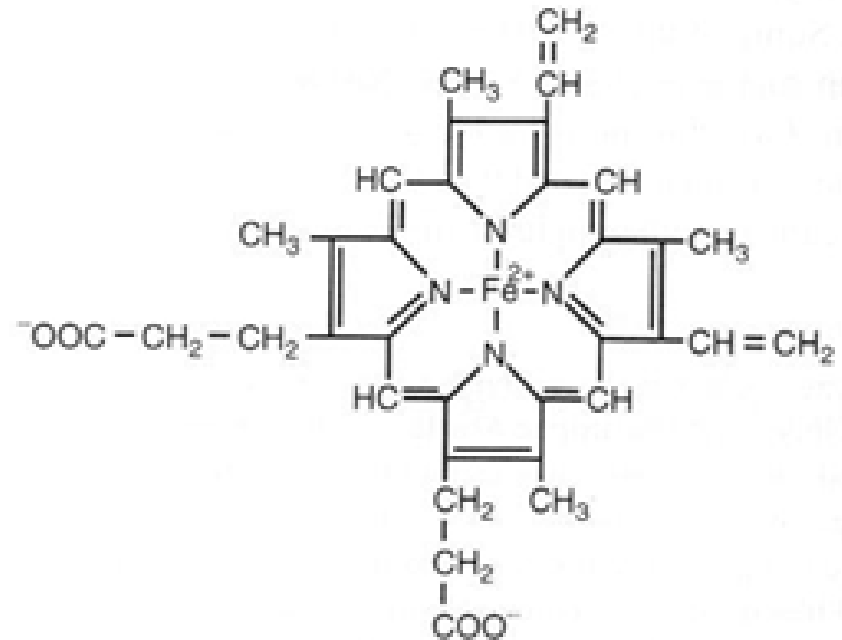


Metabolismul hemoglobinei

Hemoproteinele

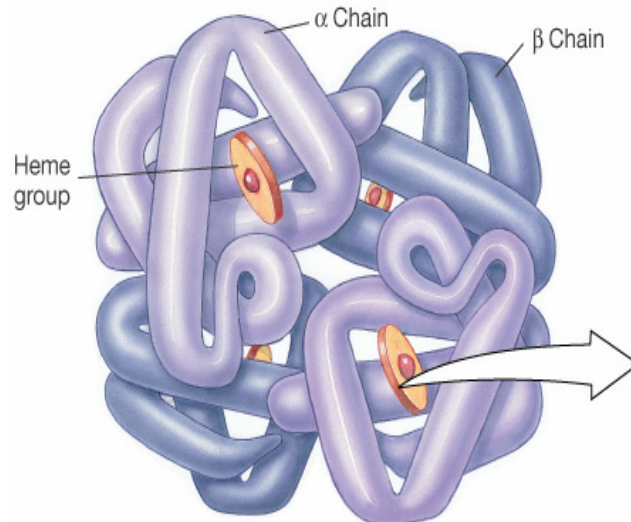
- alcătuite dintr-o grupare hem și proteine.
- hemul este alcătuit dintr-un inel porfirinic în centrul căruia se găsește un atom de fier.
- inelul porfirinic este alcătuit din patru nuclee pirolice legate între ele prin punți metinice.
- fiecare nucleu pirolic prezintă doi substituenți, aceștia pot fi: metil (M), vinil (V), propil (P). Î
- în structura hemului de la atomul de carbon 1 la 8 acești substituenți sunt: MVMVMPPM.



Hemoproteinele

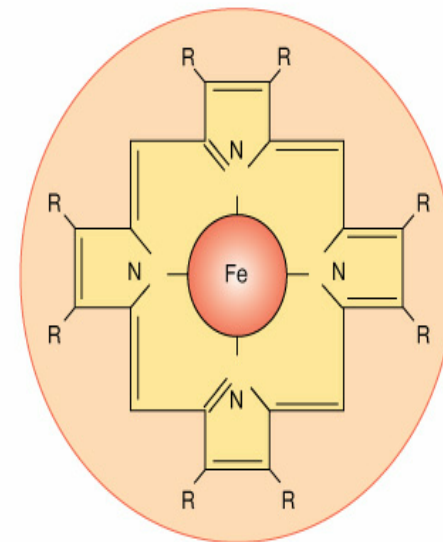
- Hemul legat de proteine întră în structura:
 - hemoglobinei
 - mioglobinei
 - citocromilor, inclusiv în structura citocromului P450,

(a) A hemoglobin molecule is composed of four protein globin chains, each centered around a heme group.



In most adult hemoglobin, there are two alpha chains and two beta chains as shown.

(b) Each heme group consists of a porphyrin ring with an iron atom in the center.



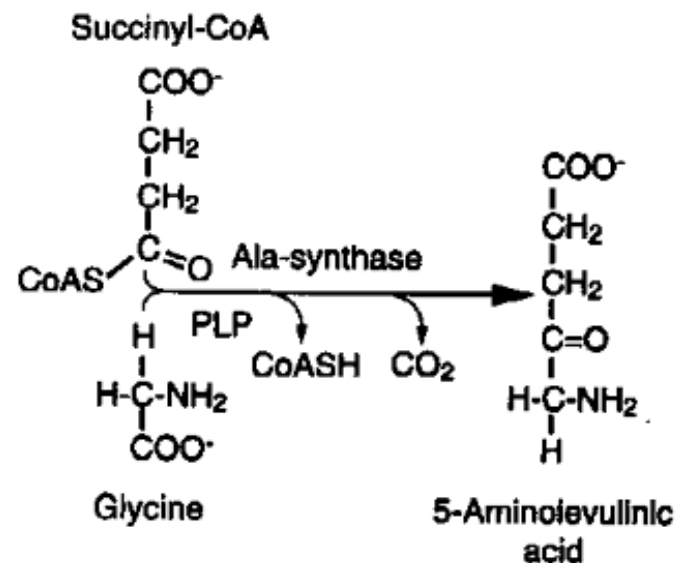
R = additional C, H, O groups

Sinteza hem-ului

- Sinteza hem-ului are drept **precursori** glicina și succinilCoA, ce se condensează într-o primă etapă pentru a forma **acidul δ-aminolevulinic**.

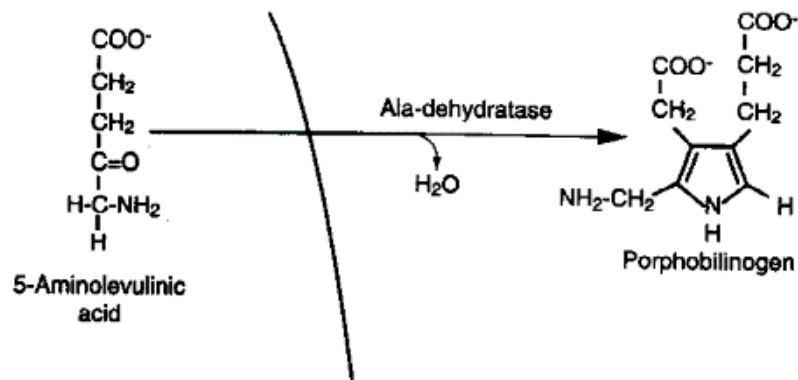
Enzima ce catalizează această reacție este **δ-aminolevulinat sintetaza**, ce necesită **piridoxalfosfat** și **acid pantotenic**.

Pe parcursul sintezei sunt generați serie de derivați porfirinici, formându-se în final protoporfirina IX la care prin adăugarea ionului de fier formează hem-ul.

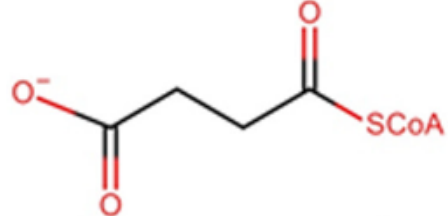


Mitochondrion

Cytoplasm



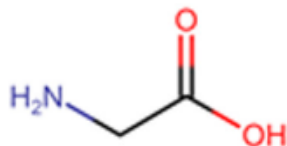
8



Succinil CoA

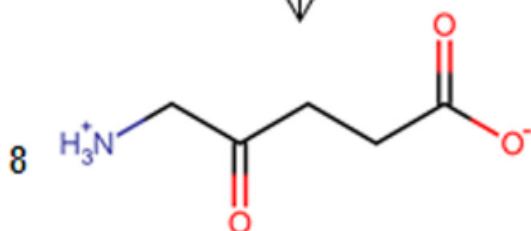
+

8

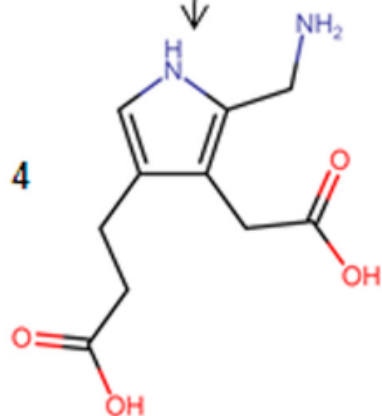


Glicină

*Acid γ
aminolevulinic
sintaza*

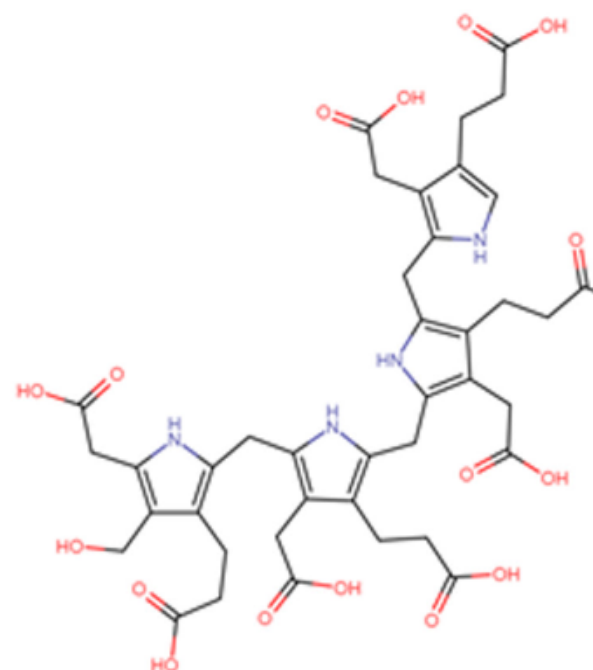
 $\text{CO}_2 + \text{CoASH}$
 γ Aminolevulinat

*Porfobilinogen
sintaza
(ALA dehidrataza)*

 $2\text{H}_2\text{O}$


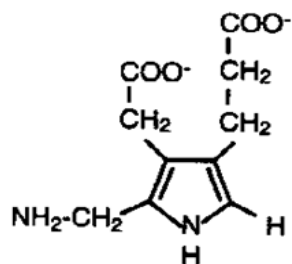
Porfobilinogen

*Porfobilinogen
dezaminaza*

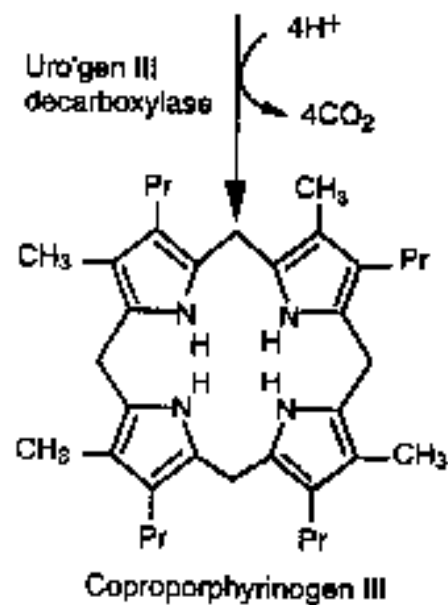
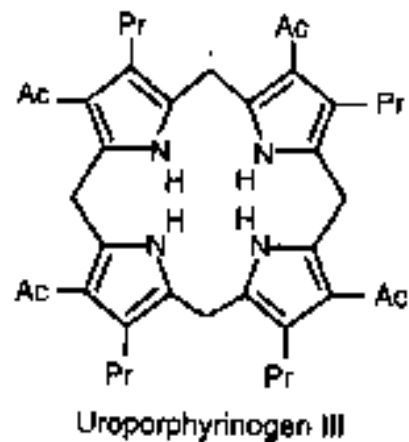
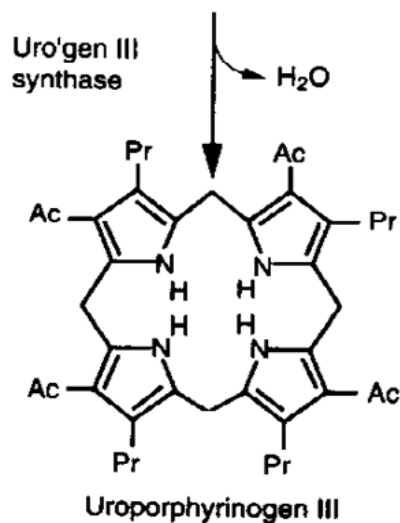
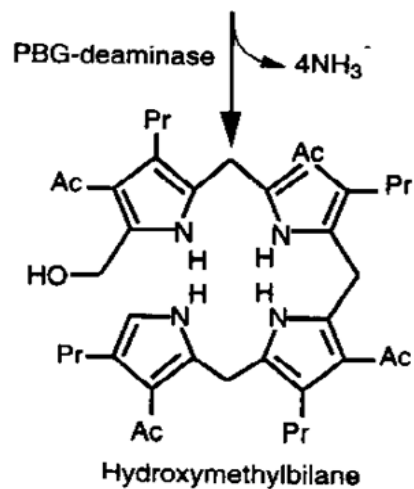
 4NH_4^+


Hidroximetilbilan

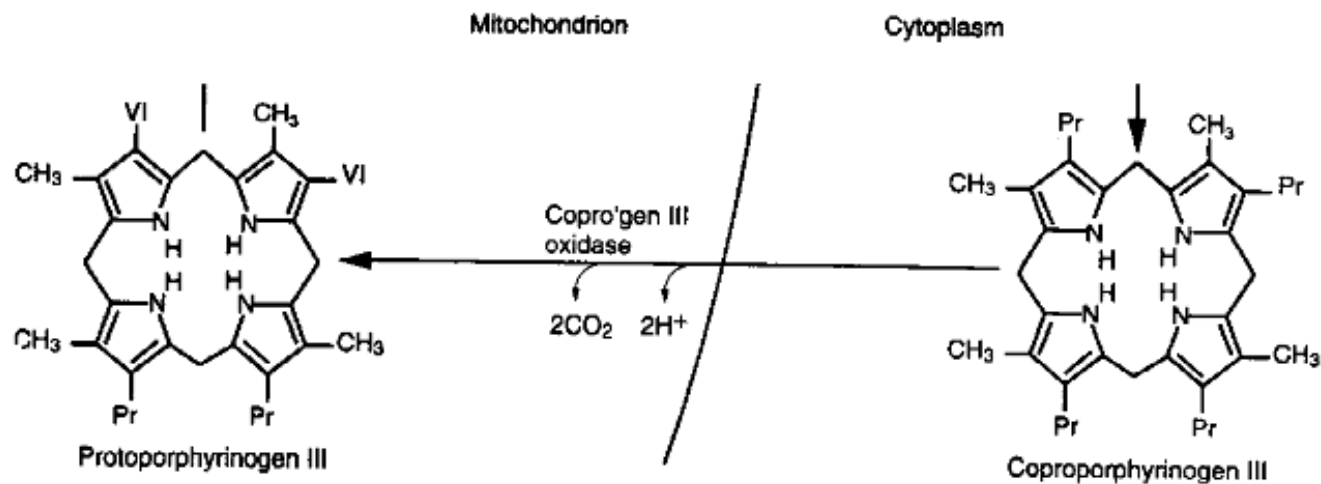
4

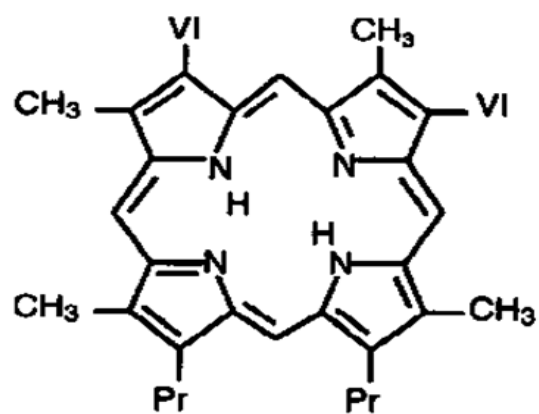


Porphobilinogen

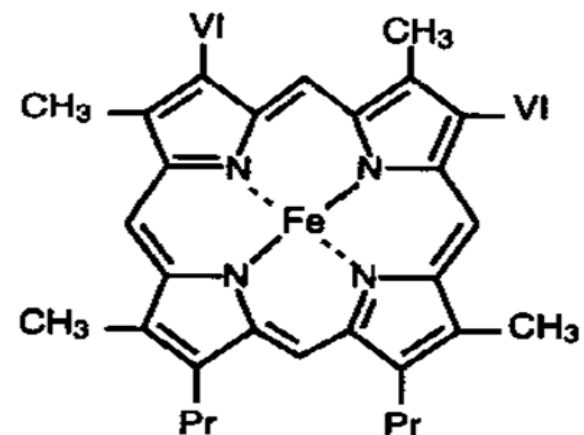


- Conversia coproporfirinogen III în protoporfirinogen III
- Două resturi de acid propionic ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$) sunt convertite în două resturi vinil ($\text{CH}_2=\text{CH}_2$)
- Necesită coproporfirinogen oxidază și oxigen ca acceptor de hidrogen
- Transferă sinteza hemului înapoi în mitocondrie

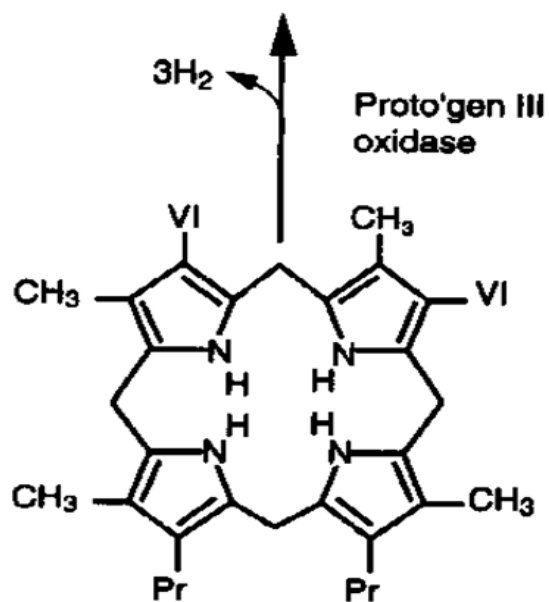




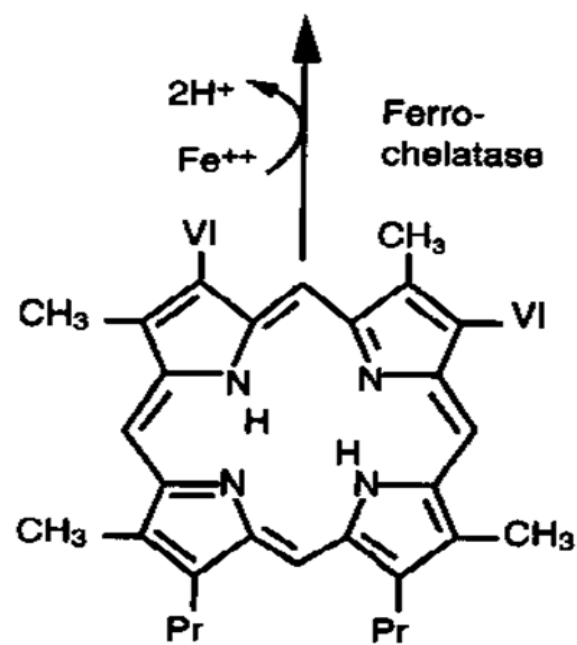
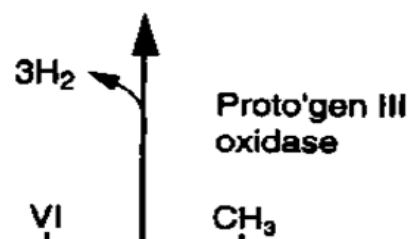
Protoporphyrin IX



Heme



Protoporphyrinogen III

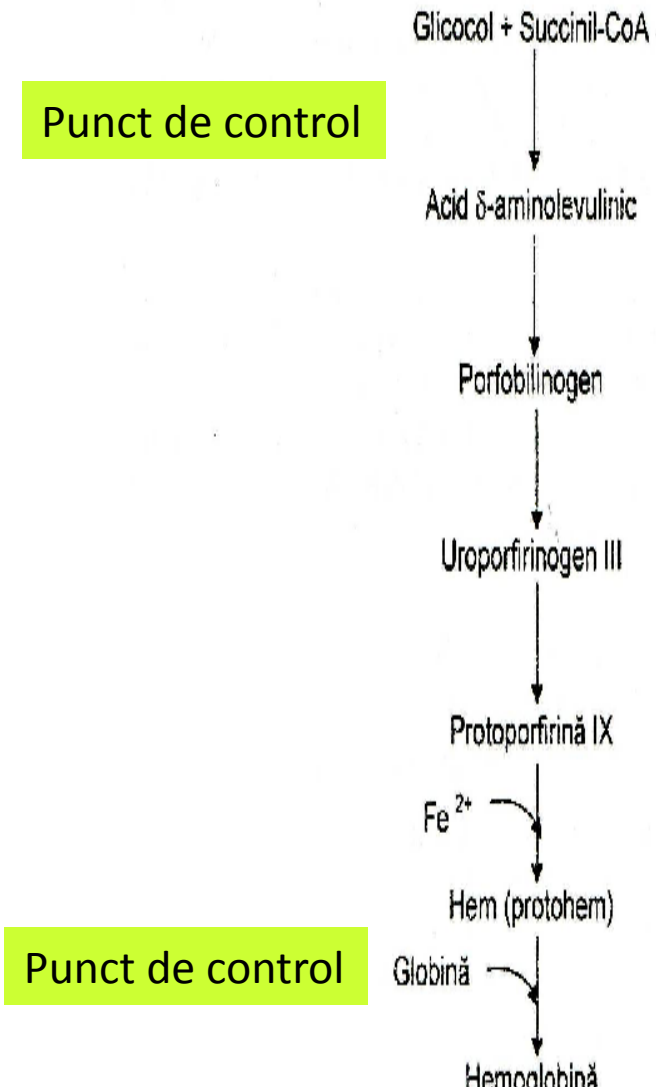


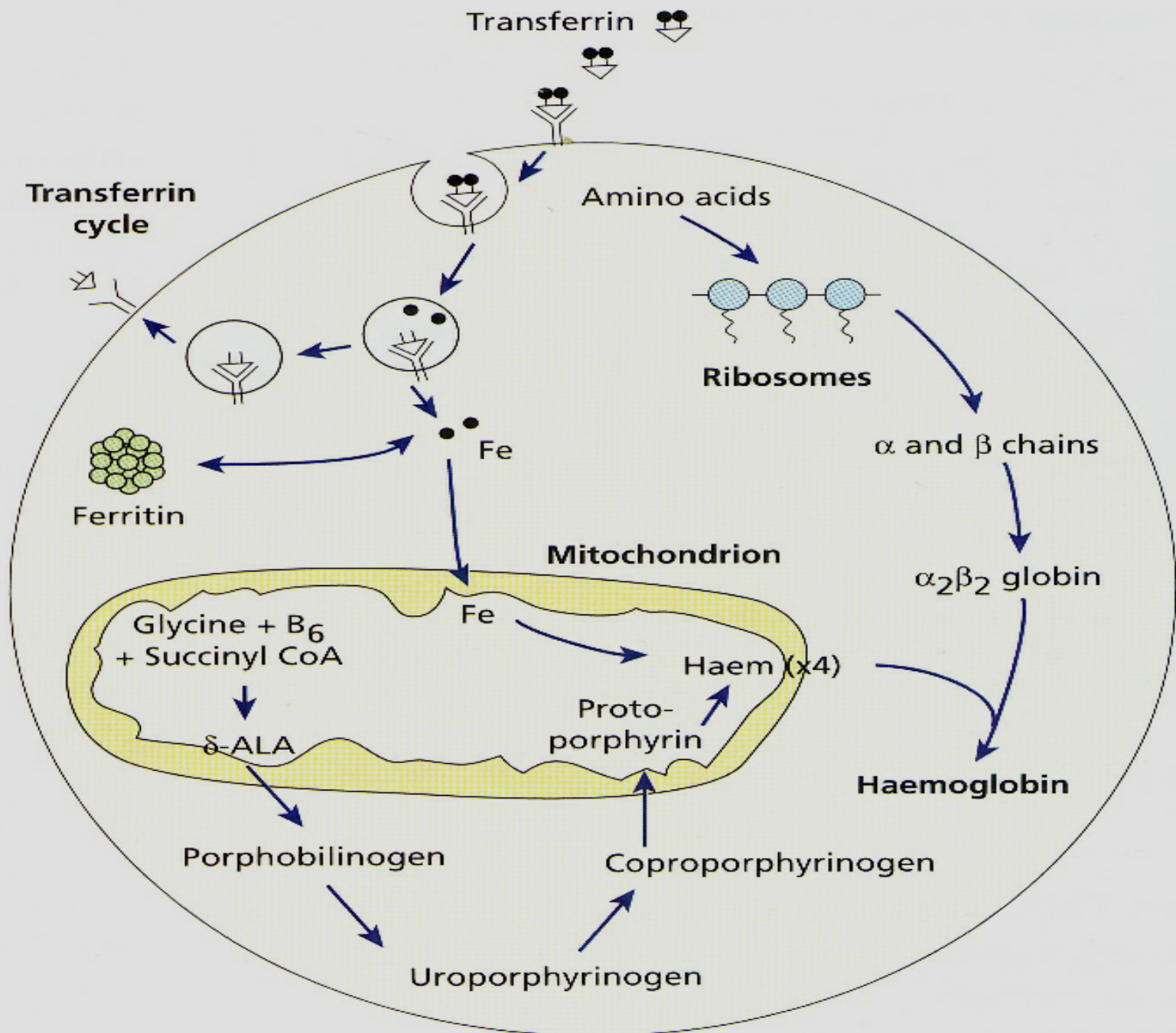
Protoporphyrin IX

Sinteza hem-ului

- Sinteza hemului este reglată de către acesta prin **represia primei enzime a căii de sinteză**, δ -aminolevulinic acid sintaza sau prin inhibiția activității acestei enzime.
- **Deficiența unor enzime** din această cale constă într-o serie de boli numite **porfirii**.

Schematic biosinteza hemului poate fi reprezentată astfel:



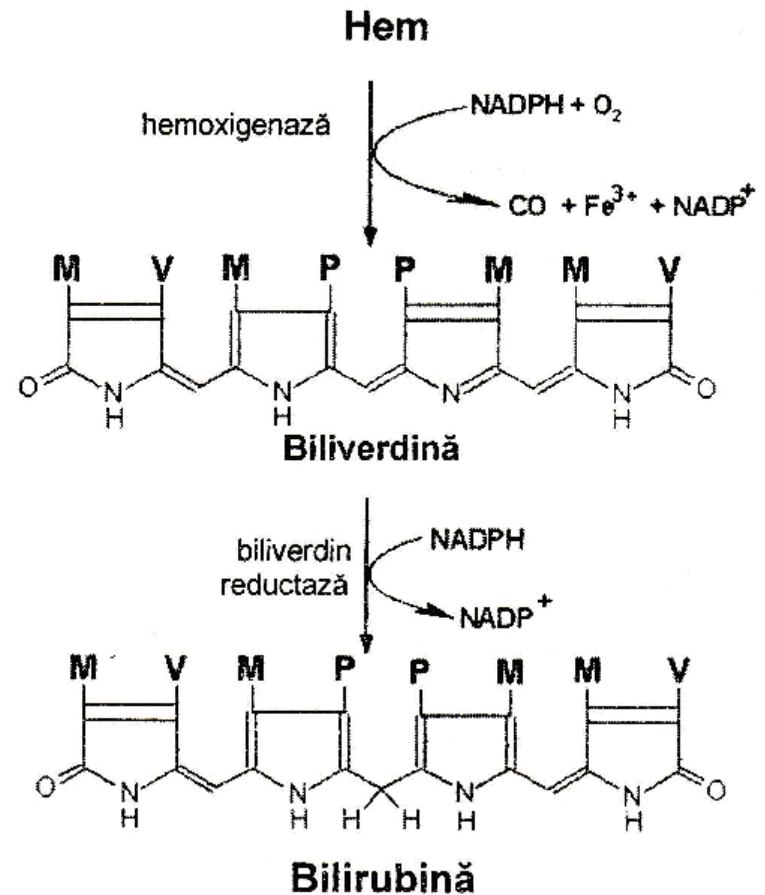


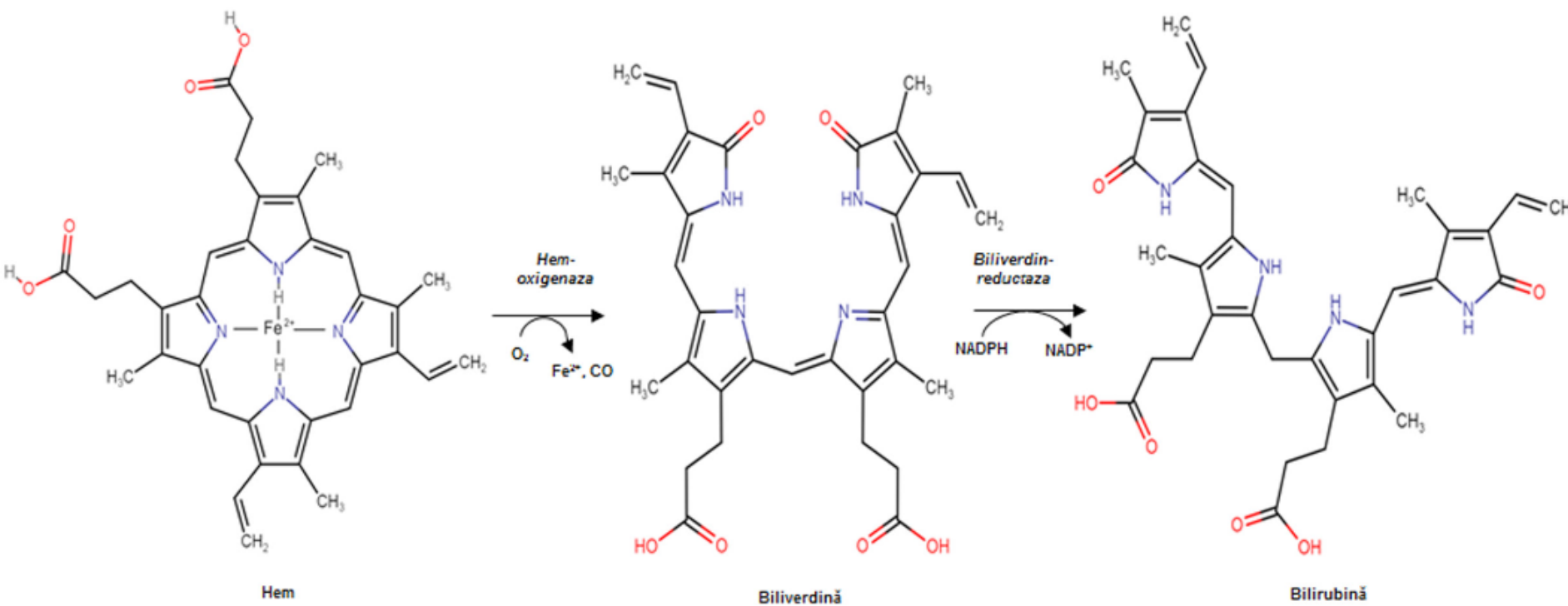
Degradarea hem-ului

- Prin **degradare hemul** formează **bilirubină**, ce este **conjugată cu acidul glucuronic** și **excretată prin bilă**.
- Sursa majoră de bilirubină este degradarea hemoglobinei, degradarea citocromilor și mioglobinei pot produce bilirubină.

Degradarea hem-ului

- Timpul de viață al eritrocitelor este de 120 de zile, după această perioadă hematiile senescente sunt fagocitate de către celulele sistemului reticuloendotelial, **globina** este scindată în **aminoacizii componenți** iar **fierul** se întoarce în depozitele de fier ale organismului.
- **Hemul** este **oxidat și degradat** la **monoxid de carbon și biliverdină**.
- **Biliverdina** este redusă la **bilirubină** și transportată la ficat sub forma complexelor cu albumina.



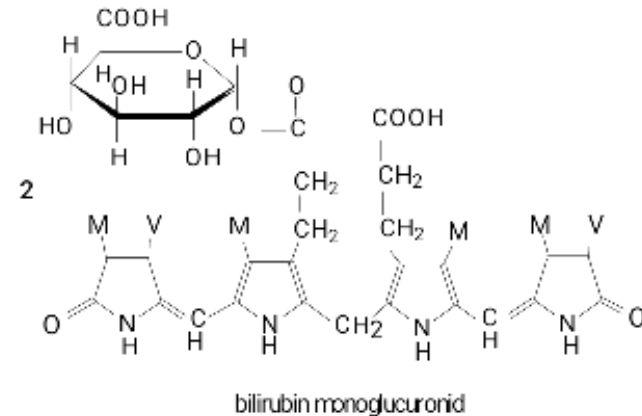


Degradarea hem-ului

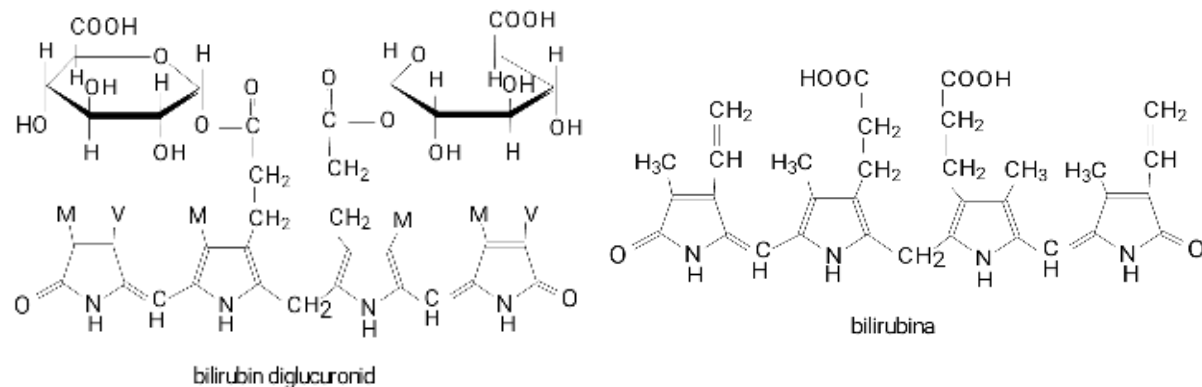
Captarea Bb de catre ficat

La acest nivel, bilirubina este conjugată cu UDP-glucuronat și formează **bilirubin monoglucuronid**, un compus cu solubilitate mai mare în apă.

Bilirubin monoglucuronidul este convertit la bilirubin diglucuronid, formă sub care este excretat prin bilă și ajunge prin canalul cistic în duoden unde se continuă metabolismul.



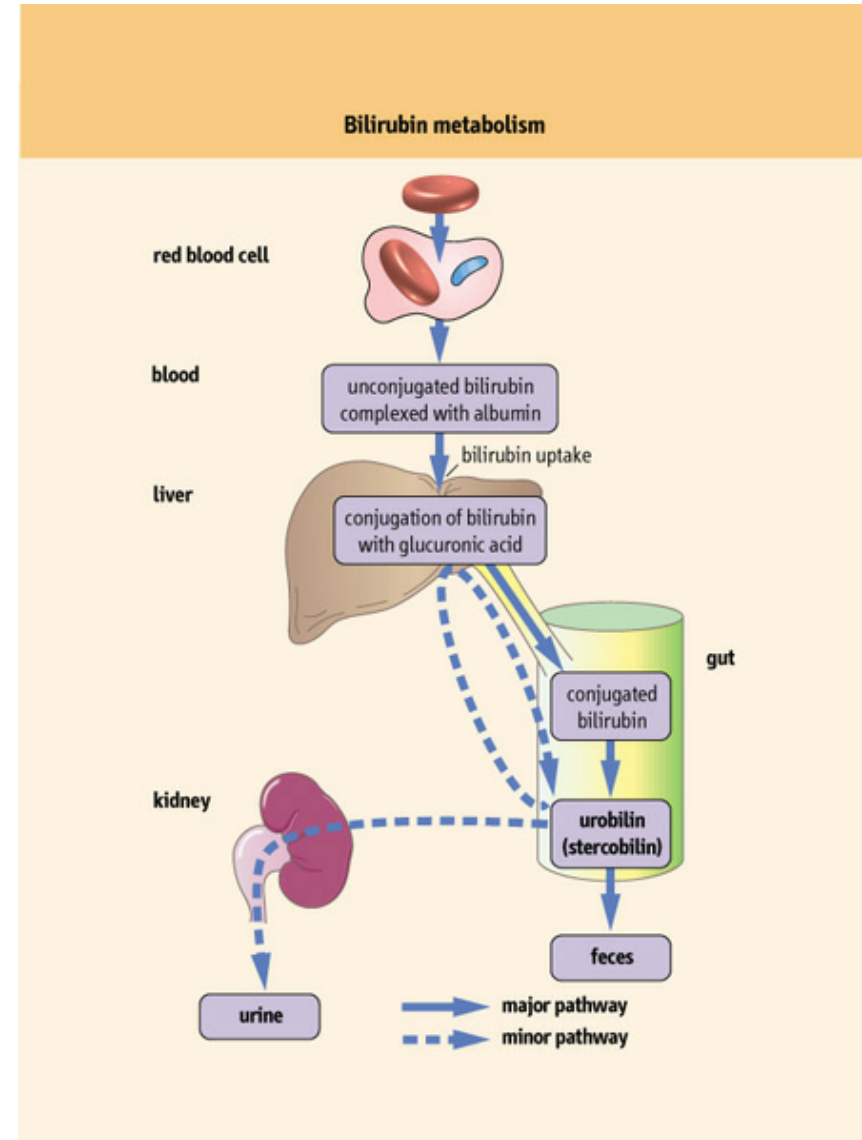
dismutaza



Degradarea hem-ului

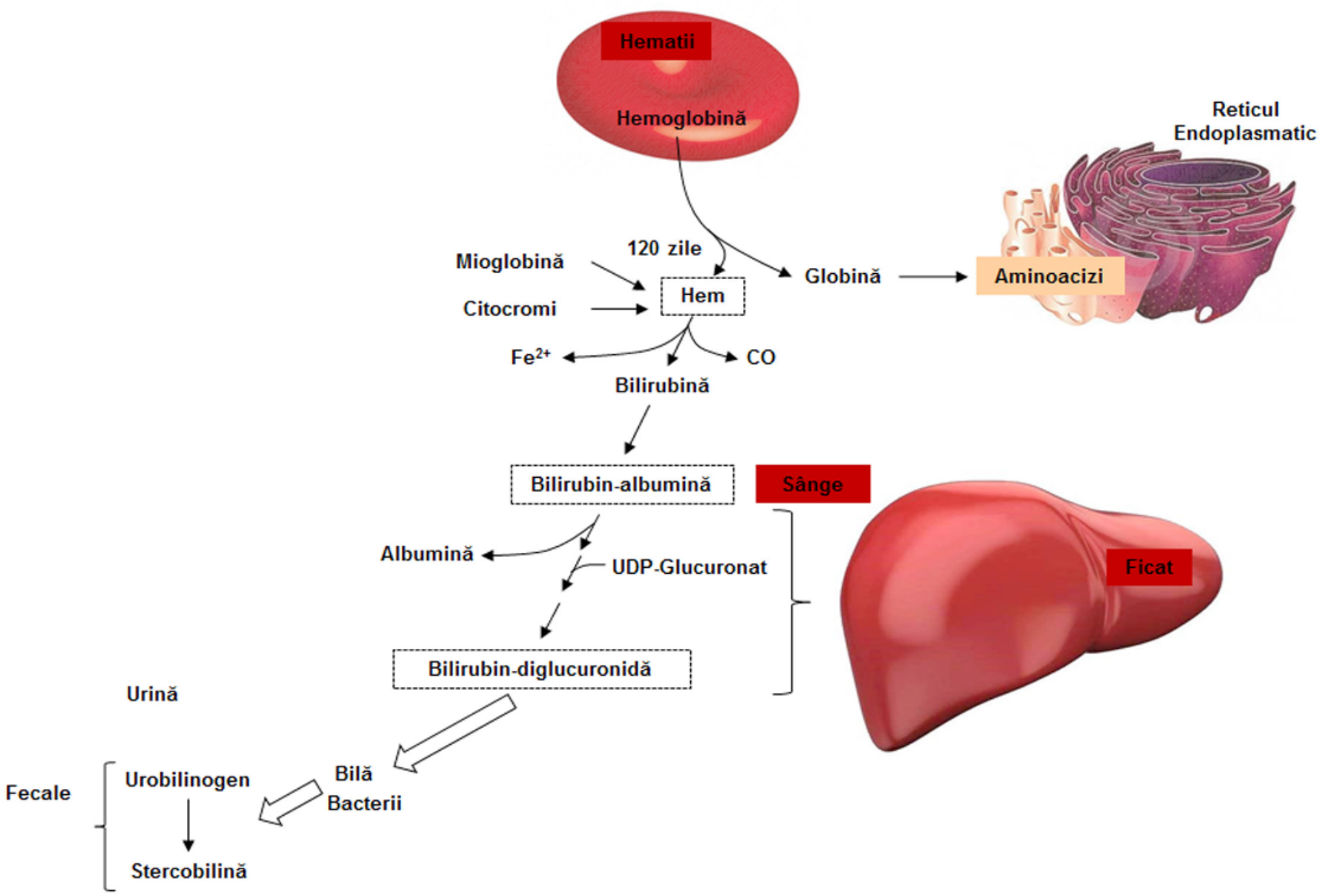
Eliminarea Bb conjugate în bilă

- Ultimele etape ale degradării hemului au loc în intestin, flora bacteriană transformă **bilirubin diglucuronidul** la bilirubină și **urobilinogen** (incolor).
- O mică parte din urobilinogen este redus în continuare la **stercobilinogen** (incolor).
- Stercobilinogenul și în mică măsură urobilinogenul sunt eliminați prin fecale.
- În contact cu aerul ei se oxidează parțial, trecând în **urobilină** și respectiv **stercobilină** (compuși colorați).



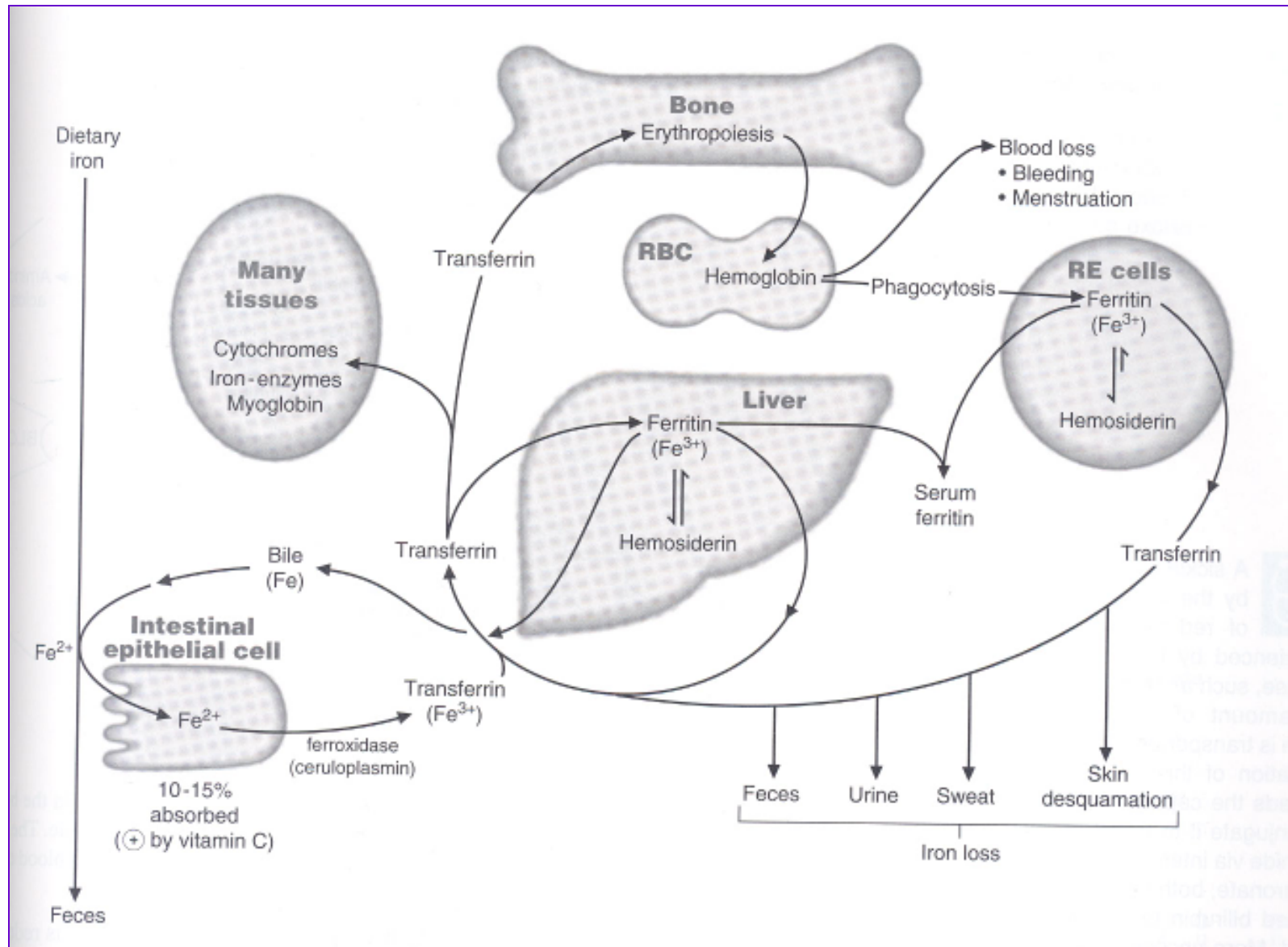
Degradarea hem-ului

- Cea mai mare parte a urobilinogenului este resorbită în intestin, ajunge prin circulația portală la ficat unde este reexcretat prin bilă.
- O mică parte din urobilinogenul reabsorbit se elimină pe cale renală.
- O reabsorbție crescută și în consecință o eliminare renală crescută, cuplate cu instabilitatea urobilinogenului în urina acidă, sunt indicatori ai metabolismului bilirubinei.
- Absența urobilinogenului în fecale și urină indică o obstrucție completă a canalului biliar.



Degradarea hem-ului

- Sursa de fier din organism o reprezintă dieta, conținutul minim recomandat este de 10 mg pentru bărbați și femei la postmenopauză și 15 mg pentru femeile premenopauză.
- Doar 10-15% din fierul conținut în dietă este absorbit în mod normal, de aceea deficitul de fier este frecvent întâlnit.



Degradarea hem-ului

- Cea mai bună absorbție o prezintă **fierul heminic**, întâlnit în produsele din carne.
- Fierul neheminic, din plante nu este absorbit cu ușurință și datorită faptului că acestea conțin oxalați, fitați, tanine și alți compuși fenolici ce formează chelați sau precipitate insolubile cu fierul, prevenind astfel absorbția acestuia.

Degradarea hem-ului

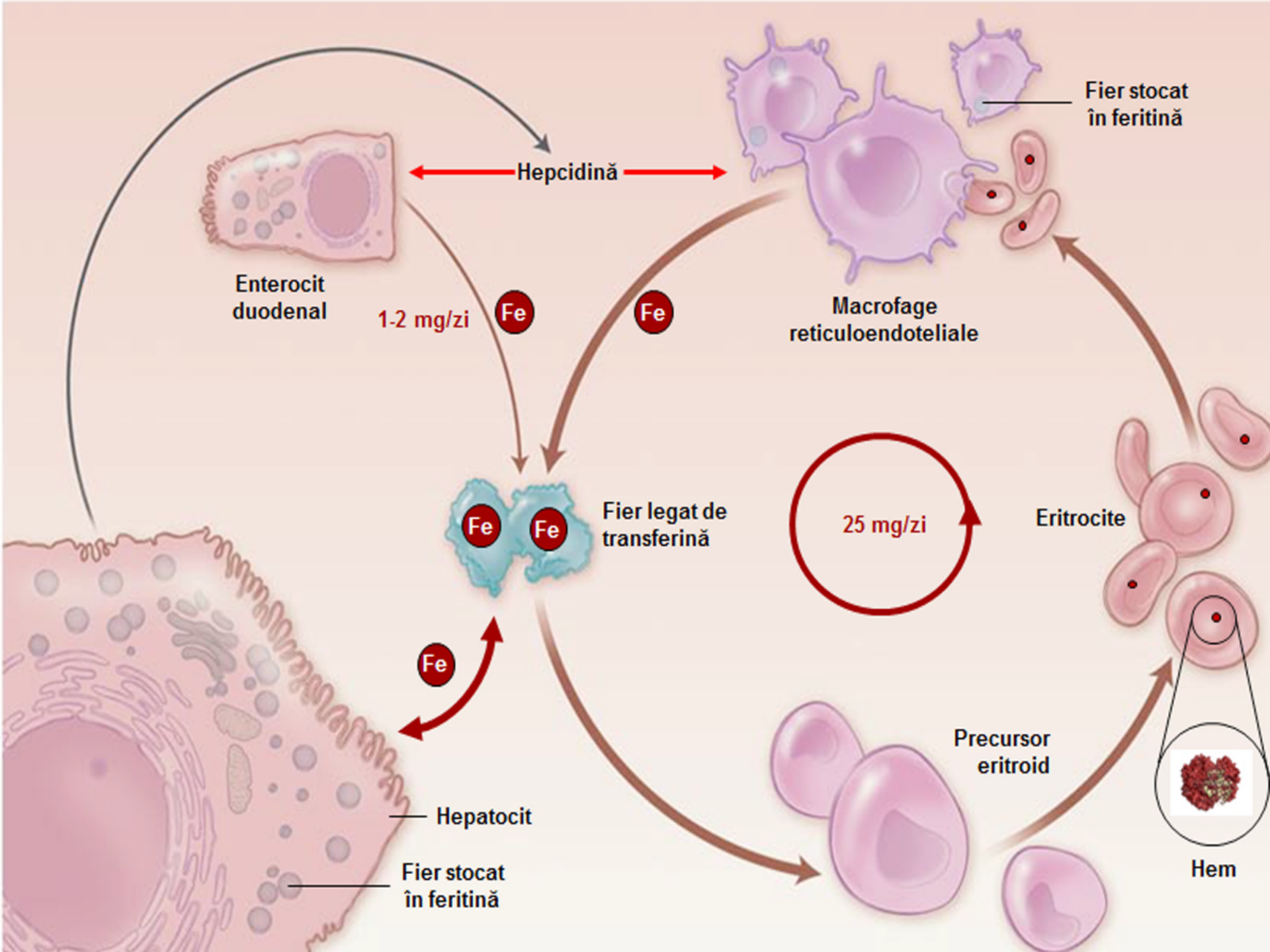
- Vitamina C crește absorbția fierului neheminic la nivelul tractului digestiv.
- Forma de absorbție a fierului este cea de ion feros (Fe^{2+}) care este oxidat apoi la fier feric (Fe^{3+}) sub acțiunea ceruloplasminei (enzimă ce conține cupru), formă sub care este transportat în organism.

Degradarea hem-ului

- Principalele 4 tipuri de celule care determină cantitatea fierului și distribuția acestuia în organism, sunt:
 - **enterocitele** duodenale (influențează absorbția fierului dietar),
 - **precursorii eritroizi** (influențează utilizarea fierului),
 - **macrofagele reticuloendoteliale** (influențează depozitarea și reutilizarea fierului),
 - **hepatocitele** (care influențează depozitarea fierului și reglarea endocrină).

Enterocitele

- Pentru menținerea echilibrului homeostatic și compensarea pierderilor rezultate din celulele descuamate, sunt necesare doar 1-3 mg de fier absorbit pe zi.
- Deoarece nu există procese fiziologice de reglare ale excreției fierului, absorbția acestuia este puternic reglată, fierul dietar fiind în principal absorbit de către enterocitele duodenale.
- După reducerea fierului la nivelul membranei apicale, acesta este preluat în celulă prin intermediul Transportorului Metalic Divalent 1 (DMT1), prin mecanisme incomplet caracterizate/elucidate.



Fierul circulant

- Celulele reglează aportul de fier legat de transferină, prin modificarea expresiei receptorului de suprafață al transferinei 1 (TfR1), endozomi de reciclare.
- Prin acidificarea endozomilor, fierul este eliberat și apoi exportat de către DMT1.

Macrofagele reticuloendoteliale

- Celulele reticuloendoteliale reprezintă principalul loc de depozitare al fierului mediat de hepcidină.
- La echilibru, aceste celule eliberează aproximativ 25 mg fier pe zi.
- Având în vedere că fierul circulant cuantifică mai puțin de 3 mg, celulele reticuloendoteliale reprezintă cel mai dinamic compartiment de fier, cu un turn-over de peste 10 ori pe zi.
- Celulele reticuloendoteliale acumulează cel mai mult fier din fagocitoza eritrocitelor îmbătrânite.
- După eliberarea hemului, fierul poate fi stocat sub formă feritină sau exportat în circulație.

Hepatocitele

- În mod similar celulelor reticuloendoteliale, hepatocitele constituie un important loc de depozitare al fierului sub formă de feritină.
- Cel mai important, hepatocitele au un rol central în homeostazia fierului, fiind un loc de reglare a producției de hepcidină.
- Aceasta funcționează ca un hormon hiposideremic, mediat de ferroportină.

Hepatocitele

- În consecință, retenția fierului în enterocitele duodenale reduce absorbția fierului dietar, iar retenția fierului în macrofagele reticuloendoteliale reduce turnover-ul fierului.
- Producția hepatocelulară de hepcidină este reglată de semnale care reflectă inflamația, statusul fierului, activitatea eritropoietică, respectiv presiunea parțială de oxigen.

Hepatocitele

- Fierul absorbit din dietă este transportat prin sânge legat de apotransferină sub forma complexului numit transferină.
- Stocarea fierului are loc în toate țesuturile dar mai ales în ficat, splină și măduva spinării.
- Forma de stocare a fierului este reprezentată de feritină, un complex alcătuit din apoferitină și Fe^{3+} .
- În mod normal, în sânge se găsește o mică parte din feritină.
- Concentrația feritinei serice crește o dată cu creșterea depozitelor de fier, fiind astfel un indicator util al acestora.

Patobiochimie. Deficiențe ale enzimelor implicate în sinteza hem-ului

- Stările patologice caracterizate prin eliminarea crescută în urină și materii fecale a unora dintre intermediarii biosintezei hem-ului ca urmare a unor defecte genetice în genele care codifică enzime necesare pentru sinteza hem-ului se numesc porfirii.

Patobiochimie. Deficiențe ale enzimelor implicate în sinteza hem-ului

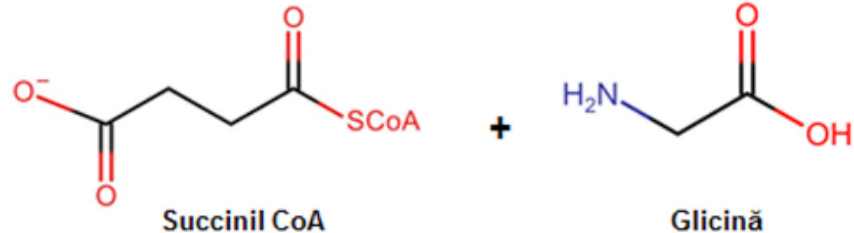
- Stările patologice caracterizate prin eliminarea crescută în urină și materii fecale a unora dintre intermediarii biosintezei hem-ului ca urmare a unor defecte genetice în genele care codifică enzime necesare pentru sinteza hem-ului se numesc porfirii.

Patobiochimie. Deficiențe ale enzimelor implicate în sinteza hem-ului

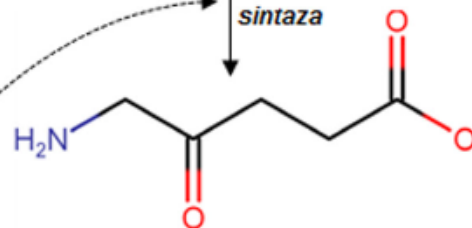
- δ -ALA dehidrataza (enzimă ce conține zinc) și ferochelataza sunt inactivate de plumb, datorită capacității acestuia de a mima funcția unor metale precum fierul și zincul.
- În intoxicația cu plumb (saturnism) δ -ala și protoporfirina IX se acumulează în organism, iar producția de hem scade.

Patobiochimie. Deficiențe ale enzimelor implicate în sinteza hem-ului

- Principalele porfirii hepatice acute cu determinism genetic sunt:
 - porfiria acută intermitentă,
 - porfiria cutanea tardă,
 - porfiria variegata,
 - coproporfiria ereditară.



Acid δ - aminolevulinic
 sintaza



Acid δ - aminolevulinic
 dehidrataza

Porfobilinogen

Porfobilinogen
 dezaminaza

Hidroximetilbilan

Uroporfirinogen III
 cosintetaza

Uroporfirinogen III

Uroporfirinogen
 decarboxilaza

Coproporfirinogen III

Coproporfirinogen
 oxidaza

Protoporfirinogen IX

Protoporfirinogen
 oxidaza

Protoporfirina IX

Fe^{2+} Ferochelataza

Hem

Porfirii

Porfirie δ-ALA
dehidrataza

Porfirie acută
intermitentă

Porfirie congenitală
eritropoietică

Porfirie cutanată
tardivă

Coproporfirie
ereditară

Porfirie Variegata

Protoporfirie
eritropoietică

Porfirie acută intermitentă

- **uroporfirinogensintazei** determină eliminarea urinară crescută de acid δ -aminolevulinic și porfobilinogen.
- Acești compuși incolori se oxidează în contact cu aerul, urina devenind închisă la culoare.
- Boala se manifestă clinic prin: dureri abdominale, vărsături, leziuni ale sistemului nervos periferic (pareze, paralizii) și central (psihoze, halucinații, Parkinson).

Porfirie cutanea tardă

- deficiența parțială a uroporfirinogen decarboxilazei ce se caracterizează prin eliminarea crescută de uroporfirinogen III și I, eliminarea de acid δ -aminolevulinic și porfobilinogen fiind normală sau ușor crescută.
- Manifestările clinice constau în: fotosensibilitate cutanată, manifestări neurologice accentuale de alcool și unele medicamente.

Coproporfiria ereditară

- este cauzată de deficitul enzimatic ereditar în biosinteza coproporfirinogen oxidazei cu eliminarea prin urină a coproporfirinogenului III care este rapid oxidat la coproporfirina III, compus colorat în roșu.
- Această boală se aseamănă cu porfiria acută intermitentă, tabloul clinic fiind completat de fotosensibilitate.

Porfiria variegată

- se datorează sintezei defectuoase a protoporfirinogen oxidazei (posibil și a ferochelatazei).
- Boala este rară și biochimic se caracterizează prin eliminare urinară crescută de protoporfirină, coproporfirină III, uroporfirină și o porfirină atipică hidrofilă (notată cu X).
- Clinic se caracterizează prin simptome asemănătoare coproporfiriei ereditare, inclusiv fotosensibilitate cutanată.

Porfiriile eritropoietice

- porfirie eritropoietică congenitală
- protoporfirie

Porfiriile eritropoietice

- **Porfirie eritropoietică congenitală** defect constă în sinteza deficitară a uroporfirinogen III cosintetază, ce are drept consecință eliminarea prin urină și fecale a uroporfirinogenului I și coproporfirinogenului I, care se oxidează la porfirinele corespunzătoare, urina căpătând culoare roșie.
- Clinic, boala se manifestă prin hepatomegalie, depunerea porfirinei I la nivelul dinților determină culoarea roșie a acestora.

Porfiriile eritropoietice

- **Protoporfiria** este determinată de deficiența sintezei ferochelatazei și este asociată clinic cu urticarie în urma expunerii la lumină.
- Eritrocitele, plasma și fecalele conțin cantități mari de protoporfirină IX.

Hiperbilirubinemiile

- În metabolismul bilirubinei se disting trei mari etape:
 1. etapa prehepatocitara: sinteza pigmentului biliar;
 2. etapa hepatocitara: consta în captare, conjugare si excretie;
 3. etapa posthepatocitara: excretia biliara a pigmentului.

Hiperbilirubinemiile

- În funcție de etapa metabolică afectată se disting:
 1. Ictere prehepatocitare – ca urmare a unei hiperproducții de bilirubină;
 2. Ictere hepatocitare – în principal alterarea conjugării și/sau excreției pigmentului;
 3. Ictere posthepatocitare – obstructive, colestatice.

Hiperbilirubinemiile

- Icterul „fiziologic” al nou născutului care are drept cauză o hemoliză accentuată corelată cu imaturitatea ficatului de a prelua, conjuga și excreta bilirubina.
- Bilirubina neconjugată este capabilă să străbată bariera hematoencefalică, producând encefalopatia toxică sau kernicterul.

Hiperbilirubinemiile

2. Sindromul Crigler-Najjar este caracterizat prin incapacitatea ficatului de a sintetiza UDP-glucuronil transferaza specifică pentru conjugarea bilirubinei ce are drept consecință creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate.

Hiperbilirubinemiile

2. Sindromul Crigler-Najjar este caracterizat prin incapacitatea ficatului de a sintetiza UDP-glucuronil transferaza specifică pentru conjugarea bilirubinei ce are drept consecință creșterea nivelului plasmatic al bilirubinei neconjugate.

Hiperbilirubinemiile

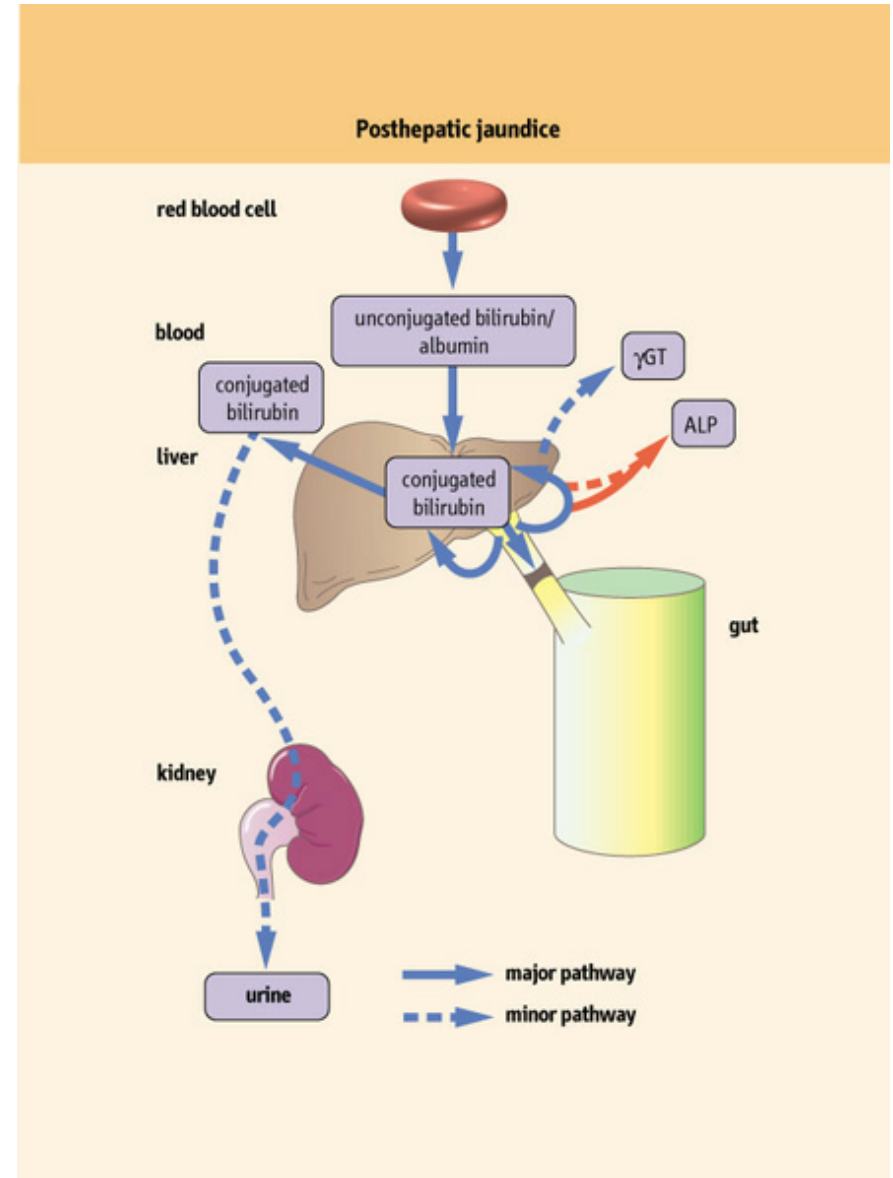
3. Boala Gilbert este determinată de tulburări ale captării bilirubinei de către ficat și ale mecanismului de preluare a bilirubinei conjugate de către canaliculele biliare.

Hiperbilirubinemiile

- Hiperbilirubinemiile cu bilirubină conjugată se datorează defectelor în transportul bilirubinei către polul biliar al celulei și excreția acesteia.
- Mecanismul este întâlnit într-o serie de boli ereditare precum:
 - sindromul Dubin-Johnson,
 - sindromul Rotor,
 - sindromul Sumerskill,
 - afecțiuni dobândite (ciroza hepatică, hepatite acute și cronice, ictere postoperatorii, colestaze medicamentoase).

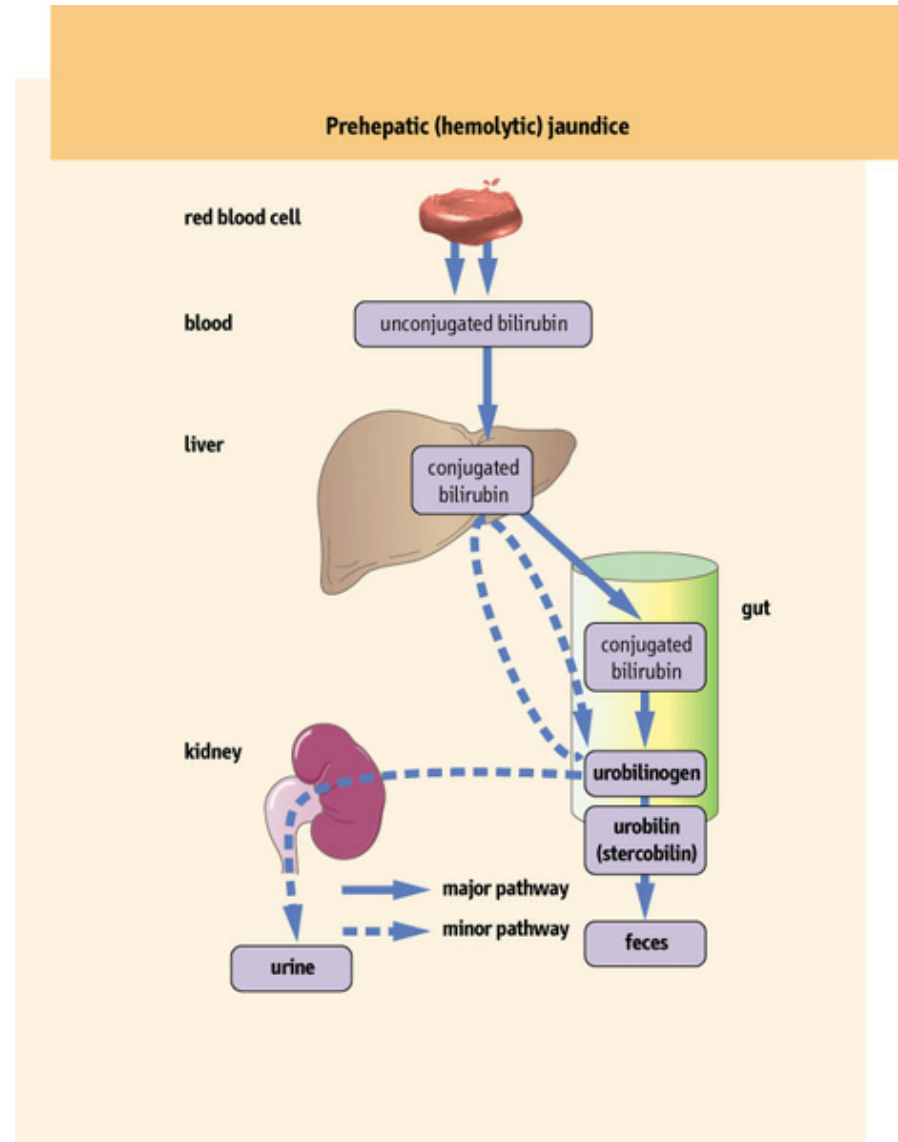
Hiperbilirubinemiile

- Icterele „obstructive” se datorează blocării totale sau parțiale a canalelor biliare, manifestată prin acumularea în sânge a bilirubinei conjugate.



Hiperbilirubinemiile

- Hiperbilirubinemiile cu ambele forme de bilirubină caracterizează:
1. Icterele hemolitice datorate lizei anormale a eritrocitelor cu creșterea în sânge a nivelului bilirubinei neconjugate;



Hiperbilirubinemiile

- Hiperbilirubinemiile cu ambele forme de bilirubină caracterizează:
2. Icterele hepatocelulare sunt semnalate în afecțiuni hepatice, raportul bilirubină conjugată/ bilirubină liberă din plasmă variază în funcție de gravitatea bolii.

