

Digestia și absorbția nucleotidelor

- Acizii nucleici, RNA și DNA nutriționali sunt supuși modificărilor în tractul gastro-intestinal.
- *Ribonucleazele* și *dezoxiribonucleazele* secretate de pancreas vor scinda polinucleotidele până la oligonucleotide.
- Fosfodiesterazele pancreatice vor conduce la formarea 3'- și 5'- mononucleotide.
- În continuare, *nucleotidazele* vor hidroliza fosfatul, generând nucleozide. Ultimele pot fi absorbite în celulele intestinale sau scindate de *nucleozidaze* la bazele respective.

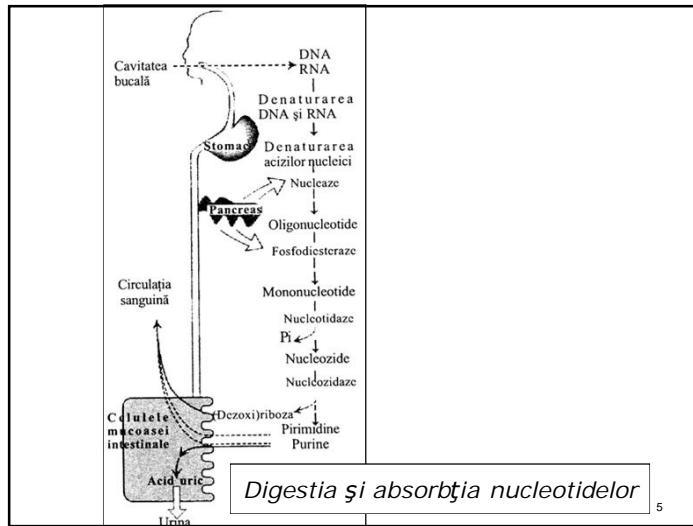
3

Metabolismul nucleotidelor

2

- Purinele și pirimidinele alimentare nu sunt utilizate în sinteza acizilor nucleici tisulari.
- Purinele în celulele mucoasei intestinale sunt transformate în acid uric, eliminat apoi din circulație prin urină.
- În metabolizarea bazelor purinice e implicată și flora intestinală.
- Pirimidinele, riboza (dezoxiriboza) și o parte din purine pătrund în circulația sanguină.

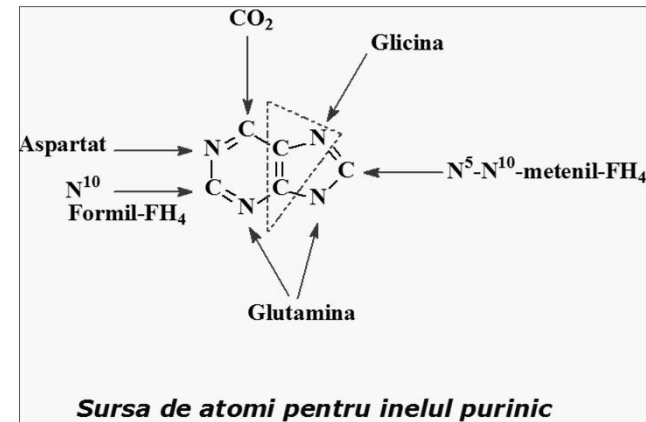
4



- Metabolismul general al organismului trebuie să asigure existența unui fond, elucidând cantitatea și varietatea de nucleotide necesare pentru participarea la procesele esențiale.
- Acest fond se realizează prin: sinteza de novo, interconversia nucleotidelor, conversia parțială a ribonucleotidelor în dezoxiribonucleotide.

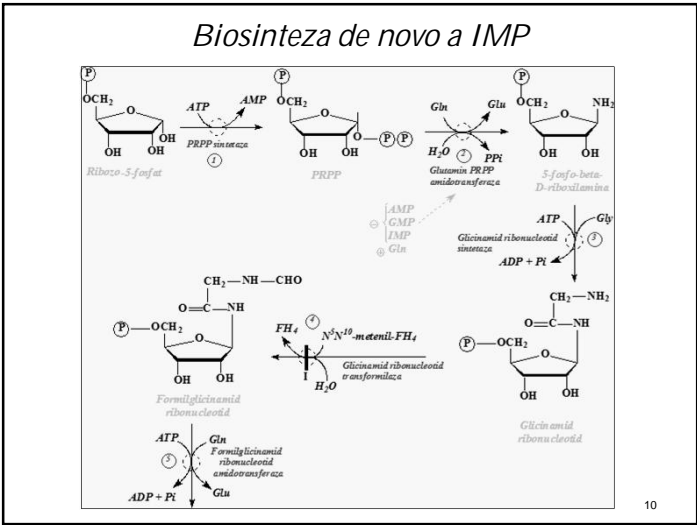
Biosinteza de novo a nucleotidelor purinice

- Inelul purinic are ca precursori mai multe substanțe.
- Prin utilizarea precursorilor marcați s-a stabilit originea fiecărui atom din acest nucleu.
- Prima reacție constă în activarea ribozil-5-fosfatului cu ATP catalizată de *PRPP sintetază*.
- Produsul format 5-PR- α -1-PPi este un compus-cheie în metabolismul nucleotidelor, fiind precursor și la sinteza triptofanului și histidinei.

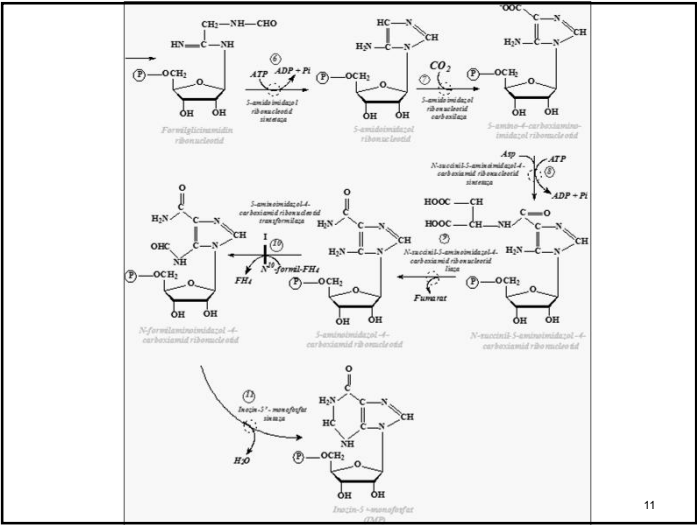


- Etapa cheie în sinteză decurge în stadiul următor, finalizând cu formarea 5-fosforibozil-aminei.
- Enzima, amidofosforibozil-transferaza este al 2-lea punct de control al secvenței.
- Forța motrice a procesului este hidroliza pirofosfatului.
- *Glutamin amidotransferaza* poate fi inhibată de analogii structurali ai glutaminei ca: *azaserina* și *acivicina*, ultima este un agent chemoterapeutic în tratamentul cancerului.

9



10



11

- Urmează condensarea glicinei (ATP), metenil-FH₄, glutaminei (ATP), ATP, CO₂, aspartatul (ATP), formil-FH₄, cu sinteza acidului inozinic sau *inozinmonofosfat*.
- Sinteza necesită 6 P, ioni de Mg²⁺, K⁺, secvența este exergonică și ireversibilă.
- Procesul de sinteză este modificat sub acțiunea unor preparate medicamentoase cum sunt analogii acidului *p-aminobenzoic (APAB)* și *acidului folic*.
- Sulfonamidele, analogi după structură cu APAB, competitiv inhibă sinteza de acid folic la bacterii.

12

- Întrucât sinteza purinelor necesită FH_4 în calitate de coenzimă, preparatele date reduc această cale în bacterii.
- În corpul omenesc acidul folic nu se sintetizează și, deci, este nevoie de sursă externă.
- De aceea, sulfonamidele, nu împiedică sinteza purinelor la om.
- *Metotrexatul* și compușii analogi inhibă reacția de reducere a dihidrofolatului în tetrafolat.

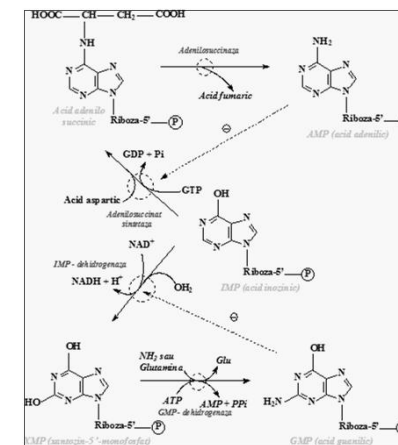
13

- Ele limitează cantitatea de FH_4 necesar sintezei purinelor și astfel, diminuează replicarea DNA în celulele mamiferelor.
- Acești compuși sunt utilizați în terapia cancerului care se dezvoltă rapid, însă sunt toxici pentru toate celulele care divizează.
- Analogii structurali ai purinelor (acicloguanozina – *aciclovir*) sunt folosiți în tratamentul infecțiilor herpetice.

14

- Acești antimetaboliți sunt fosforilați de enzimele celulare sau virale, rezultând derivați activi care blochează specific DNA-polimerazele virale.
- IMP este mai departe convertit în AMP și GMP conform schemei de mai jos.
- Consumarea diferitelor surse de energie oferă posibilitatea controlului reciproc al sintezei nucleotidelor cu adenină și guanină.

15



Conversia IMP în AMP și GMP
și reglarea acestor reacții

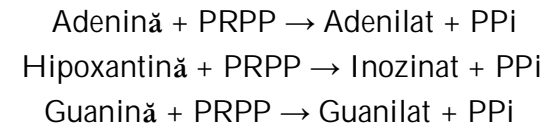
16

Reutilizarea purinelor

- La hidroliza acizilor nucleici, nucleozidelor se formează baze purinice libere, care pot fi utilizate pentru sinteză.
- Împreună cu cele sintetizate de novo, alcătuiesc un fond metabolic comun accesibil tuturor celulelor.
- Sinteza din produse finite (reîncorporarea, reutilizarea) este mai eficientă, mai ieftină pentru celule, mai ales în celulele cu o mare viteză de creștere, de regenerare (embrionul, tumorile, reproducerea).

17

- La prima etapă are loc condensarea bazei purinice cu PRPP și crearea directă a ribonucleotidului, reacție catalizată de *fosforibozil transferaze*.
- Există o enzimă specifică pentru adenină (APRT) – *adenin-fosforibozil transferaza* și alta pentru guanină și hipoxantină (HGPRT – *hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza*).



18

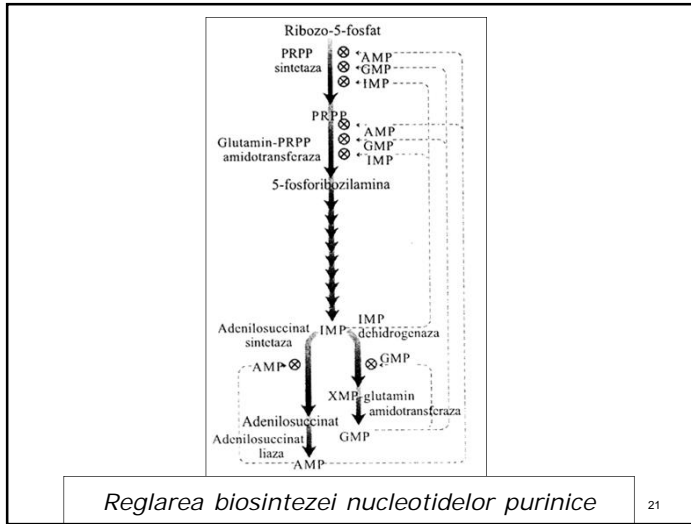
- O transformare la care sunt supuse purinele libere sau derivații lor este dezaminarea, prin care o funcție NH_2 este înlocuită cu una oxigenată.
- Reacția poate avea loc la nivel de nucleotid, nucleozid sau bază purinică.
- Dezaminarea AMP la IMP, sub acțiunea *AMP dezaminazei*, este calea cea mai probabilă de metabolizare a AMP.
- Guanin dezaminaza (guanaza) transformă guanina → xantină și inozina → hipoxantină.
- La mamifere lipsește enzima care transformă adenina în hipoxantină.

19

Reglarea biosintezei

- Un mecanism asigură cantitatea de IMP și altul – repartizarea lui între AMP și GMP.
- Transformarea lor în trifosfați este dependentă de sarcina energetică celulară.
- Nucleotidele acționează ca factori negativi asupra – PRPP sintezei, amidofosfo-ribozil transferazei, forma monomerică fiind activă, iar dimerică – inactivă.

20



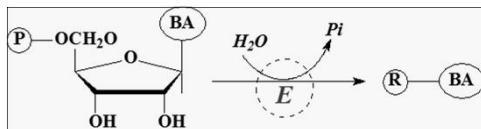
21

- Creșterea concentrației PRPP provoacă depolimerizarea asociată, cu activarea enzimei.
- Nucleozidele acționează în mod invers, drept activator servește glutamina.
- Aici se mai înregistrează un control pozitiv reciproc din partea ATP și GTP.

22

Catabolismul purinelor

- Bazele purinice endogene sau exogene, care n-au fost încorporate în nucleotide sunt transformate în acid uric și eliminate pe cale renală.
- Nucleotidele pot fi transformate în nucleozide prin hidroliză, catalizată de 5' – nucleotidaze.



23

- Nucleozidele sunt scindate la baze printr-o reacție fosforolitică, catalizată de o nucleozid fosforilază (E_1), cu formarea R-1-P care poate fi izomerizat sub acțiunea fosforibozil mutazei (E_2) în R-5-P, substrat pentru sinteza PRPP.



24

- Acidul uric se formează din hipoxantină și din xantină prin oxidare, cu participarea *xantin oxidazei*.
- Enzima este o flavoproteină dimeră, ce conține molibden și Fe^{++} .
- Păsările și reptilele elimină acid uric, păstrând apa în organism, deoarece cristalele lui se elimină cu o minimă cantitate de apă.
- Ureea leagă cantități mari de apă.

25

- Aceste specii ce elimină acidul uric sunt numite uricotelice față de ureotelice (elimină uree).
- Acidul uric este un compus greu solubil în apă, pe când monouratul de sodiu este ceva mai solubil.
- Pe măsură ce procesul de acidifiere a urinei progresează, uratul trece în acid uric.
- La un pH = 5,75 uratul și acidul uric coexistă în cantități egale, iar la pH < 5 predomină acidul uric mai puțin solubil.

26

- În 24 ore excreția constituie 400-600 mg.
- Acidul uric este o substanță ușor oxidabilă și, prin capacitatea sa de a capta radicali liberi, este un factor protector contra agresiunii oxidante continue la care sunt expuse majoritatea țesuturilor organismului.

27

Patologia metabolismului purinelor

- Câteva tulburări afectează metabolismul purinelor.
- Ele sunt guta și sindromul asociat cu deficiență de HPRT, APRT, adenzin deaminază, nucleozid fosforilază, monoadenilat deaminază și xantin oxidază.

28

Guta

- Este un grup heterogen de boli genetice și dobândite caracterizate de nivele înalte de urați în sânge (hiperuricemia) și de acid uric în urină (uricurie).
- Hiperuricemia la bărbați este definită ca concentrație serică de urați mai mare de 7 mg/dL (420 μmol/L) și la femei 6 mg/dL (357 μmol/L).
- În gută hiperuricemia este un eveniment biochimic frecvent, totuși mulți subiecți hiperuricemici pot să nu dezvolte clinic gută (hiperuricemia asimptomatică).

29

- Toate simptomele clinice de gută cresc de la solubilitatea scăzută a uraților în fluidele biologice.
- Solubilitatea maximă a uraților în plasmă la 37°C este de aproximativ 7 mg/dL.
- Totuși, în structuri periferice și la extremități, unde temperatura este mai mică decât 37°C, solubilitatea uraților se micșorează.
- Când urații sunt prezente în soluții suprasaturate, formarea cristalelor monosodului monohidrat de urați are loc mai rapid.

30

- Depozite de cristale agregate, cunoscute ca tofus, în și împrejurul articulațiilor extremităților inițiază o reacție inflamatorie străină corpului (artrită acută) ce implică leucocitele, complementul și alți mediatori.
- Această reacție cauzează dureri severe, umflături, roșeață și fierbințeală în locurile afectate.
- Atacurile inițiale sunt de obicei acute și frecvent afectează articulația metatarsofalangiană a degetului mare.

31

- Tofusurile de asemenea pot fi prezente în țesuturile subcutanate, cartilaje, oase și rinichi.
- Formarea calculilor urinari (urolitiază) de urați este frecventă.
- Guta este potențial cronică și disfigurativă.
- Guta primară este o tulburare a metabolismului purinic ce se întâlnește mai des la bărbați.
- Condiția este multifactorială și implică factori genetici și negenetici.
- Frecvența la femei este joasă, când apare de obicei este identificată la femei după menopauză.

32

- Concentrația normală de urat în sânge la bărbați este ~1 mg/dL, mai înaltă decât la femei, dar această diferență dispăre după menopauză.
- Astfel, la femei creșterea nivelului de urat în ser după menopauză poate mări riscul de dezvoltare a gutei.
- Guta se întâlnește rar la copii și adolescenți.

33

- Guta primară poate fi cauzată de supraproducția sau subexcreția acidului uric sau a unei combinații a acestora.
- Frecvent, persoanele din aceeași generație sau alte rude apropiate a indivizilor afectați au niveluri ridicate de acid uric în sânge, dar nu dezvoltă guta, indicând faptul că hiperuricemia nu este unicul factor implicat.
- Guta renală primară se datorează subexcreției acidului uric, cauzată de un defect tubular renal în transportul acestui compus.

34

- Guta primară metabolică se datorează supraproducției de purine și acid uric.
- Predominarea gutei este mai înaltă în anumite populații (ex. 10% din adulți masculini Maori din Noua Zeilanda).
- În Europa și SUA, rata persoanelor afectate este de 0,13%-0,37%.

35

- Guta secundară se dezvoltă ca o complicație a hiperuricemiei cauzată de alte tulburări (ex. leucemie, nefrită cronică, policetemia).
- Acest tip de hiperuricemie, de obicei este asociat cu o producție anormal de rapidă de acizi nucleici.
- Cazurile rare de gută la adolescenți și copii sunt de obicei de acest tip.

36

Supraproducția de PRPP

- Mecanismul hiperuricemiei la mulți indivizi care au gută nu este cunoscut.
- Se discută ipoteza leziunilor biochimice care duc la hiperuricemie și pot eventual duce la gută.
- Sinteza mărită de PRPP rezultă din mutații la nivelul cromozomului X-linkat a PRPP sintetazei.
- Câteva variante arată un V_{max} mărit, rezistență la inhibiția feed-back sau K_m scăzut pentru ribozo-5-fosfat.

37

- Niveluri PRPP pot fi de asemenea crescute ca rezultat al subutilizării căii purinice recuperătoare.
- Astfel, deficiența HPRT (parțială sau totală) cauzează hiperuricemia ca o trăsătură X-linkat recesivă.
- În situațiile când ATP-ul este consumat mai rapid decât este sintetizat sau când ATP-sintaza este afectată, ADP și AMP se acumulează și eventual este convertit în acid uric.

38

- Hiperuricemia poate apărea în condiții hipoxice (ex. sindromul adult al deficienței respiratorii), deficiența glucozei-6-fosfat și boală acută (ex. șoc hemoragic sever).
- Astfel hiperuricemia poate servi ca un marker pentru crizele energetice celulare.

39

- Ingestia de etanol cauzează hiperuricemia datorată degradării crescute a ATP-ului la AMP.
- Cel din urmă, apare în metabolismul etanolic în timpul conversiei acetatului la acetylCoA.
- În toate aceste instanțe a producției de acid uric de către xantin-oxidaza, nivelul formării produselor citotoxice din aceste reacții ca peroxidul de hidrogen și radicalul superoxid, de asemenea este crescut.

40

- Pacienții cu deficiență de glucoză-6-fosfat (boala depozitării de glicogen de tip I) manifestă hiperuricemie din copilărie și unii dezvoltă guta mai târziu.
- Din cauza hipoglicemiei lor, acești pacienți dezvoltă o acidemie hiperlactică marcată și lactatul reduce eliminarea renal de acid uric, supresând secreția lui tubulară.

41

- Excreția renală de urat este complexă, cuprinzând filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară și secreția tubulară.
- Se presupune că uratul în urină este crescut în urma secreției tubulare.
- Producția crescută de acid uric în deficiența glucozei-6-fosfat a fost atribuită producției mărite de ATP și ca urmare epuizarea nucleotidelor adenilice, cu inhibarea feed-back-ului de către amidofosforiboziltransferază și a accelerării de novo a sintezei de nucleotide purinice.

42

- Nivelurile scăzute de ATP și Pi rezultă din prezența nivelurilor crescute de intermediari glicolitici fosforilați.
- Un mecanism similar a fost propus pentru hiperuricemia ce rezultă la administrarea intravenosă a fructozei la oameni.
- Producția excesivă de acizi organici duce la niveluri ridicate de acid uric.

43

- Lactatul, acetoacetatul și β -hidroxibutiratul (ultimele două sunt cunoscute ca corpi cetonici) concurează cu acidul uric pentru secreția efectuată de tubii renali.
- Acidemia lactică poate apărea în deficiența glucozei-6-fosfat și la ingestia alcoolului.
- Cetonemia și cetonuria apar în diabetul netratat, inaniție, deficiența de glucoză-6-fosfat.

44

Tratamentul gutei

- O serie de medicamente sunt folosite în controlul gutei în 3 situații clinice:
 1. A trata guta acută artritică;
 2. A preveni atacurile acute;
 3. A scădea concentrațiile serice de urat.

45

- Atacurile de gută acută frecvent afectează prima articulație metatarsiană a piciorului.
- În fluidele aspirate din articulație, cristalele de urat pot fi văzute la microscopul luminiscent polarizant, ce este folosit la diagnoza definitivă.
- Tratamentul gutei acute include administrarea de colchicine, medicamente nesteroidice antiinflamatoare (NSAIDs), corticosteroizii, hormonul adrenocorticotrop (ACTH) și analgezice.
- Colchicina și NSAID de asemenea pot fi folosite profilactic pentru a preveni atacuri acute la pacienții cu gută.

46

- Medicamentele folosite pentru a scădea concentrațiile serice de urat sunt probenecidul, sulfinpirazon, allopurinol.
- Colchicina depolimerizează microtubulii și structuri ca fusul mitotic, constituit din microtubuli.
- Ea este efectivă pentru scăderea durerilor și frecvenței atacurilor, dar mecanismul acțiunii lui este necunoscut.
- Allopurinolul, un analog al hipoxantinei, inhibă xantin-oxidaza și reduce formarea xantinei și a acidului uric.

47

- El este convertit de xantin-oxidază la alloxantină, ce leaga strâns la centrul activ Mo^{4+} .
- Aceasta reduce reoxidarea Mo^{4+} la Mo^{6+} și afectează activitatea catalitică.
- Acest tip de inhibitor în care un substrat analog este convertit la un inhibitor și nu sunt eliberate de la centrul activ, este cunoscut ca inactivator enzimatic suicidal sau ca mecanism bazat pe inhibitor.
- Allopurinolul de asemenea este convertit de HPRT la allopurinol ribonucleotid.

48

- Producerea de acid uric este scăzută prin epuizarea de PRPP.
- Allopurinolul ribonucleotid, de asemenea inhiba alosteric PRPP-amido transferaza.
- Atât timp cât xantina este și un produs, și un substrat pentru xantin-oxidaza, terapia cu allopurinol poate cauza acumularea xantinei în organism.
- Xantina este puțin solubilă în urină (dar mai solubilă ca acidul uric), aceasta poate cauza xantin cristaluria urinară sau formarea de pietre.

49

- Această complicație nu a fost observată la pacienții care au primit medicamente pentru tratarea gutei sau a pietrelor acidului uric, dar ea s-a manifestat la câțiva pacienți cu sindromul Lesch-Nyhan, limfosarcoma.
- Medicamentele ce cresc excreția acidului uric includ probenecidul, ce este efectiv în reglarea hiperuricemiei și în prevenirea tofusului, și sulfipirayon, ce are efecte similare.
- Ambii agenți sunt acizi organici slabi și probabil acționează ca inhibitori competitivi în reabsorbția tubulară a acidului uric.

50

- Nivelurile serice a uratului pot scădea în urma dietei și a schimbărilor în stilul de viață.
- Acestea includ corecția obezității, evitarea consumării etanolului și evitarea alimentelor cu nivel înalt de purine (ex. carnea).
- Pseudoguta este o tulburare cauzată de depozitarea pirofosfatului de calciu dehidratat în articulațiile mari ca genunchii, încheietura mâinii și glezna.

51

Sindromul Lesch-Nyhan

- Acest sindrom este caracterizat de o absență virtuală de HPRT, producție excesivă de acid uric și anormalități a SNC.
- Aceste anormalități includ retard mintal, spasme (tensiunea musculară crescută ce rezulta în continua creștere a rezistenței la întindere), horeoatetoză (caracterizată de mișcări involuntare neregulate, explozive și de zbateri, și agitație ce implică orice extremitate sau trunchi).

52

- Tulburările asociate cu deficiența parțială de HPRT de asemenea duc la hiperuricemie, însă lipsesc trăsăturile devastării neurologice caracteristice sindromului Lesch-Nyhan.
- Ambele tulburări sunt X-linkate.
- Hiperuricemia la pacienții cu Lesch-Nyhan este explicată parțial prin faptul acumulării intracelulare a PRPP care duce la creșterea biosintezei de novo a nucleotidelor purinice și astfel crește producția de acid uric.

53

- Astfel de pacienți nu dezvoltă guta artritica prematur, dar manifestă cristaluria acidului uric și formarea de pietre.
- La pacienții Lesch-Nyhan, toate țesuturile sunt lipsite de HPRT.
- Aceste tulburări pot fi detectate prin orice test de HPRT în eritrocite și fibroblaști.

54

- Testul anterior a fost folosit pentru detectarea stării heterozigote.
- HPRT este o enzima citozolică formată din 217 aminoacizi, codificată de o singură genă din cromozomul X.
- Câteva mutații a genei HPRT sunt cunoscute.
- Mutațiile includ alterări majore a genelor și mutații missens cauzând sau guta artritica, sau sindromul Lesch-Nyhan.

55

- Un exemplu a mutației missens ce cauzează sindromul este HPRT-Kinston, ce are substituită asparagina în locul acidului asparagic în poziția 194.
- Enzima mutantă prezentă într-o concentrație similară cu a unei enzime normale este incompetentă catalitic din cauza valorilor Km înalte pentru hipoxantină și PRPP.

56

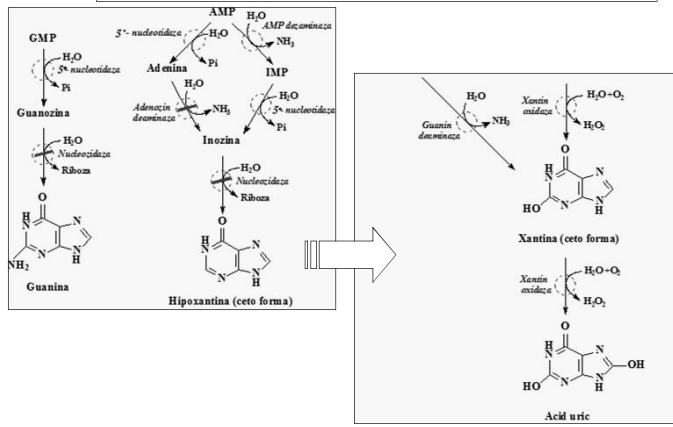
- Mecanismul prin care deficiența de HPRT cauzează tulburări ale SNC rămâne necunoscut.
- Pacienții cu Lesch-Nyhan nu manifestă anormalități anatomice ale creierului.
- La subiecții normali activitatea HPRT este înaltă în creier și în particular în ganglionul bazal unde biosinteza de novo a purinelor este scăzută.
- Aceasta sugerează importanța căii purinice salvatoare în acest țesut.

57

- Cu toate acestea relația dintre deficiența HPRT și manifestările neurologice nu este înțeleasă.
- Cea mai semnificativă anormalitate în sistemele neurotransmițătoare este în calea dopaminergică.
- Nu este cunoscut tratamentul tulburărilor SNC.
- Allopurinolul a fost folosit în reglarea hiperuricemiei.

58

Degradarea nucleotidelor purinice. Defectele genetice și asociate cu această cale



Deficiența adenin fosforiboziltransferazei

- APRT izolată din eritrocite este un dimer, fiecare subunitate având o greutate moleculară de 19481 Da, gena e localizată pe cromozomul 16.
- Această trăsătură autosomal recesivă rezultă în incapacitatea de a recupera adenina, care se acumulează și se oxidează la 2,8-dihidroxiadenina de către xantin oxidaza.
- Anormalitatea clinică principală este excreția urinară a 2,8-dihidroxiadeninei ca material nesolubil.

60

- Aceste pietre pot fi confundate cu cele de urat la o analiză de rutină.
- Astfel analizele biochimice sunt necesare în particular la grupa de vârstă pediatrică pentru a identifica deficiența APRT la indivizi.
- Tulburările neurologice caracteristice deficienței de HPRT nu sunt găsite în deficiența APRT, indicând că APRT poate să nu joace un rol semnificativ în toate reglările metabolismului purinic.
- Deficiența APRT este tratată cu o dietă ce conține cantități mici de purine și allopurinol.

61

Deficitul de adenzin deaminază (ADA) și deficitul fosforilării nucleotidelor purinice (PNP)

- Deficitul ADA și PNP sunt trăsături autosomal recesive ce cauzează desfuncția sistemului imun.
- Ambele funcții enzimatic implicate în conversia adenzinei și a dezoxiadenozinei la hipoxantină.
- PNP este de asemenea implicat în conversia guanozinei și a dezoxiguanozinei în guanină.
- În deficiența ADA și PNP substratele potrivite se acumulează alături de alte produse care pot cauza un efect toxic asupra celulelor sistemului imun.

62

- Pacienții cu deficiența ADA nu au funcții mediate de limfocitele T și B, numite imunitate celulară și umorală.
- Se manifestă o tulburare severă a imunodeficienței (SCID).
- Alte tulburări genetice pot cauza SCID, dar tulburarea ADA este responsabilă de apariția SCID la aproximativ 1/3 din pacienți.

63

- Deficiența PNP este asociată doar cu disfuncția limfocitelor T.
- Mecanismele exacte responsabile de disfuncția sistemului imun nu sunt cunoscute.
- În deficiența ADA limfocitele T sunt crescute și e crescută concentrația de dATP, similar deficiența de PNP manifestă mărirea limfocitelor T în majorarea concentrației de dGTP.
- Ambele dATP și dGTP inhibă ribonucleotid reductaza, cauzează o reducere de alte dezoxiribonucleotide (UDP, CDP) care sunt necesare pentru sinteza DNA și inhibă diviziunea celulară.

64

- S-adenozilhomocisteina (SAH) de asemenea se acumulează și inhibă metilările necesare pentru funcționarea normală a celulei.
- Acumularea de SAH rezultă în inactivarea SAH hidrolazei de dezoxiadenozină.
- La hidroliza de SAH, substratul suferă o oxidare temporară efectuată prin intermediul NAD, care este strâns cuplat la enzimă.
- Această reacție eventual duce la hidroliza substratului și la reoxidarea NADH.

65

- Dezoxiadenozina se leagă la enzimă și suferă inițial oxidarea la un intermediar cetozaharic, ce este instabil și se descompune cu eliminarea de adenină, părăsind enzima în formă redusă.
- Cataliza este stopată și NAD/NADH+H exogen nu poate afecta reacția.
- Astfel, inactivarea de hidrolaza SAH prin conversia enzimei – leaga NAD la NADH este o inactivare în care nici o modificare covalentă a enzimei nu este implicată.

66

- Disfuncția sistemului imun în deficiența ADA a fost de asemenea atribuit inhibiției sintezei de nucleotide pirimidinice de către adenzină, cunoscută sub denumirea de foamete pirimidinică.
- Aceasta poate duce de la inhibiția conversiei acidului orotic la orotidin 5-monofosfat sau prin inhibiția sintezei de PRPP prin sinteza excesivă de nucleotide adenilice.

67

- Deficiența ADA cauzează moarte prin infecție masivă înainte ca pacienții să împlinescă vârsta de 2 ani.
- Unii copii cu deficit ADA și PNP au beneficiat prin infuzie periodică de eritrocite iradiate (care conține ADA și PNP).
- Iradierea eritrocitelor este necesară pentru inactivarea celulelor albe a sângelui ce pot fi prezente și astfel a reduce riscul bolii.

68

- Deficiența PNP de obicei cauzează hipouricemia și hipouricozuria, și excreția de inozină, guanozină, dezoxiinozină și dezoxiguanozină.
- Alt mod de terapie în substituirea enzimelor este administrarea periodică a unei forme de polietilen-glicol modificată, prin injecție intramusculară.
- Enzima modificată, ce este preparată prin conjugarea la polietilen glicol cu ADA purificat (PEG-ADA), posedă o viață mai lungă.
- Ca consecință are loc corecția a 2 anomalități biochimice, numite: acumularea de metaboliți toxici fosforilați și inhibiția de SAH hidrolaza.

69

- Terapia prin substituirea genelor poate fi posibilă și în deficiența ADA, cât și de PNP.
- Celulele T modificate sunt reintroduse în fluxul sanguin a pacientului.
- Pacienții au arătat îmbunătățiri clinice atât timp cât au continuat să primească tratamentul cu PEG-ADA.

70

Deficit de monoadenilat deaminaza

- Este o tulburare musculară benignă caracterizată de o istovire.
- Relația dintre disfuncția mușchilor scheletici și deficiența de AMP deaminaza se explică prin întreruperea ciclului purinic.
- Ciclul nucleotidelor purinice constă din conversia de AMP-IMP-ATP și necesită AMP deaminaza, adenilosuccinat sintetaza și adenilosuccinat liaza.
- Fluxul prin acest ciclu crește în timpul exercițiilor

71

- Au fost înaintate câteva mecanisme pentru a explica cum creșterea în flux este responsabilă de menținerea nivelurilor energetice proprii în timpul exercițiilor:
 - 1. În timpul contracțiilor musculare activitatea AMP deaminazei crește.
 - Nucleotidele trifosfatidice sunt modulatori negativi, unde nucleotidele mono- și difosfatidice sunt modulatori pozitivi a enzimelor.
 - 2. NH_3 produs în reacția AMP deaminazei și nivelurile scăzute de ATP ca rezultat a exercițiilor stimulate de fosfofructokinaza pentru a spori rata de glucoză utilizată.

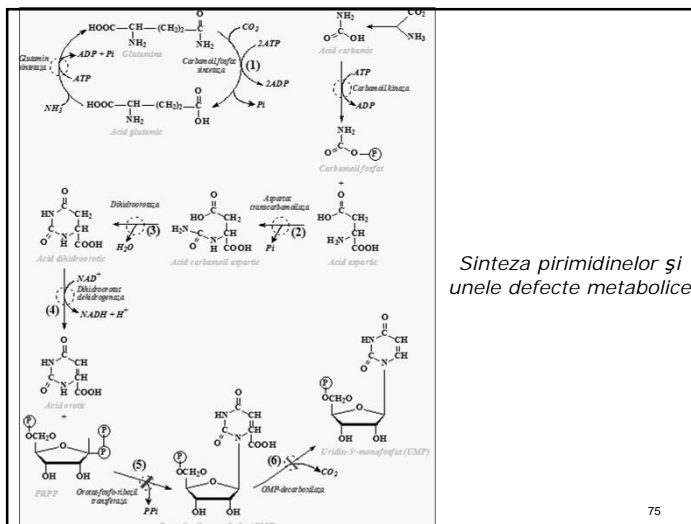
72

- o 3. Concentrația crescută de IMP poate activa glicogen fosforilaza.
- o 4. Producția de fumarat poate spori ciclul TCA când necesitatea de producție de ATP crește.
- o 5. Formarea de IMP poate întreține un mijloc prin care fondul intracelular de nucleotide purinice este menținut.
- Deficiența AMP deaminazei întrerupe ciclul nucleotidelor purinice și duce la disfuncții musculare în timpul exercițiilor.
- Deficiența AMP deaminazei nu trebuie să cauzeze disfuncții musculare în timpul odihnei.

73

- ### Metabolismul nucleotidelor pirimidinice
- Biosinteza de novo
- Primul metabolit – *carbamoil-fosfatul* – este comun și pentru ureogeneză ce se sintetizează în mitocondrii, în cazul pirimidinelor – în citozol.
 - Enzimele utilizează surse diferite de azot – NH_3 – ureogeneză și glutamina – în pirimidinogeneză.
 - Enzimele sunt distincte (2-carbamoil-fosfat sintetaze).
 - Consecutivitatea reacțiilor e reprodusă mai jos.

74



75

- Reacția-cheie este catalizată de *aspartat transcarbamoilază* cu sinteza N-carbamoil-aspartat, apoi are loc ciclizarea lui, cu eliminarea H_2O .
- Enzima dihidroorotaza catalizează formarea acidului dihidroorotic, după care *dehidrogenaza NADd* formează acidul orotic.
- Transferul restului P-ribozil de la PRPP, grație unei transferaze succedată de decarboxilarea acidului orotic, finalizează ciclul de reacții, formându-se UMP.

76

- Enzimele 1-3 și 5-6 au o localizare citozolică și numai E₄ – mitocondrială.
- Enzimele citozolice formează 2 complexe multienzimatic.
- Primul complex duce la sinteza (1-3) acidului dihidroorotic, care difuzează în mitocondrii, unde este dehidrogenat de E₄ (pe membrana internă), apoi produsul trece în citozol, unde este supus acțiunii complexului multienzimatic următor (5-6).

77

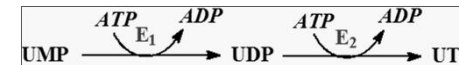
- Enzimele în complexe se sintetizează în cantități echimolare.
- La deficiență de *OMP-decarboxilază* și *orotat-fosforibozil transferaza*, care prezintă domenii separate ale aceluiași polipeptid, apare *orotataciduria*.
- Boala debutează timpuriu și se caracterizează prin creșterea anormală, anemie megaloblastică și excreție excesivă de orotat în urină.

78

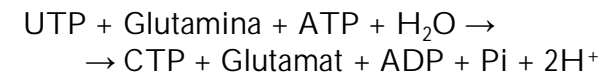
- Dieta bogată în uridină ameliorează anemia și diminuează eliminarea orotatului.
- Administrarea uridinei, a citadinei care sunt convertite în derivații respectivi reia diviziunea celulară și ameliorează situația.
- UTP sintetizat stopează sinteza acidului orotic (efect inhibitor asupra carbomoi-fosfat sintetazei).

79

- De la UMP, prin fosforilare se obțin celelalte nucleotide pirimidinice grație enzimelor E₁-nucleozidmonofosfo kinaza și E₂-nucleoziddifosfo kinaza:



- CTP se obține din UTP conform reacției:

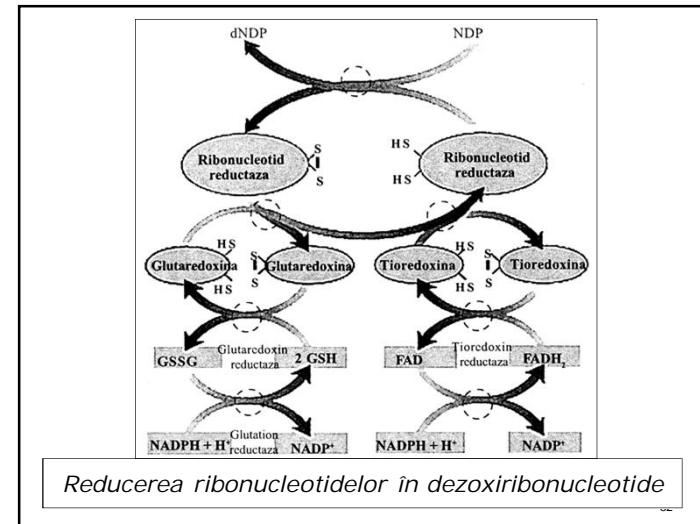


- Enzima ce catalizează această reacție este CTP-sintetază

80

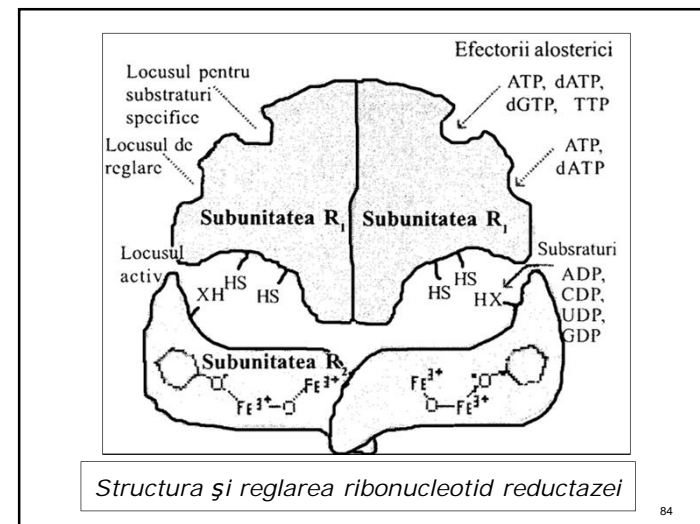
- *Sinteza deoxiribonucleotidelor* are loc prin reducerea ribonucleotidelor la 2' a difosfaților.
- Electronii sunt transferați pe substrat prin SH grupe.
- Tireodoxina reprezintă o proteină mică.
- Enzima – *tireodoxin reductaza* – e o flavoproteină ce reduce tireodoxina.
- Enzima – *ribonucleotid reductaza*, pentru activitate, necesită vit. B₁, vit. B₂, Mg²⁺.

81



- Ea constă din două subunități R₁ și R₂:R₁ are locusuri de fixare a substraturilor ribonucleotidice, efectorilor alosterici, conține grupe SH, donatori de electroni la reducerea restului ribozil;
- R₂ e o proteină ce conține Fe și S, participând la formarea unui radical liber al restului de tirozină, funcționează în ansamblu.
- În structura DNA e prezentă și timina, analog metilat al uracilului.

83



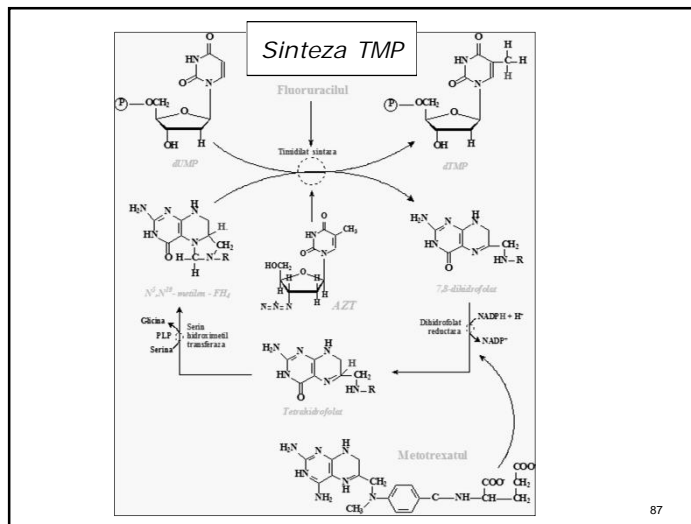
84

- Cum se sintetizează acest dezoxiribonucleotid ?
- Se metilează dezoxiribonucleozid monofosfatul (dUMP).
- Enzima e timidilat sintază.
- Donator de CH_3 servește tetrahidrofolatul și nu S-adenozil metionina.
- $\text{N}^5, \text{N}^{10}$ – metilen- FH_4 , cedând grupa CH_3 , se oxidează la dihidrofolat – FH_2 , pierzând H_2 necesari pentru formarea grupei CH_3 .

85

- Regenerarea FH_4 are loc sub acțiunea enzimei *dihidrofolat reductazei*, utilizând NADPH.
- Țesuturile în diviziune, unde are loc o sinteză rapidă de TMP, sunt foarte sensibile la inhibiția *dihidrofolat reductazei*.
- De aceea în chimioterapia cancerului ca factor de inhibiție poate fi folosită și timidilat sintaza.
- *Fluoruracilul* (analog al uracilului) ireversibil inhibă timidilat sintaza, formând legături covalente între componenții reactivi și enzimă.

86



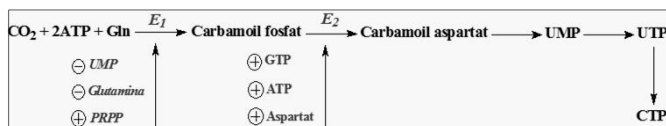
87

- *Aminopterină*, *ametopterina* (*metotrexatul*) sunt analogi ai acidului folic, inhibitori competitivi ai dihidrofolat reductazei.
- Împiedică diviziunea celulară și *6-mercaptipurina*, *6-tioguanina*.
- Un analog structural al nucleotidelor pirimidinice este *azidotimidina* (*AZT*), utilizată în tratamentul infecțiilor cu virusul imunodeficienței umane

88

Reglarea metabolismului pirimidinic

- Reglarea este fină, alosterică.
- dATP inhibă reducerea și stimulează reducerea pirimidinelor – dUDP, dCDP.
- TTT frânează reducerea pirimidinelor și stimulează reducerea purinelor.
- Reglarea biosintezei poate fi redată în felul următor:



89

- *Aspartat transcarbamoilaza (ATS-E₂)* reprezintă o enzimă compusă din două subunități – catalitică și reglatoare.
- Activarea ATS de către ATP are în consecință:
 - 1) echilibrarea vitezei de sinteză a nucleotidelor purinice și pirimidinice;
 - 2) semnalează prezența ATP-ului în concentrații suficiente ca substrat pentru sinteza pirimidin nucleotidelor (UMP și carbamoi fosfatului).

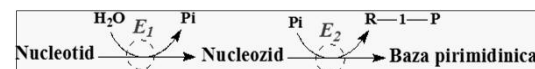
90

- Sistemul de reglare e destul de complicat, dar asigură sinteza unor cantități echilibrate ale tuturor celor 4 dezoxiribonucleotide.
- Evident că ribonucleotid reductaza posedă stări conformaționale cu diferite proprietăți catalitice.

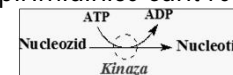
91

Reutilizarea și catabolismul nucleotidelor pirimidinice

- Fondul metabolic al acestor compuși include compuși sintetizați de novo și cei eliberați din acizii nucleici, acizii nucleici exogeni nu contribuie la formarea acestui fond.
- În metabolismul pirimidinelor au loc reacții similare cu cele descrise la purine.



- Nucleozidele pirimidinice sunt reciclate după fosforilare.



92

- O kinază acceptă ca substrat uridina și citidina, iar alta – timidina.
- La purine această cale metabolică este de mică importanță, însăși adenzina fiind fosforilată în ATP.
- Bazele pirimidinice nu sunt reutilizate, ci degradate în compuși cu moleculă mică.
- β -alanina și acidul β -amino-izobutiric sunt excretați sau catabolizați în căile respective

93

Metabolismul cromoproteinelor

- Structura hemoglobinei.
- Reprezintă proteine complexe, având ca constituenți o proteină simplă și un component neproteic – ionii metalici ai unor heterocicluri diverse, dintre care cei mai importanți sunt hemul – hemoproteidele cu derivații săi: *hemoglobina (Hb)*, *mioglobina*, *sistemul citocromic*, *atalaza*, *peroxidaza* și *eritrocruorinele* – proteine situate în sângele și țesuturile unor nevertebrate.
- O proteină fieroporfirinică este și *triptofan pirolaza*.

94

Patologia moleculară a hemoglobina

- Spre deosebire de Hb-A (Hb omului adult), există și Hb patologice.
- La anemia falciformă se înregistrează Hb-S – primul exemplu de boală moleculară descris.
- Hb-S se caracterizează prin prezența în β catenă (în poziția 6, la capătul N terminal), în locul acidului glutamic, a valinei, la care se diminuează solubilitatea hemoglobinei dezoxigenate.
- Solubilitatea Hb S oxigenate nu se modifică.

95

- Această schimbare conduce la apariția unui fragment capabil de agregare.
- După eliberarea O_2 , are loc o transformare conformațională, cu apariția la suprafață a acestor zone ce conduc la agregarea moleculelor de Hb, la care se formează agregate mari, lungi, simultan deformând eritrocitul, care capătă o formă drepanocitară.
- Cinetica formării fibrelor de dezoxihemoglobină are o importanță primordială, căci de ea depinde configurația adevărată a eritrocitului care trece prin capilare (timp de 1 secundă).

96

- Procesul depinde de concentrația Hb-S.
- Scăderea concentrației de 2 ori (la heterozigoți) micșorează viteza de formare a fibrelor de 1000 ori.
- Indivizii heterozigoți sunt rezistenți la malarie, nu atestă anemie drepanocitară – caz tipic de polimorfism balansat adaptabil.
- Sunt remarcate mai mult de 100 de Hb defectate, fără influență sau cu efect nociv.

97

- Se diferențiază câteva tipuri de anomalii ale Hb:
 - a) Substituirile în partea exterioară a moleculei de Hb, practic, sunt benigne, cu excepția Hb S.
 - b) Se modifică centrul activ. În Hb M histidina proximală sau distală e substituită cu tirozina ce conduce la stabilizarea formei oxidate (fierii) – complex al tirozinei cu Fe. Substituirea se poate produce în catenele α și β . Au fost depistate toate cele 4 variante mutante. Hb cu două hemuri în fieriformă – Hb M (methemoglobină) – se atestă la heterozigoți; la homozigoți duce la un sfârșit letal;

98

- c) Modificări în structura terțiară. În cazul dat formarea conformației normale a moleculelor nu are loc și astfel de tipuri de hemoglobină nu sunt stabile (glicina e substituită cu arginina). Sunt înregistrate Hb incapabile să rețină hemul datorită modificărilor conformaționale.
- d) Modificări în structura cuaternară. Aceste mutații ating regiunea contactelor, ceea ce cauzează pierderea proprietăților alosterice însoțită de tulburări ale afinității față de O_2 .

99

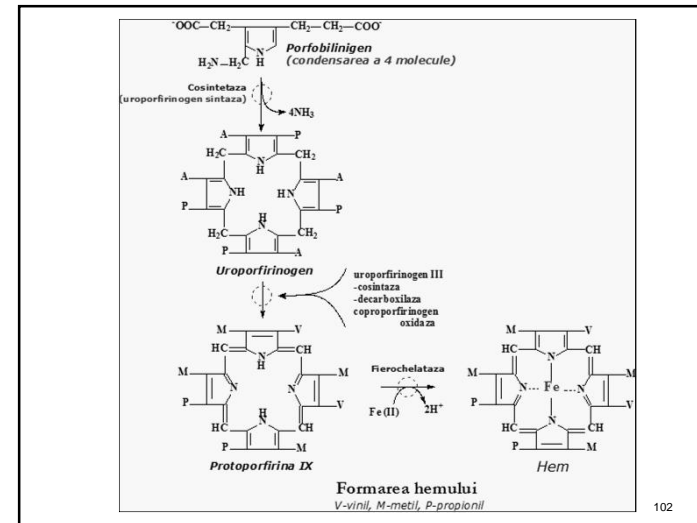
- Modificările în regiunea contactului α_1, β_2 conduc la cooperativitate joasă, concomitent sporind afinitatea la O_2 .
- Contactele între subunitățile de același tip sunt polare, iar între subunitățile de tip diferit – mai intense și nepolare.
- Se atestă câteva cazuri:
 - 1) Substituirea aspartatului în β catenă cu asparagina micșorează P_{50} de la 26 la 15 tori (*Hb-Kempsey*).
 - 2) Substituirea în α catenă a aspartatului cu treonină mărește afinitatea la P_{50} egală cu 50 tori (*Hb-Kansas*).

100

Sinteza hemului

- Experimentele cu administrarea atomilor marcați, efectuate de David Shemin cu colaboratorii, au demonstrat că precursorul hemului se formează prin condensarea glicinei cu succinatul activ la sinteza amino-levulinatului.
- Reacția este catalizată de δ -amino-levulinat sintază (E_1) dependentă de vit. B₆.
- Amino levulinat sintaza este o enzimă mitocondrială reglatoare.

101



102

- Viteza de reacție crește în lipsa hemului.
- Apoi 2 molecule de δ -amino-levulinat se condensează, cu formarea porfobilinogenului.
- E o reacție catalizată de o dehidratază (E_2).
- Enzima este localizată în citozol, conține Zn și este inhibată de ionii de plumb.
- În consecință, 4 molecule de porfobilinogen se condensează, formând un tetrapirrol, care, dezaminându-se, se ciclizează producând uroporfirinogenul.

103

- Prin decarboxilare și oxidări succesive, se produce *protoporfirina IX*.
- O *hemosintetază*, enzimă mitocondrială, introduce fierul; enzima conține grupa SH.
- Pentru sinteza hemului sunt necesari și următorii compuși: acidul tetrahidrofolcic, vit. B₁₂, Cu²⁺.
- Fierul este transferat de o *transferină* Fe³⁺, ce reprezintă o proteină.
- O altă proteină îl depozitează în țesut sub formă de *feritină*.

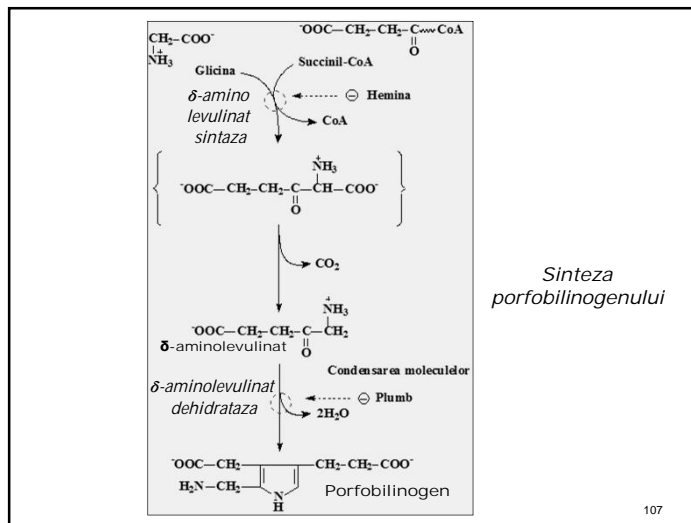
104

- Cavitatea interioară a acestei proteine poate fixa până la 4500 fieroni.
- În organism se conțin aproximativ 4,5-5,0 g de Fe; pe contul Hb = 60-70%; mioglobinei = 3,5-5,0%; fieritinei = 20%; transferinei = 0,18%, fierului funcțional din țesuturi îi revine 5%.
- Firește, fierul cromoproteidelor alimentare nu se utilizează pentru sinteza fieroproteidelor din organism, deoarece hemul se oxidează în *hematina* care nu se absoarbe în intestin.

105

- Acest pigment se elimină prin masele fecale.
- Drept sursă de fier pentru scopuri sintetice servesc alimentele și, de asemenea, fierul ce se eliberează la degradarea eritrocitelor.
- În procesul sintezei cele trei enzime enumerate se reglează prin retroinhibiție de hem.

106



107

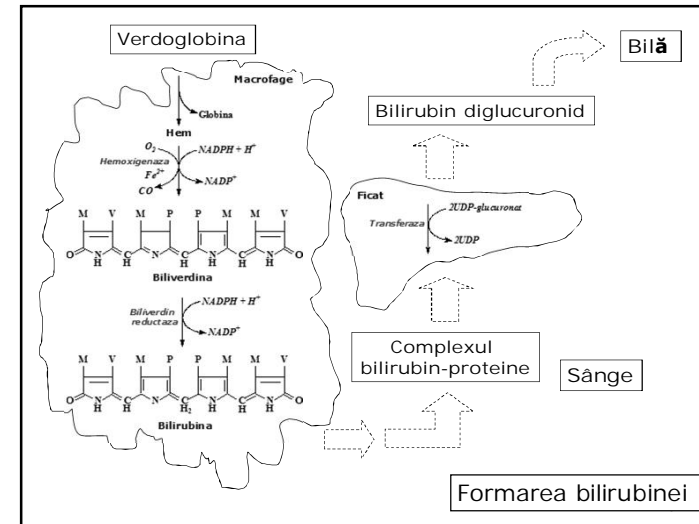
Degradarea hemului

- Eritrocitele viețuiesc aproape 120 zile.
- Zilnic se degradează și se sintetizează în organism 6-7 grame de hemoglobină.
- Celulele vechi sunt eliminate din sistemul circulant și scindate în splină de celulele sistemului macrofagal.
- La prima etapă hemoglobina eliberată prin liza hematiilor îmbătrânite formează cu haptoglobina un complex Hb-haptoglobina (o α_2 -glicoproteină serică).

108

- Complexul este supus oxidării enzimatică microzomale, cu formarea unor compuși intermediari ca coeglobina, verdoglobina, care apoi pierd globina, transformându-se în hem.
- Globina se hidrolizează până la aminoacizi, iar fierul din hem este fixat de transferina plasmiei, apoi poate fi depozitat în ficat și reciclat.
- Reacția de degradare a hemului constă în scindarea punții metenilice α , cu deschiderea ciclului tetrapirolic (fig.6,62, pag.432).

109



- Reacția este catalizată de *hemoxygenaza* numită și *α -metinil-oxigenaza*, care are două particularități:
 - a) se prezintă drept o monooxigenază solicitantă de O_2 și NADPH.
 - b) carbonul punții metenilice se elimină sub formă de CO. Participă în calitate de cofactori, vitamina C, Fe^{2+} . Aceasta este unica reacție în organism unde se eliberează CO.

111

- Ulterior, puntea metenilică centrală în *biliverdină* se reduce sub acțiunea *biliverdin reductazei*, utilizând NADPH, cu formarea *bilirubinei*.
- Biliverdin reductaza este prezentă în numeroase țesuturi, dar prioritar în ficat.
- În mod normal, bila conține numai urme de biliverdină, dar grație culorii sale intense, ea imprimă bilei o culoare verzuie.
- Bilirubina liberă în exces este un decuplant al fosforilării oxidative, ce duce la inhibarea sintezei de ATP.

112

- Bilirubina, în complex cu albumina serică, e denumită *bilirubina liberă indirectă*, cu o cotă de 75% din toată cantitatea (2,5 – 12mg/L, 8,7 – 20,5 μ mol/L), fiind transferată apoi în ficat.
- Bilirubina indirectă este toxică, nu trece prin filtrul renal și nu se elimină prin bilă.
- Bilirubina liberă este solubilă în solvenți organici și numai apoi dă reacție cu diazoreactivul (*reacție indirectă*).
- Aici, în ficat, se modifică în formă mai solubilă, conjugată cu acidul glucuronic, ce adăunează la catenele propionice.

113

- Sub formă de diglucuronid este excretată prin bilă – bilirubina directă.
- Un rol important în procesul de eliminare a bilirubinei la nivelul celulei hepatice îi revine proteinei transportatoare – *lingandina* (masa moleculară aproximativ 44000 Da), ce reprezintă aproximativ 6% din totalul proteinelor hepatice.
- În intestine, sub acțiunea enzimelor bacteriene, se scindează acidul glucuronic, fiind redusă (bilirubina) prin mezobilirubin la mezobilirubinogen.

114

- Aproximativ 4 mg este cantitatea diurnă de urobilinogen și aproximativ 300 mg este cea de stercobilinogen.
- Bilirubina fiind redusă (2 vinil \rightarrow 2 etil și 2 metin \rightarrow 2 metilen), va fi transformată în urobilinogen care, prin reducerea legăturilor duble din nucleeele terminale, se va transforma în *stercobilinogen*.
- În continuare, dehidrogenarea acestor compuși la nivelul punții γ -metinice rezultă *urobillina* și *stercobilina* – principalii pigmenți ai materialelor fecale.

115

- O mică parte din bilirubină, urobilinogen și stercobilinogen se reabsoarbe din intestin în circulația portală, ajungând la ficat, de unde sunt reexcretați prin bilă – *ciclul entero-hepatic al pigmenților biliari*.
- Cantități mici se elimină prin urină, excreția prin urină a acestor compuși – crește în insuficiența hepatică.

116

- Sunt atestate câteva tulburări genetice ale metabolismului porfirinelor, ce se caracterizează prin excreția crescută de porfirine și precursori ai acestora.
1. *Porfirie intermitentă acută*. Sunt afectate celulele ficatului, reducându-se activitatea uroporfirinogen sintazei și, compensator, amplificată de γ -amino levulinat sintaza, crește concentrația amino levulinatului și a porfobilinogenului în ficat, eliminându-se prin urină, ceea ce cauzează dereglări neurologice, dereglări intermitente în abdomen.

117

2. *Porfirie eritropoetică congenitală*. E diminuată de activitatea enzimelor (*cosintază, izomerază*), provocând acumularea uroporfirinei, coproporfirinei. Eritrocitele se distrug prematur. Urina este de culoare roșie, dinții – roză, pielea – sensibilă la lumină.
3. Sunt studiate și *porfirinele hepatice primare* – “*porfirie cutanea tardă*” – ce se caracterizează prin hipersinteză și eliminare urinară de uro- și coproporfirina I. Pacienții sunt fotosensibili cauza este deficiența de *uroporfirinogen decarboxilaza*.

118

4. La deficiența *coproporfirinogen oxidazei* (coproporfiria ereditară), se acumulează și se elimină prin urină coproporfirinogen III și alte intermediate – porfobilinogen, ac. δ -amino levulinic. Manifestările clinice sunt asemănătoare cu cele din porfirie acută intermitentă.
5. La insuficiența *ALA – dehidratazei* și a *fierochelatazei*, se acumulează în urină coproporfirina III și acidul δ -amino levulinic. Deficitul fierochelatazei în țesuturi duce la protoporfirie – eritrocitele, plasma, fecalele conțin cantități mari de protoporfirina IX.

119

- Bolnavii sunt fotosensibili, au ciroză și urticărie prin expunerea la soare.
- Creșterea activității *amino levulinat sintazei* duce la *porfirie toxică* – prin urină se elimină ac. amino levulinic și porfobilinogen, coproporfirina III. Organismul reacționează vădit la droguri, inclusiv la alcool.
- Hepatitele și cirozele se caracterizează prin *coproporfirinei secundare* cu izomeri de tip I; intoxicațiile alcoolice și ciroza etilică – prin izomeri de tip III.

120

Metabolismul proteoglicanilor

121

- Acești compuși se mai numeau mucopolizaharide.
- Denumirea actuală e determinată de faptul că în componența dizaharidică se conține un aminozahăr (N-acetil-glucozamină sau N-acetil-galactoamină).
- Prezența grupelor carboxil sau sulfat (a ambelor grupări) la majoritatea resturilor de zahăr le aprovizionează cu o sarcină electrică negativă mare.

123

- *Proteoglicanii* (PG) – principalul component al substanței fundamentale din matricea extracelulară.
- Se caracterizează printr-o mare diversitate tisulară, precum și a glucidelor (85-90%).
- Sunt constituenții glicozaminglicanilor covalent legați cu proteinele (5-15%).
- *Glicozaminglicanii* (GAG) sunt catene mari neramificate, compuse din elemente dizaharidice repetabile.

122

- După tipul resturilor de zahăr, tipul legăturii între ele, numărul și poziția grupelor sulfat deosebim 7 grupe de glicozaminglicani (fig. 8.15).
- *Biosinteza* are loc în fibroblaști, cu participarea a trei categorii de compuși: aminoacizi, glucoză și radicali sulfurici (PAPS).
- Se consideră că activarea sulfurului se efectuează în baza ATP, sub acțiunea *ATP-sulfurilazei* și *APS (adenozil monofosfosulfat) – kinazei*.

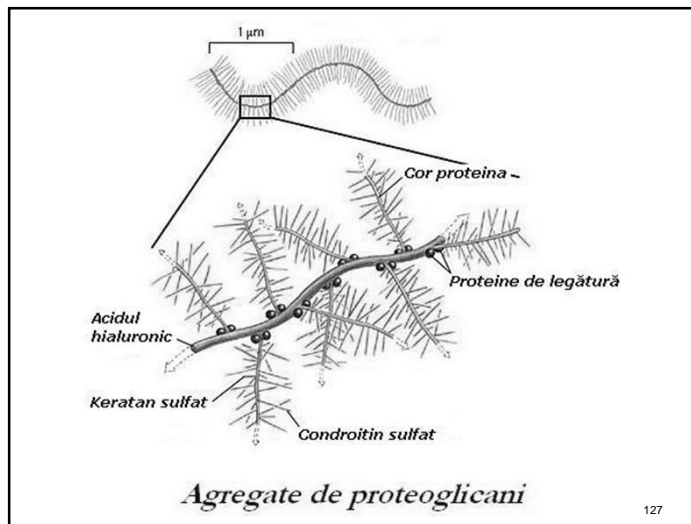
124

- Prima enzimă își intensifică activitatea în prezența retinolului, fapt ce explică rolul favorizant al vit.A la anabolismul țesutului conjunctiv.
- La fel ca și colagenul, PG, anterior secretați sunt modificări în aparatul Golgi (sulfatarea și epimerizarea) și covalent se fixează de resturile de serină sau treonină în proteina *cor*.
- Moleculele proteoglicanilor se asociază cu fibrele de colagen, formând o barieră pentru molecule – o sită moleculară.

125

- Proteoglicanii se deosebesc de glicoproteine, al căror component glucidic e de circa 1-60% din masa totală și e reprezentat prin catene mici ramificate de oligozaharide, care deseori conțin acid sialic.
- Proteoglicanii au molecule mult mai mari, componentul glucidic e reprezentat printr-o mulțime de lanțuri neramificate de GAG, normal nu conțin acid sialic și constituie până la 90-95% din masa totală.

126



127

- Funcționând ca niște site moleculare, PG reglează pătrunderea prin ei a moleculelor mari (proteine etc.).
- În organism există un echilibru dinamic permanent între biosinteză și degradare.
- Degradarea PG se produce cu mult mai rapid decât a colagenului, în majoritatea țesuturilor, în rinichi – 3-8 zile.
- Produsele scindării se excretă prin urină – cantitatea diurnă 250 mg.

128

- *Proteoglicanaza* (o metalenzimă cu un pH cuprins într-un domeniu larg – 5-9) are proprietăți diverse și scindează hidrolitic legăturile între condroitin sulfat și proteina centrală în multe regiuni și în numeroși PG.
- Enzima are și capacitatea de a proteja peptidele de extensie, precum și de a degrada glicoproteina matriceală.

129

- Ulterior, intră în funcțiune endo- și exoglicozidazele, sulfatazele; dintre glicozidaze – *β-glucuronidaza*, *α-iduronidaza*, *β-acetil-hexozaminaza*, *β-galactozidaza*, *amil-sulfatazele* (fig. 8.18).

130

Modificările constituenților PG

- Distingem modificări fiziologice asociate, cu înaintarea în vârstă, și patologice cauzate de funcționarea anormală a unor enzime participante la ana- sau catabolismul lor.
- În funcție de vârstă, e stabilă majorarea cantității de collagen, ca, de altfel, și a keratan sulfatului în țesuturi, unde se localizează.

131

- Conținutul condroitin sulfatului în cartilaje, discuri intervertebrale și al acidului hialuronic în piele se micșorează.
- Aceste schimbări au efecte importante pentru gradul de hidratare, precum și pentru posibilitatea eventualei calcifieri (în cartilaje, oase).
- *Hormonul de creștere* (GH) stimulează adiționarea prolinei în lanțul tropocolagenului.

132

- Administrarea lui la orice vârstă apropie caracterul sintezei PG de procesele ce au loc la animalele tinere – amplifică proliferația celulelor și stimulează atașarea grupelor sulfat în PG.
- *Testosteronul* amplifică viteza sintezei acidului hialuronic, la fel ca și *insulina* (plus condroitin sulfatii).
- La diabet sunt vădite consecințele inhibiției sintezei PG, amplificarea degenerației vaselor, vindecarea tardivă a rănilor, când pacienții sunt mai sensibili la infecție.

133

- Stimulează sinteza PG și *mineralocorticoizii*, amplificând proliferarea fibroblaștilor.
- *Glucocorticoizii* administrați conduc la repolimerizarea acidului hialuronic și a altor PG, inhibă sinteza, reducând acțiunea defavorizantă a acestor hormoni în procesul de tratare a rănilor.
- *Mucopolizaharidozele* sunt o categorie de boli genetice, ce se caracterizează prin depozitarea în țesuturi și excreția urinară a GAG, ca rezultat al insuficienței unei sau mai multe enzime lizozomale implicate în degradarea lor.

134

- Au loc modificări în structura scheletului, în dezvoltarea organelor, afecțiuni mintale, tulburări cardiopulmonare de diverse genuri și intensități.
- Defectul *enzimatic* specific se stabilește prin fixarea activității unor enzime în lichidul amniotic.

135

- Au fost detectate un grup de erori umane înnăscute de metabolism, implicând depozitarea de glicolipide, glicopeptide, mucopolizaharide și oligozaharide.
- Aceste boli sunt cauzate de defecte în activitatea glicozidazelor, care împiedică catabolismul oligozaharidelor

136

- Dereglările implică acumularea în țesuturi și urină a compușilor derivați de la degradarea incompletă a oligozaharidelor și poate fi acompaniată de anormalități scheletale, renale, hepatice sau defecte cardiovasculare, cu retarduri mintale severe.

137

- Există un grup de dereglări genetice ce sunt caracterizate printr-o acumulare excesivă și excreție de oligozaharide ale proteoglicanilor, numite mucopolizaharidoze.
- Bazele chimice pentru acest tip de dereglări sunt similare, modul de moștenire ca și manifestările chimice putând să varieze.
- Sindromul lui Hurler și cel al lui Sanfilippo sunt moștenite cu transmitere autosomală recesivă, însă boala lui Hunter este dependentă de sex.

138

- Atât sindromul lui Hurler, cât și boala lui Hunter sunt caracterizate prin anormalități scheletale și retard mintal, care în cazuri severe pot cauza moartea.
- În contrast, sindromul lui Sanfilippo (MPS III) defectele fizice sunt relativ minore, în schimb dereglări severe ale sistemului nervos cu retard mintal.
- Per total, incidența pentru toate mucopolizaharidozele este de 1 la 30 000 nașteri.

139

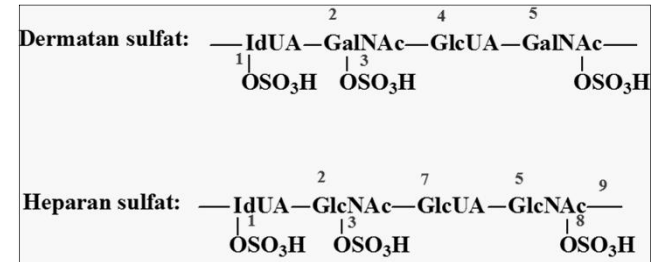
- În plus la cele menționate, mai sunt altele puțin înțelese.
- Sindromul lui Morquio implică degradarea "nepereche" a keratin-sulfatului, probabil datorată unei deficiențe în 4-sulfatază; deficiența multiplă de sulfatază implică deficiența în ultimele 6 sulfataze; și boala "i-cell" (celulă-i) implică o descreștere în câteva hidrolaze.

140

- Aceste dereglări sunt posibil de diagnosticat în perioada prenatală, din moment ce modelul de metabolism patern obținut din celulele afectate din lichidul amniotic este extrem de diferit de normal.
- Mai departe o terapie promițătoare pentru a corecta o parte din aceste boli, o contribuie terapia prin înlocuirea de gene sau enzime.

141

Structura dermatan și heparan sulfatului



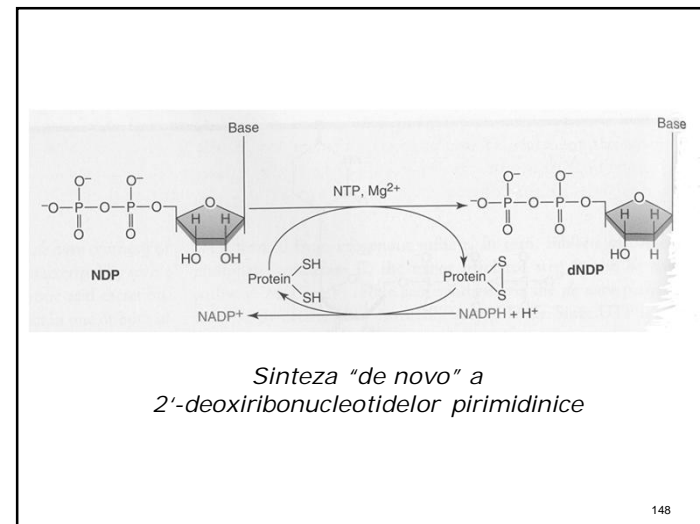
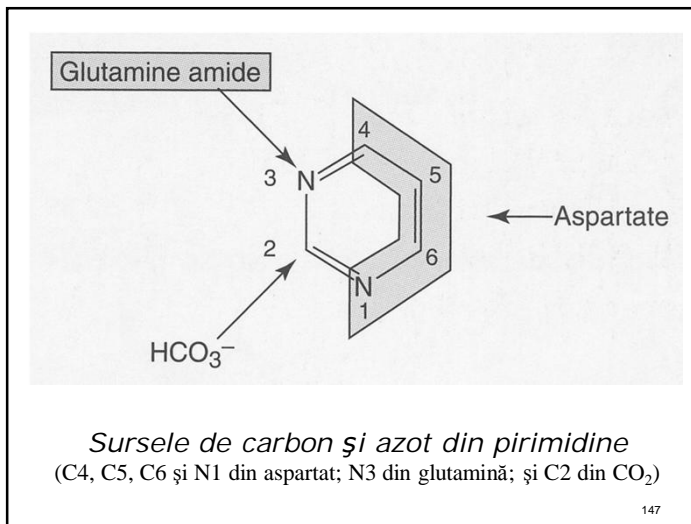
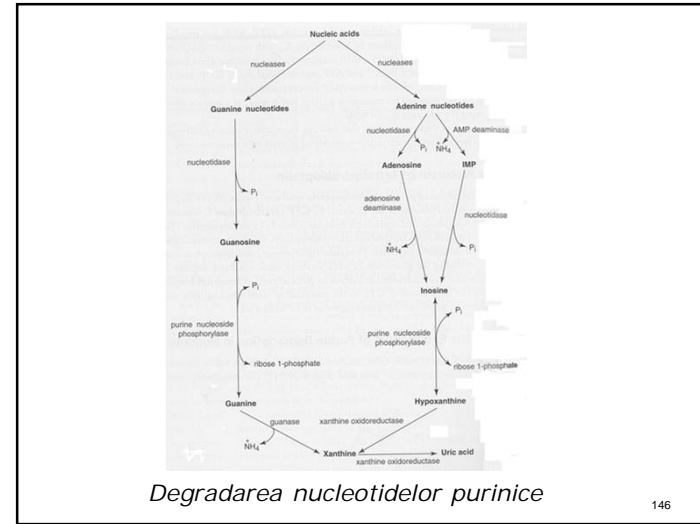
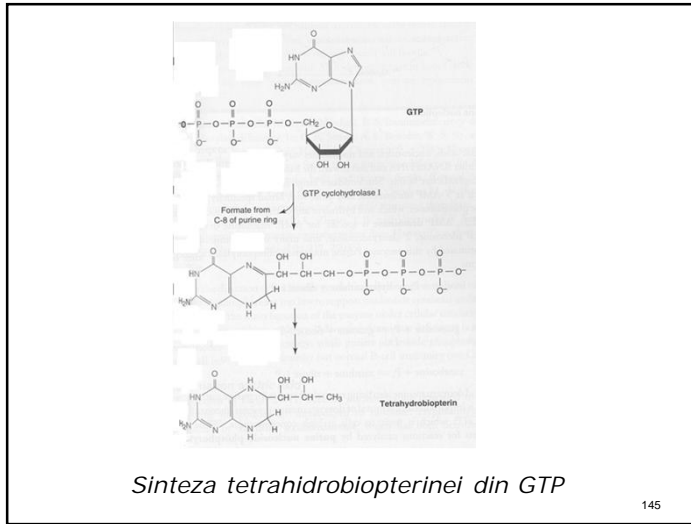
142

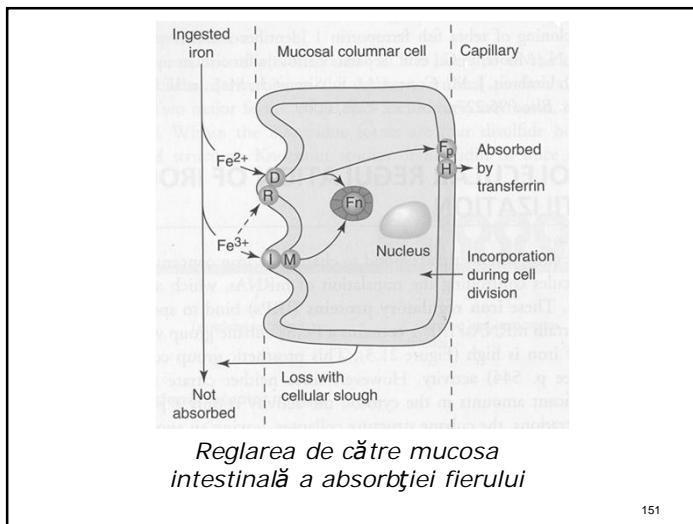
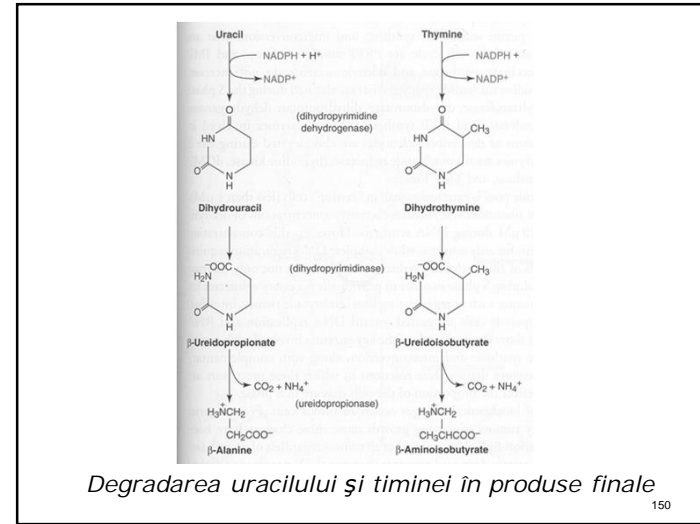
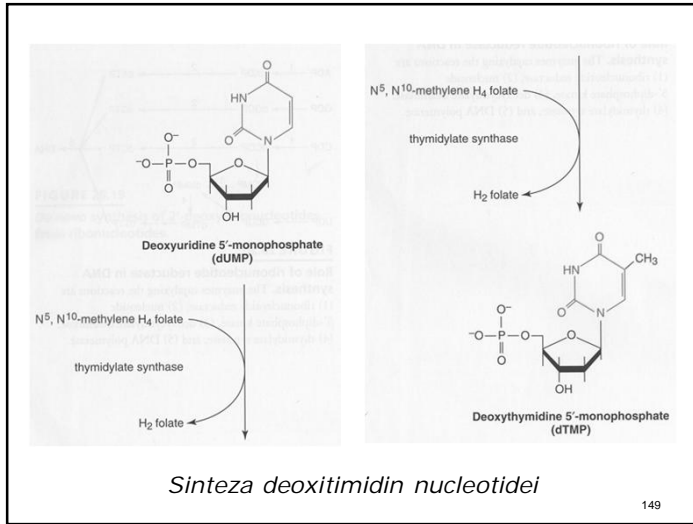
Maladie	Produse acumulate	Deficiența enzimei
Hunter (MPS II)	Heparan sulfat Dermatan sulfat	Iduronat sulfataza (1)
Hurler – Scheie (dereglări alele)	Heparan sulfat Dermatan sulfat	α-L-iduronidaza (2)
Marateaux - Lamy	Dermatan sulfat	N-acetilgalactozamin (3) sulfataza
Sindromul Sly (MPS VII)	Heparan sulfat Dermatan sulfat	β-glucuronidaza (5)

143

Maladie	Produse acumulate	Deficiența enzimei
Sanfilippo A	Heparan sulfat	Heparan sulfamidaza (6)
Sanfilippo B	Heparan sulfat	N-acetilglucozaminidaza (9)
Sanfilippo C	Heparan sulfat	N-acetil transferaza
Sanfilippo D	Heparan sulfat	N-acetil glucozamin -6-sulfataza

144





	<i>g</i>	<i>%</i>
Hemoglobin	2.5	68
Myoglobin	0.15	4
Transferrin	0.003	0.1
Ferritin, tissue	1.0	27
Ferritin, serum	0.0001	0.004
Enzymes	0.02	0.6
Total	3.7	100

Distribuția aproximativă a fierului (la un adult de 70 kg)

152

