondul aminoacidic prezent în mușchi, unde are loc o sinteză activă a ei.
- *Glutamin sintaza* musculară necesită un aport de NH_3 , obținut prin dezaminarea AMP generată la un efort fizic intens sau prelungit.

Dereglările metabolismului prolinei

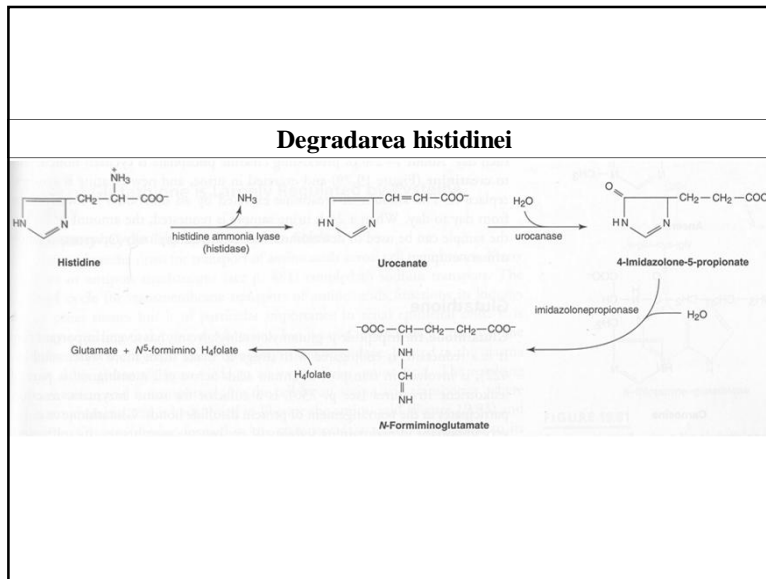


Intermediarele catabolismului α -hidroxiprolinei în țesuturile mamiferelor.
Cifrele 1 și 2 indică locul patologiilor metabolice: 1 – hidroxiprolinemie tip I și 2 – hidroxiprolinemie tip II

- Sunt descrise două afecțiuni genetice ce sunt însoțite de hiperprolinemie (se moștenesc autozomal recesiv și 50% din ele sunt însoțite de retard mintal):
 - Hiperprolinemie tip I* – în acest caz are loc un bloc metabolic la nivelul prolin dehidrogenazei.
 - Nu sunt observate tulburări în catabolismul hidroxiprolinei.
 - Afecțiunea decurge într-o formă ușoară, fără consecințe grave pentru sănătatea individului.

- b) *Hiperprolinemia tip II* – se constată un grad mai înalt de hiperprolinemie decât în tipul I.
- Urina conține Δ -prolin-3-hidroxi-5-carboxilat.
 - E blocată dehidrogenaza ce catalizează oxidarea γ -semialdehidei acidului glutamic în glutamat.
 - Deoarece această dehidrogenază funcționează și în catabolismul hidroxiprolinei (catalizează oxidarea γ -hidroxi- γ -semialdehid-L-glutamat în eritro- γ -hidroxi-L-glutamat), se dereglează nu numai catabolismul prolinei, dar și a oxiprolinei.
 - La heterozigoți de tipul II, comparativ cu heterozigoții tip I, nu se depistează hiperprolinemia.

Dereglările metabolismului histidinei



- O afecțiune autozomal recesivă e determinată de *diminuarea activității enzimei histidazei*.
- Bolnavii suferă de defecte ale vorbirii, au retard mental pronunțat.
- În sânge și urină se depistează concomitent cu nivelul înalt de histidină și imidazol - piruvatul (reacția pozitivă cu clorura de fier poate da și fenilpiruvatul, greșit considerat ca fenilcetonurie).

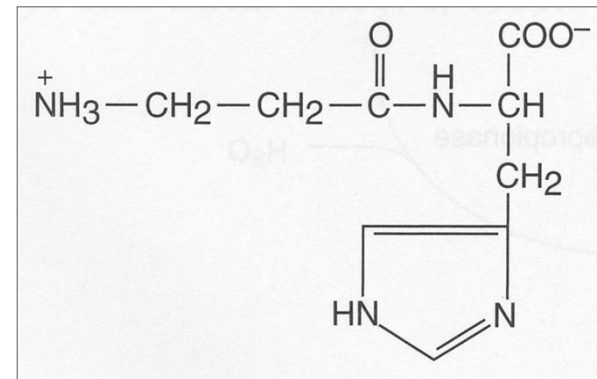
- Insuficiența histidazei în ficat diminuează transformarea histidinei în urocanat și stimulează calea alternativă de metabolizare – histidina este transformată în *imidazol-piruvat*, surplusul acestui produs este excretat în urină.
- În urină se depistează și derivații imidazol-piruvatului – *imidazol-acetat* și *imidazol-lactat*.
- În condiții fiziologice, nivelul histidinei în urină e ușor apreciabil la valori majore.

- Majorarea acestui aminoacid este un test la o graviditate normală sau când este asociată cu hipertonie (valori și mai mari).
- Testul nu depistează patologie în graviditate, dar confirmă unele modificări funcționale renale.
- În graviditate crește excreția și altor aminoacizi.
- La pacienții cu deficit de acid folic se blochează formarea N-formimin-glutamatului care se excretă cu urina. Aceasta stă la baza testului de depistare a insuficienței de acid folic (la încărcarea cu histidină în urină se depistează N-formimin-glutamatul).

Carnozina, anserina și histamina

- Carnozina e legată de celulele neurogliei care pot absorbi rapid carnozina marcată printr-un mecanism activ de transport al dipeptizilor.
- E prezentă carnozina în neuronii senzitivi, împreună cu acidul glutamic ce marchează rolul de neuromediator în acest proces.

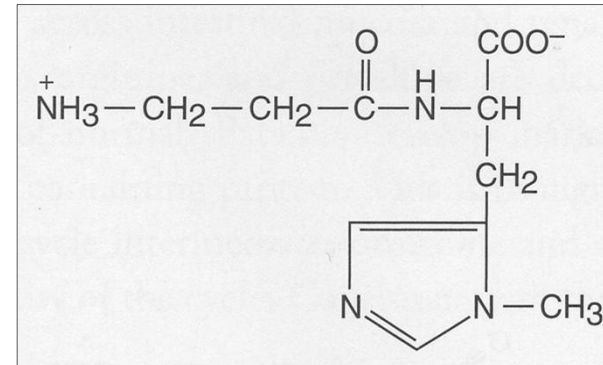
Carnozina



- Carnozina este un inhibitor selectiv al NO-dependent-activare a guanilatciclazei ce o poate utiliza ca remediu efectiv la tratarea sepsisului, cancerului, astmului, migrenei, toate fiind legate de activarea sistemului de semnalizare intracelular: NO-Gc solubilă – GMPc.
- Carnozina mărește de 2-3 ori longevitatea celulelor cultivate *in vitro*.
- Carnozina distruge celulele transformate sau cancerigene.

- Carnozina, posibil, inhibă glicoliza, de altfel și formarea de ATP în celulele cancerigene.
- Acest efect e reversibil la adaosul piruvatului.
- Dipeptida carnozina este prezentă în mușchiul cardiac în concentrații de 2-10 mM.
- Participă la reglarea concentrației de Ca^{2+} în miocardiocite și în tensiunea proteinelor contractile ce îl poate utiliza în procesele patologice.

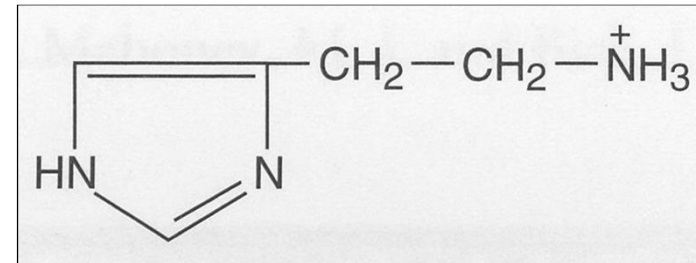
Anserina



- Carnozina este prezentă în cantități enorme în musculatura scheletală și se sintetizează activ în celulele respective ale culturii.
- Mușchiul slăbit, izolat își restabilește funcția la adaosul carnozinei.
- Cu vârsta, reducerea forței musculare și a funcțiilor sunt determinate de micșorarea concentrației carnozinei care este un antioxidant eficient și posedă proprietăți membranoprotectoare.

- Are efect pozitiv în artrite.
- Este un geroprotector și ameliorează văzul, preîntâmpină dezvoltarea cataractei.
- Efectul e determinat de pătrunderea în cristalin, unde sporește activitatea antioxidantă.

Histamina

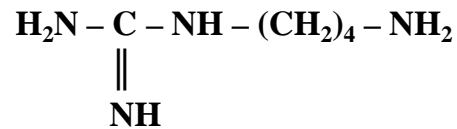


- Histamina este un vasodilatator puternic, implicată în hipersensibilitatea alergică, inflamații.
- O diaminoxidază o transformă în aldehydă și o parte nedegradată în formă de derivați N-acetil sau N-metil este excretată prin urină.

Arginina

- Participă în numeroase procese metabolice ce depind de tipul celulei.
- Este sintetizată ca un intermediar în ciclul ureogenetic și, de asemenea, este obținut din proteinele din alimentație.
- Un număr de căi metabolice așa ca oxidul nitric, fosfocreatina, spermina și ornitina sunt derivați ai argininei.

- În creier la decarboxilare arginina generează un compus cu proprietăți antihipertensive – **agmatina**



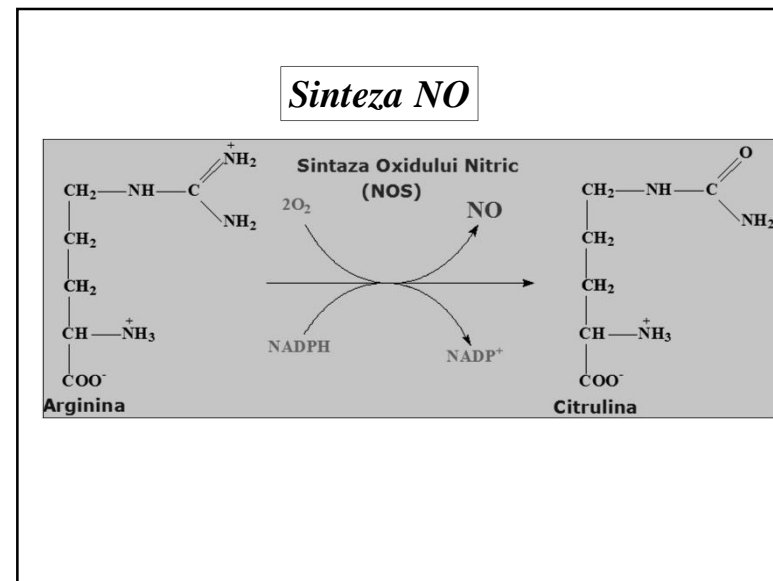
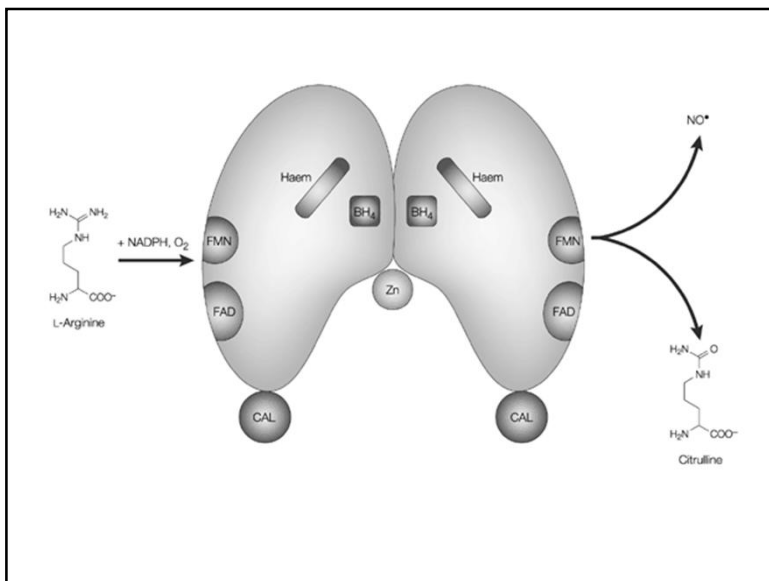
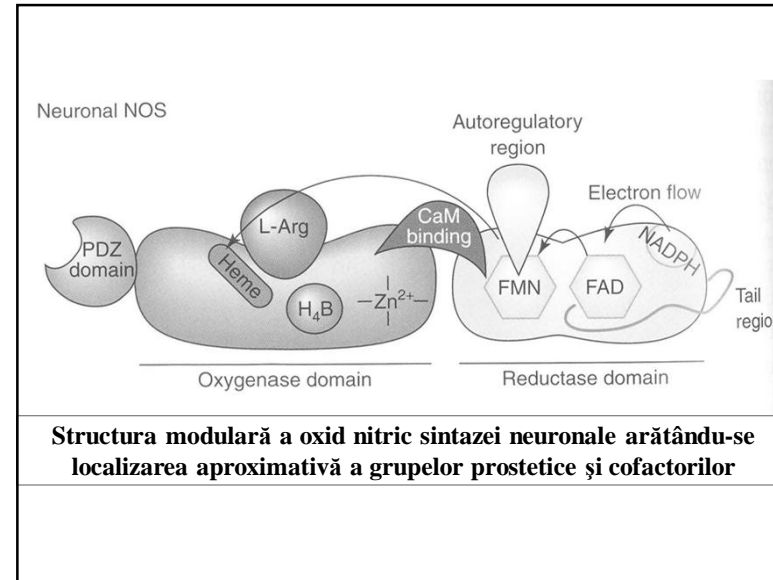
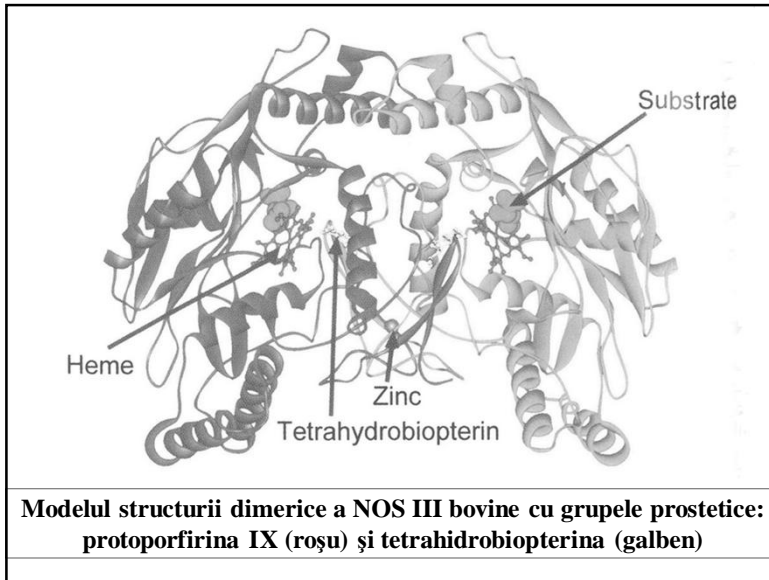
- În timpul creșterii sau în anumite condiții patologice (de ex., difuziunea endotelială) dacă producerea endogenă a argininei este insuficientă, un regim alimentar suplimentar de arginină poate fi necesar. Astfel, arginina este considerată un aminoacid semiesențial.

- Producerea insuficientă a NO ar putea fi implicată în dezvoltarea hipertensiunii, impotenței, susceptibilității la infecție și aterogeneză.
- Producerea excesivă de NO este legată de șocul septic, boli inflamatorii, respingerea de transplant, atac de apoplexie și carcinogeneza.
- NO este sintetizat din unul dintre atomii terminali ai azotului sau grupei guanidinice a argininei cu producerea concomitentă a citrulinei.

Metabolismul și sinteza oxidului nitric

- **Oxidul nitric (NO)** este o moleculă reactivă diatomică gazoasă cu un electron impar (un radical liber).
- Este lipolitic și poate difuza rapid prin membranele biologice.
- NO mediază o varietate de funcții fiziologice endoteliale ca relaxarea vasculară a musculaturii netede, inhibarea agregării trombocitelor, neurotransmisia și citotoxicitatea.

- Oxigenul molecular și NADPH sunt substrat și reacția este catalizată de către *sintaza oxidului nitric* (NOS).
- NOS constă din câteva izoforme și este o enzimă complexă ce conține FMN legat, FAD, tetrahidrobiopterină, complexul hem și fier nonhem.
- Este prezent și situsul de legare a calmodulinei.



Izoformele sintazei oxidului nitric

- Există 3 izoforme ale *sintazei oxidului nitric* (NOS) aranjate în mărimea moleculară de la 130 până la 160 kDa.
- Identitatea aminoacizilor dintre două izoforme este aproximativ de 50-60%.
- Izoformele NOS manifestă deosebiri în distribuția tisulară, reglarea transcripțională și activarea de către Ca^{2+} intracelular.
- Două dintre trei izoformele NOS sunt enzime componente (cNOS) și a treia izoformă este o enzimă inductivă (iNOS).

<i>Property</i>	<i>NOSI</i>	<i>NOSII</i>	<i>NOSIII</i>
Molecular mass	160 kD	130 kD	135 kD
Expression	Constitutive	Inducible	Constitutive
Cell fraction	Cytoplasmic	Cytoplasmic	Membrane-bound
Dependence on calcium influx	Dependent	Independent	Dependent
Physiological action	Neurotransmission	Cytotoxicity	Vasodilation
Proprietățile izoformelor NOS			

- Izoformele cNOS sunt identificate în endoteliul vascular (eNOS), celule neuronale (nNOS) și multe alte celule și sunt reglate de Ca^{2+} și calmodulină.
- În endoteliul vascular agoniștii așa ca acetilcolina și bradikina activează eNOS prin sporirea concentrațiilor de Ca^{2+} intracelular via producerii de inositol 1,4,5-trifosfat, care activează sistemul mesagerului secund fosfoinozitolid.

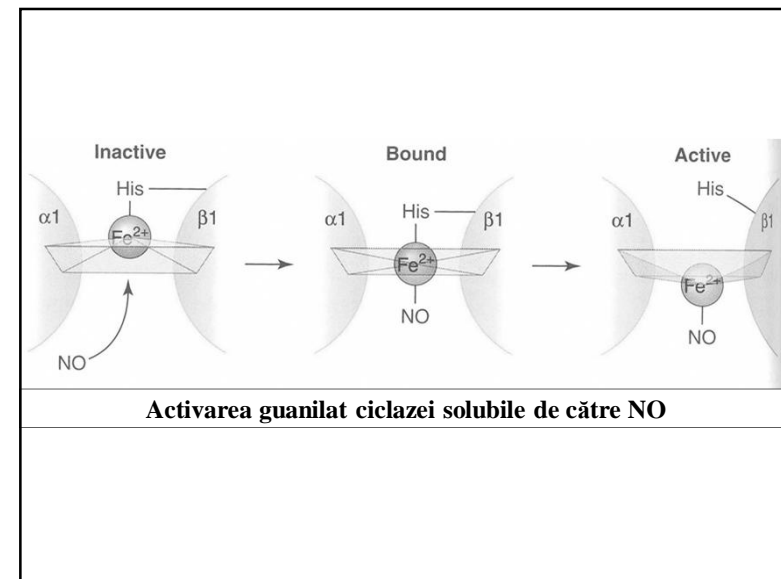
- NO produs în endoteliul vascular menține tonusul bazal vascular prin vasodilatare, care este mediată de către celulele musculaturii vasculare netede.
- Nitrații organici utilizați în bolile ischemice a inimii acționează prin formarea ulterioară a NO.
- Nitroprusidul de sodiu, un medicament antihipertensiv, este un donor de NO.
- Astfel, nitrații organici și nitroprusidul de sodiu sunt promedicamente și mecanismul exact prin care aceste promedicamente produc NO încă nu este cunoscut.

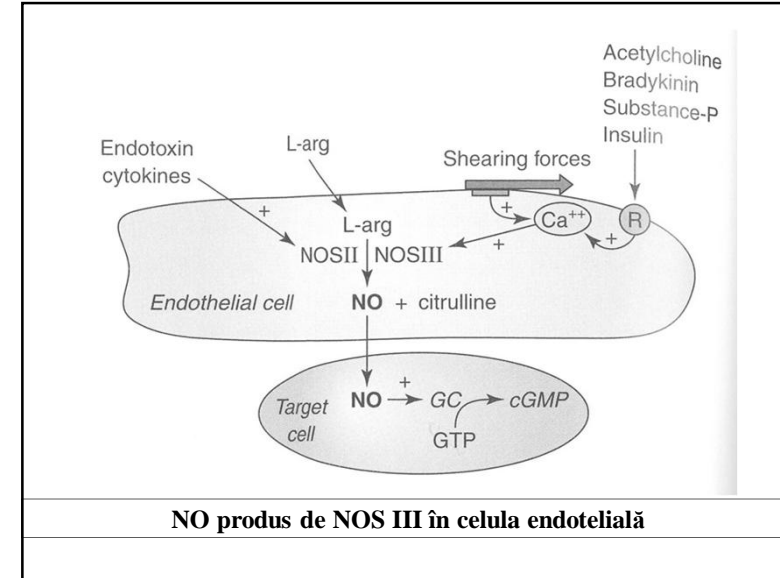
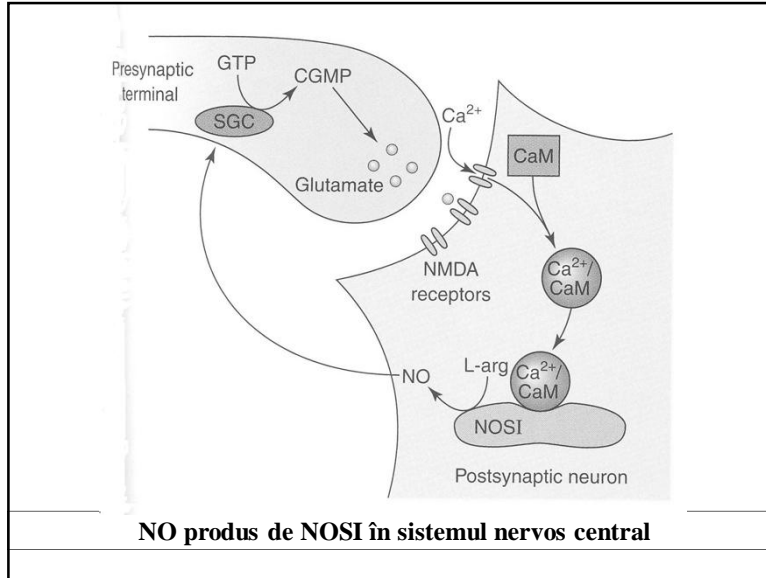
- NO inhalat poate produce vasodilatarea pulmonară.
- Această proprietate a NO ar putea fi utilizată în insuficiențe respiratorii hipoxice, asociate cu hipertensiunea pulmonară primară la prenatali.
- NO produs prin cNOS în țesutul neuronal funcționează ca un neurotransmițător.
- Clasa inductivă a NOS (iNOS) este găsită în macrofagi și neurofili, este Ca^{2+} -dependentă.
- Endotoxinele bacteriale, citokinele (de ex., interleukina-1, interferonul- γ) sau lipopolizaharidele bacteriale pot induce și cauza expresia NOS în mai multe tipuri de celule.

- Glucocorticoizii inhibă inducția iNOS.
- În macrofagii și neurofili stimulați, NO și radicalul superoxid (O_2^-) reacționează ca să genereze peroxinitrita (oxidant puternic) și radicali hidroxil.
- Acești intermediari reactivi sunt implicați în distrugerea bacteriei fagocitate.
- Producerea excesivă de NO datorită endotoxinemiei produce hipotensiune și hipoactivitatea vasculară la agenții vasoconstrictori și duc la șocul septic.
- Inhibitorii NOS au aplicație terapeutică potențială în tratamentul crizelor hipotensive.

Semnalul transducției oxidului nitric

- NO este lipofilic și dufuzează prompt prin membranele celulare.
- Acesta interacționează cu moleculele din celulele țintă, producând diverse efecte biologice.
- Un mecanism de acțiune al NO este stimularea guanilat ciclazei, care catalizează formarea guanozin monofosfatului ciclic (cGMP) din GTP, rezultând mărirea nivelurilor de cGMP intracelular.
- NO activează guanilat ciclaza prin legarea fierului de hem, mărirea nivelurilor de cGMP poate activa protein kinazele cGMP-dependente.





- Aceste kinaze fosforilează proteini specifice care pot fi implicate în mutarea sau captarea Ca^{2+} sau a altor ioni, rezultând din stimuli fiziologici.
- Acțiunile fiziologice ale cGMP sunt terminate prin transformarea acestuia în 5'-GMP de către cGMP-fosfodiesteraza.
- Inhibitorii cGMP-fosfodiesterazei promovează acțiunile NO.
- *Sildenafil* este un inhibitor selectiv al cGMP-fosfodiesterazei specifice (tip 5) prezent în corpul cavernos.
- Acest amestec este utilizat bucal în terapie în unele tipuri de *disfuncții erectile*.

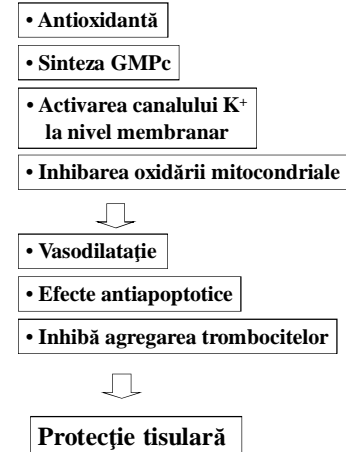
- NO este principalul transmițător implicat în relaxarea musculaturii netede a penisului.
- Relaxarea musculaturii netede permite umplerea cu sânge a corpului cavernos.
- Din momentul când efectele terapeutice ale *sildenafilii* fac posibilă acțiunea cGMP, medicamentul este ineficace în absența excitării sexuale.
- Relaxarea musculaturii netede cavernoase cauzată de cGMP implică inhibiția canalului de Ca^{2+} .

- Prostaglandina E1 (alpostadil) inhibă canalul de Ca^{2+} a musculaturii netede printr-un mecanism separat și cauzează erecții în absența excitației sexuale.
- Sângele ce circulă prin corpul cavernos poate fi, de asemenea, mărit prin blocarea agenților α -adrenergici (de ex., mezilat fenitolamină).
- Co-administrarea medicamentelor donatoare de NO cu medicamentul potențial de NO - *sildenafil* poate avea consecințe grave pentru sistemul cardiovascular.

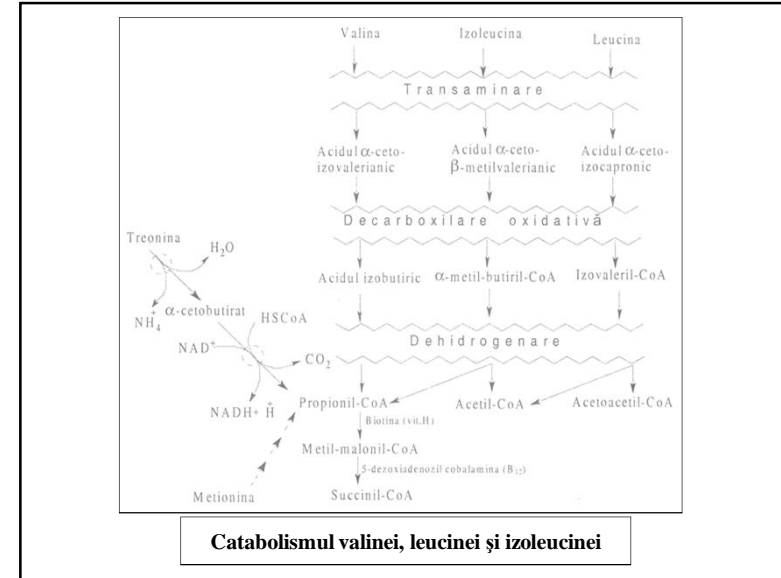
- Semnalul de transducție a NO de către mecanismele cGMP-dependente include ADP-ribozilarea a gliceralhidei-3-fosfat dehidrogenazei (GADPH), o enzimă a căii glicolitice și interacțiunile cu proteine ce conțin hem și nonhem fier-sulfuri.
- NO activează ADP-riboziltransferaza care catalizează transferul ADP-ribozei din NAD^+ la GADPH.

- Aceasta duce la inactivarea GADPH cauzând inhibiția glicolizei și micșorarea producerii de ATP.
- Antiagregabilitatea trombocitelor și neurotoxicitatea NO ar putea fi atribuiți inhibiției glicolizei de către NO.

Acțiunea NO:



Dereglările metabolismului leucinei, izoleucinei și valinei



- Sunt cunoscute unele tulburări metabolice în catabolismul acestor aminoacizi:
 - A. Mai bine studiată este *leucinoza – afecțiunea urinei cu miros de sirop de arțar*.
 - În sânge și urină se majorează cantitatea acestor aminoacizi, cât și a α -cetoacizilor respectivi (urina capătă un miros specific).
 - Pot fi depistați în urină și α -hidroxiacizii corespunzători.

- Simptomele specifice apar la sfârșitul primei săptămâni după naștere: vomă, dificultăți în alimentarea copilului, letargie, manifestări neurologice acute sau cronice.
- Diagnoza se confirmă la o analiză enzimatică.
- Fără tratament – *cazus letalis* în primul an de viață.

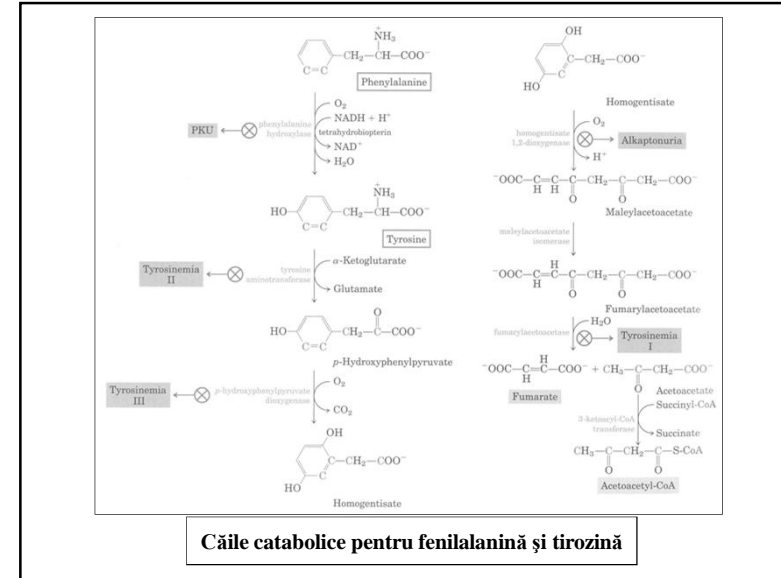
- Baza biochimică constă în absența sau insuficiența activității decarboxilazei α -cetoacizilor ce catalizează transformările lor în tioesterii acil-CoA, cu eliminarea CO₂.
- Copiii sunt alimentați cu amestec de aminoacizi ce nu conțin leucină, valină și izoleucină.
- După normalizarea nivelului respectiv în sânge, se poate de inclus în dietă în cantități minime pentru asigurarea necesității stricte.

- B. *Hipervalinemia* – afecțiune metabolică ce se caracterizează prin majorarea conținutului valinei în sânge, determinată de dereglările transaminării valinei, cu formarea acidului α -ceto-izovalerianic.
- Dereglări în transaminarea leucinei și izoleucinei nu se depistează.
- C. *Cetonuria intermitentă* este o variantă a maladiei urinei cu miros de arțar și este cauzată de tulburări mai minore în funcția decarboxilazei α -cetoacizilor respectivi.

- Bolnavii posedă o capacitate minimă de catabolizare a valinei, leucinei și izoleucinei.
- Simptome clinice caracteristice afecțiunii respective se manifestă mai târziu și, de obicei, episodic.
- Pronosticul e favorabil la o dietă corijată.

- D. *Acidemia izovalerianică*
- Simptomele maladiei sunt mirosul de brânză (cașcaval) în aerul expirat și în lichidele organismului, vomă, acidoză și comă.
- Ultima este consecința utilizării proteinelor în cantități majore sau a prezenței unei maladii infecțioase.
- Episodic se observă fenomene de retard mintal.
- Cauza maladiei e insuficiența izovaleril-CoA dehidrogenazei.
- Izovaleril-CoA acumulat se hidrolizează și izovaleriatul format se elimină prin urină și transpirație.

Dereglările metabolismului fenilalaninei și tirozinei



Tulburările grave în catabolismul tirozinei poate duce la *tirozinemie*, *tirozinurie* și *fenolacidurie*.

- A. Tirozinemia tip I (tirozinoza) – enzimele defecte sunt *fumarylaceto acetaza* și *maleilaceto acetaza*, având în consecință acumularea metaboliților respectivi.
- * Forma acută este caracteristică pentru vârsta fragedă și este însoțită de vomă, diaree, deficiențe de creștere.

- Fără tratament, duce la exitus în vârstă de 6-8 luni, cauzat de insuficiența ficatului.
- * Forma cronică se caracterizează prin aceleași simptome, dar mai puțin pronunțate și va induce moartea la vârsta de 10 ani.
- Se constată cantități majore de tirozină în sânge (6-12 mg/100mL).
- Sunt depistate și majorări ale cantității de alți aminoacizi, îndeosebi a metioninei.
- Dieta cu cantități minore de tirozină, fenilalanină și metionină ameliorează evoluția maladiei.

- B. Tirozinemia tip II (sindromul Rihnera-Hanharta) – enzima defectă e *tirozin transaminaza* ficatului.
- Se depistează cantități majore de tirozină în sânge (4-5 mg/100mL), afecțiuni caracteristice ochiului și pielei, retard mental moderat, dereglarea coordonării mișcărilor fine.
 - Filtrarea și reabsorbția tirozinei nu sunt dereglate.
 - Printre metaboliții excretați se depistează p-hidroxifenil piruvat-lactat, -acetat, N-acetil tirozina și tiramina.

- C. Tirozinemia neonatală e cauzată de insuficiența enzimei p-hidroxifenil piruvat hidroxilazei.
- Sunt depistate în sânge valori mari ale tirozinei și fenilalaninei, în urină – tirozina, tiramina, N-acetil tirozina, p-hidroxifenil acetat.
 - În tratament – dietă cu reducere de proteine.
 - Deficiența sistemului enzimatic de hidroxilare a Phe determină apariția unei maladii metabolice, fenilcetonuria clasică (tip I).

- Sunt descrise și alte patologii ca: insuficiența dihidrobiopterin reductazei (tip II și III) și dereglări ale biosintezei dihidrobiopterinei (tip IV și V) – toate au în consecință blocarea transformării fenilalaninei în tirozină.
- Aproximativ 1,5% din totalul deficiențelor mintale revin acestor tulburări.
- Blocarea căii de transformare a Phe în tirozină conduce la acumularea Phe, care, prin transaminare, generează acid fenil piruvic.

- Acest acid, la rândul său, prin decarboxilarea oxidativă formează acidul fenil acetic, iar prin dehidrogenare – fenil lactic, care se elimină prin urină.
- Fenil acetatul în ficat este conjugat cu glutamina și se elimină prin urină în formă de fenilacetil glutamină.
- Prezența fenil piruvatului va fi determinată cu FeCl_3 , rezultând o culoare galben-verzuie, dar pentru confirmarea diagnosticului e necesară depistarea fenilalaninei în plasma sanguină.

- Copiii sunt alimentați prin utilizarea unei diete cu conținut minim de fenilalanină.
- După vârsta de 6 ani, dieta poate fi modificată, fiindcă la acest moment concentrația fenilalaninei și a derivaților ei nu mai posedă efect negativ asupra creierului.
- Pielea devine pală, părul – înălbit, se dereglează formarea *melaninei*, de față fiind demielinizarea nervilor.
- E inhibată și hidroxilarea triptofanului, cu sinteza *serotoninei*.

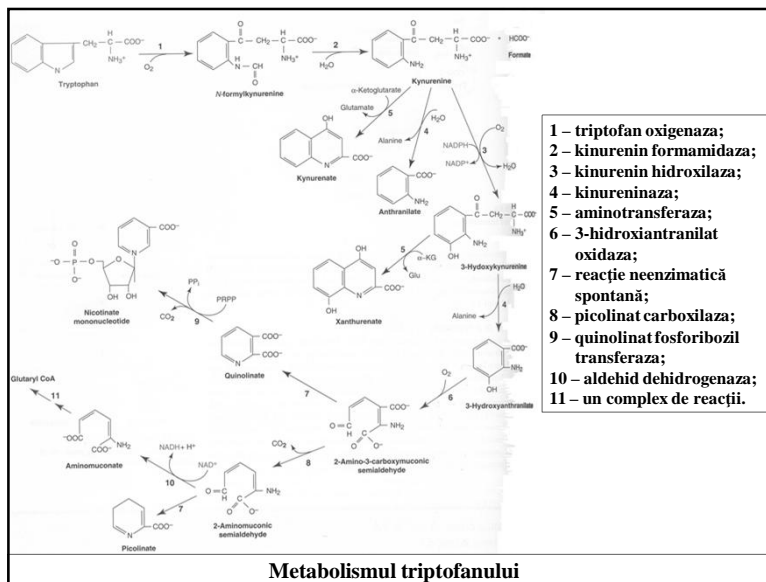
- Urmează etapa importantă de despicare a nucleului aromatic, catalizată de dioxigenaza acidului homogentizic.
- În lipsa procesului, acidul dat se acumulează în țesuturi.
- Urina eliminată se înnește la aer, dată fiind oxidarea *acidului homogentizinic*.
- Tulburarea metabolică descrisă încă în secolul XVIII e denumită alcaptonurie – de la alcapton – denumire atribuită substanței ce cauzează înneșirea urinei.

- Cu toate acestea, bolnavii supraviețuiesc cu bine.
- După 40 de ani, acumularea acidului homogentozinic în țesuturile conjunctive provoacă dureri artritice.
- La oameni și animale scorbutice se înregistrează o eliminare de acid p-hidroxifenil piruvic și de acid p-hidroxifenil lactic.
- Administrarea de vit.C restabilește catabolismul normal.

- Are loc, în acest caz, o inactivare a oxidazei și e verosimil că acidul ascorbic exercită un efect de protecție grație proprietăților sale reducătoare și evită inactivarea enzimei prin oxidare.
- O altă maladie metabolică e *albinismul*, cauzată de deficiența echipamentului enzimatic în organism necesar transformării tirozinei în melanină.
- Urmările – părul și pielea se decolorează.

- Blocajul poate avea loc în melanocite, unde se efectuează melanogeneza – deficiența enzimei ce catalizează hidroxilarea tirozinei în DOPA sau o deficiență la nivelurile posterioare după formarea *Dopei*, mai ales la nivelul polimerizării.
- Fenilalanina și tirozina, în aceeași măsură, sunt precursorii noradrenalinei și adrenalinei.
- Tirozina este utilizată în sinteza hormonilor tiroidieni.

Dereglările metabolismului triptofanului

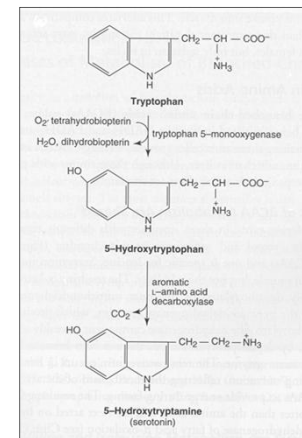


- Enzima kinureninaza (4) este dependentă de vitamina B6, la insuficiența ultimei se excretă în exces kinurenină și xanturenatul care vor colora urina în verde-galben.

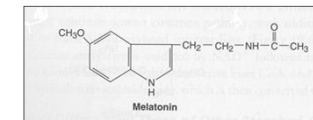
- *Triptofan – pirolaza* e o dioxigenază compusă din 4 subunități cu aceeași masă moleculară.
- Funcționarea adecvată necesită Fe^{2+} , Cu^{2+} .
- Corticosteroidii amplifică activitatea, stimulând sinteza mRNA specific.
- Insuficiența enzimei TDOG provoacă maladia Hartnup, ce se caracterizează prin prezența unui retard mintal, ataxie cerebrală.

- E posibilă substituirea parțială în rația alimentară a vit. PP prin triptofan ($60 \text{ mg. Trp} \rightarrow 1 \text{ mg NAD}^+$).
- Acidul hidroxi antranilic fiind oxidat, dezaminat, apoi redus și decarboxilat, este transformat în acetoacetil-CoA.

- În urină se depisteză cantități majore de triptofan și indol-acetat.
- Foarte puțin Trp se transformă în formil kinurenină.
- Se amplifică excreția excesivă a compușilor indolici.
- În colon, triptofanul neabsorbit sub influența enzimelor bacteriene, dă naștere acidului indol-acetic, fiind absorbit și excretat.



Sinteza serotoninei (5-hidoxitriptamnei)



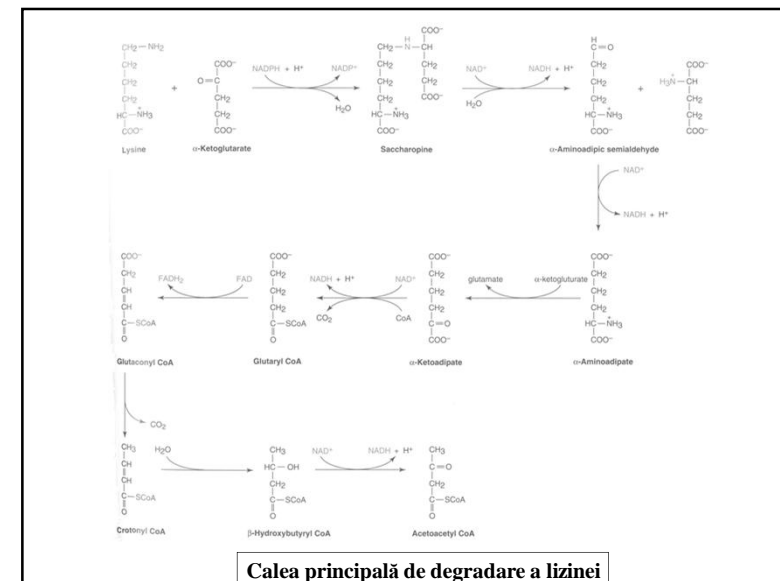
Melatonina

Schizofrenia și alte patologii legate de neuromediatorul derivat din triptofan

- Kinurenina poate fi transaminată cu condensarea lanțului cu formare unui compus din două inele, acidul kinurenic. Acest compus, împreună cu 3-hidroxikinurenina, metabolitul principal al kinureninei, și quinolinatul (din calea de sinteză a nicotinat mononucleotidului) toți servesc ca neuromedatori. Quinolinatul este un agonist al receptorilor glutamatului NMDA-senzitivi și kinurenatul este un antagonist a mai multor receptori din familia glutamatului.

- Schizofrenia este o boală unde neurotransmisia glutaminergică e micșorată, și antagonistul glutaminergic kinurenatul – este mărit în această patologie. Radicalii liberi produși de 3-hidroxi-kinurenina au fost asociați cu etiologia bolii Huntington. Dezvoltarea complexului de demenție în SIDA este sensibilă față de quinolinat și kinurenat. S-a sugerat că în bolile Alzheimer și Parkinson sunt de asemenea implicați neuromedatori derivați din triptofan.

Dereglările metabolismului lizinei

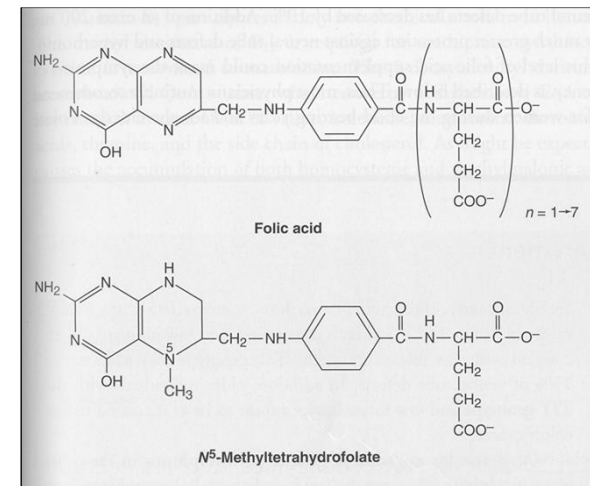


Calea principală de degradare a lizinei

- Sunt descrise două dereglări metabolice în catabolismul lizinei și ambele sunt consecințe ale defectelor enzimelor ce realizează catabolismul până la acetoacetyl-CoA.
- În ambele cazuri este blocată transformarea L-lizinei și α -cetoglutaratului în saccharopină.

- * În hiperlizinemia periodică cu hiperamoniemie (1) folosirea unei cantități normale de proteină duce la majorarea lizinei în țesuturi.
- Concomitent apare și hiperamoniemia în consecința inhibării competitive a arginazei ficatului de lizină.
- Micșorarea conținutului de lizină în alimente și majorarea utilizării de lichid anihilează manifestările clinice.
- Încărcarea cu lizină are consecințe imprevizibile.

- * Hiperlizinemia persistentă fără hiperamoniemie (2) e cauzată de dereglările catabolizării saccharopinei în L-glutamat și α -aminoacidipat- γ -semialdehidă.
- Tabloul clinic și biochimic variază mult.

Structura acidului folic și N^5 -metiltetra-hidrofolatului

