

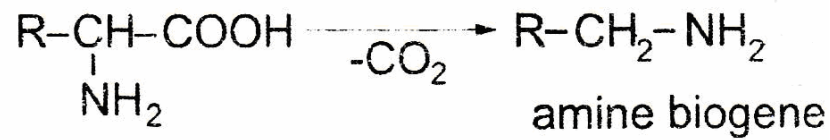
Metabolismul proteic

Metabolismul general al aminoacizilor

1. Degradarea AA: reacții în urma cărora se obțin intermediari ai metabolismului lipidelor și glucidelor
 - Decarboxilarea
 - Transaminarea
 - Dezaminarea oxidativă
2. Sinteza AA și a proteinelor

Decarboxilarea

- Reacție de degradare a aminoacizilor cu obținere de amine biogene
- Catalizată de **aa-decarboxilaze** cu coenzima **piridoxal fosfat (PLP)**

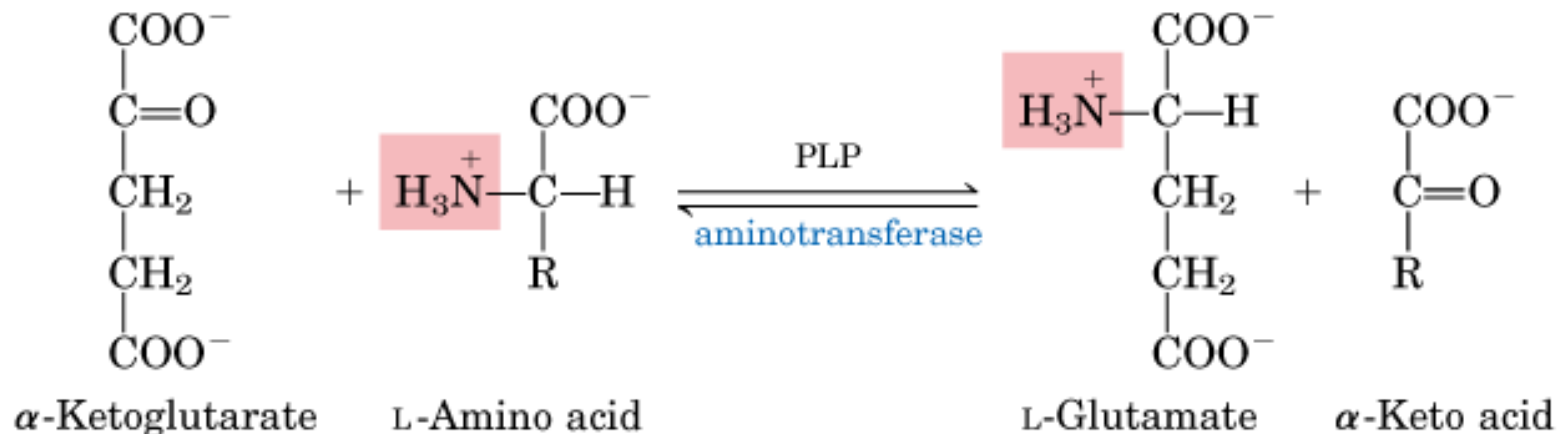
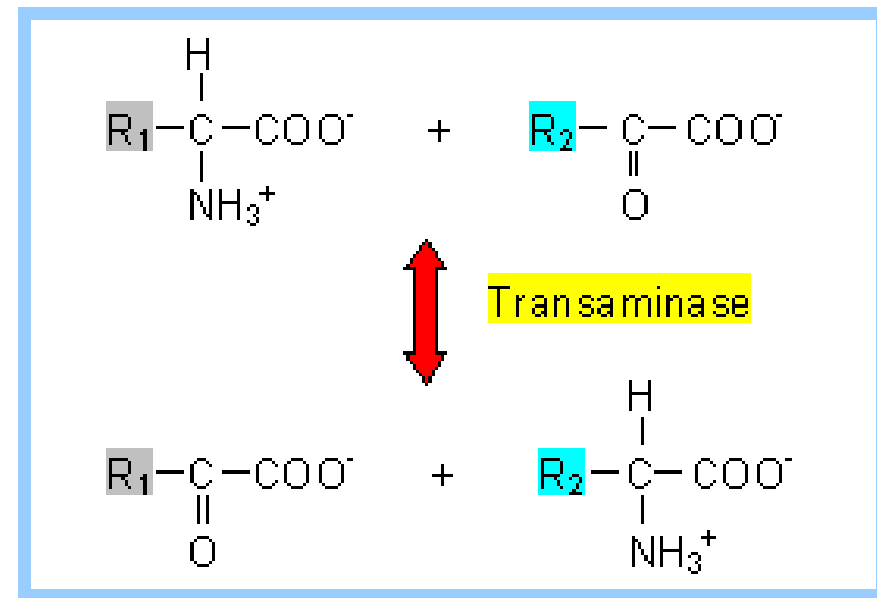


Amine biogene

Histidina	Histamina (vasodilatator)
Glutamina	GABA sau acidul γ-aminobutiric (neurotransmițător)
Lizina	Cadaverina (putrefacția organismelor, rol în biosinteza ADN)
Ornitina	Putresceina (putrefacția organismelor, rol în biosinteza ADN)
Serina	Etanolamina (componentă a fosfolipidelor)
Cisteina	Cisteamina sau tioetanolamina (componentă a coenzimei A)
Tirozina	Tiramina (hormon în contracția uterină)
Dihidroxi-fenil-alanina	Dopamina (participă la sinteza catecolaminelor)
5-hidroxi triptofan	Serotonina (participă la sinteza melatoninei, mediator chimic)

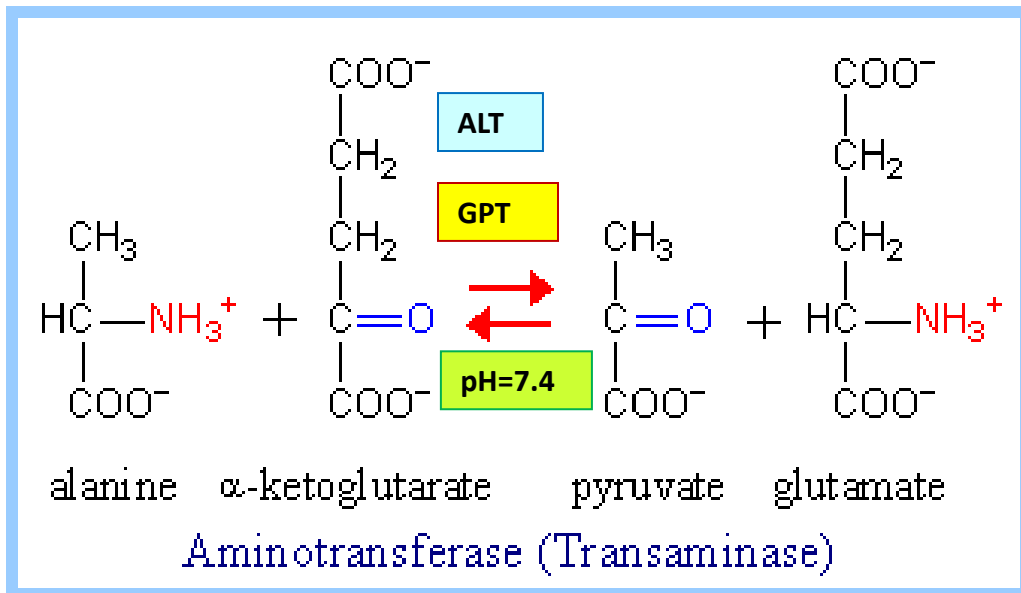
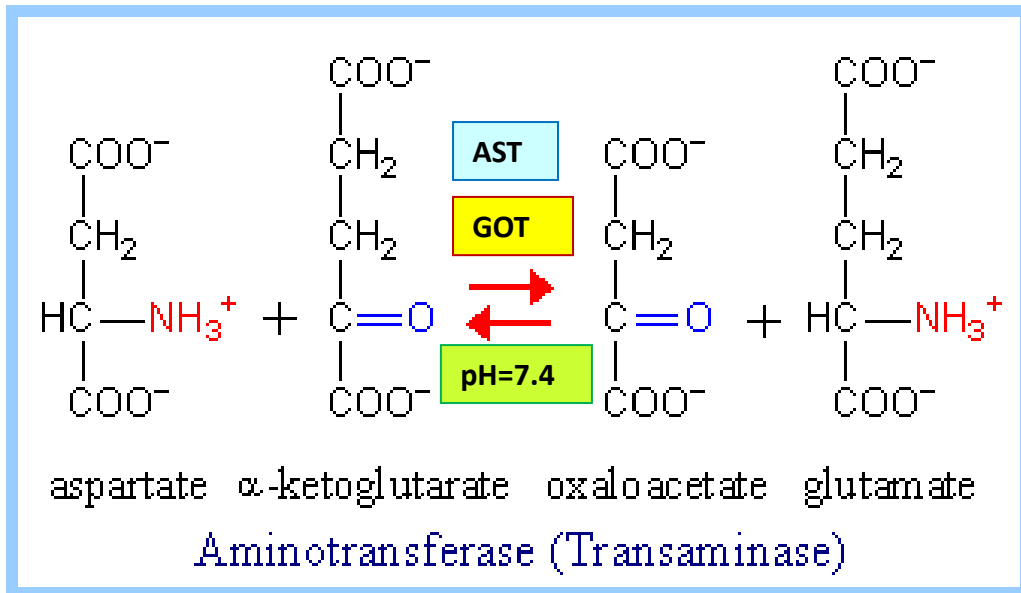
Transaminarea

- Reacții reversibile care constau în schimbul grupării amino cu grupări carbonil între aa și cetoacizi
- Participă toți aa (alfa-aa) în afară de treonină și lizină
- Participă următorii cetoacizi (alfa-cetoacizi): piruvic, oxaloacetic și alfa-cetoglutaric



Transaminaze (aminotransferaze)

- **AST** (aspartat-amino transferaza)= **GOT** (glutamat-oxaloacetat transaminaza)
- **ALT** (alanin-aminotransferaza)= **GPT** (glutamat-piruvat transaminaza)
- Activitatea enzimatică a ALT și AST este utilizată în diagnosticarea infarctului miocardic, afecțiunilor hepatice și musculare



SEMNIFICAȚIA CLINICĂ

Transaminazele se găsesc în mai multe tipuri de țesuturi. Disfuncții ale organelor cauzează o eliberare a unor cantități anormale de transaminaze în fluxul sangvin:

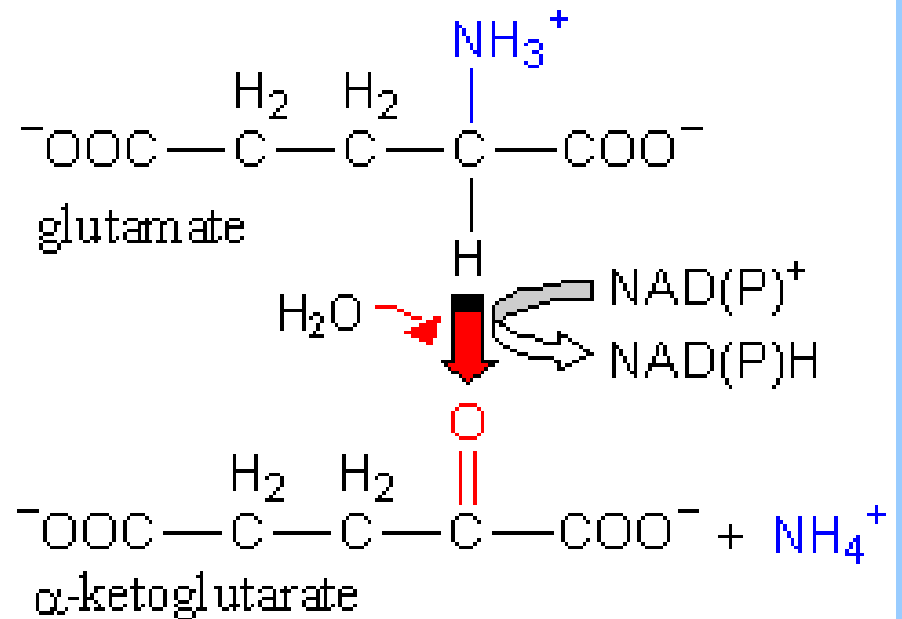
Țesutul cardiac este bogat în GOT, valori crescute ale GOT sunt asociate cu infarctul miocardic

Țesutul hepatic este bogat în GPT, valori crescute ale GPT sunt asociate cu hepatitele infecțioase

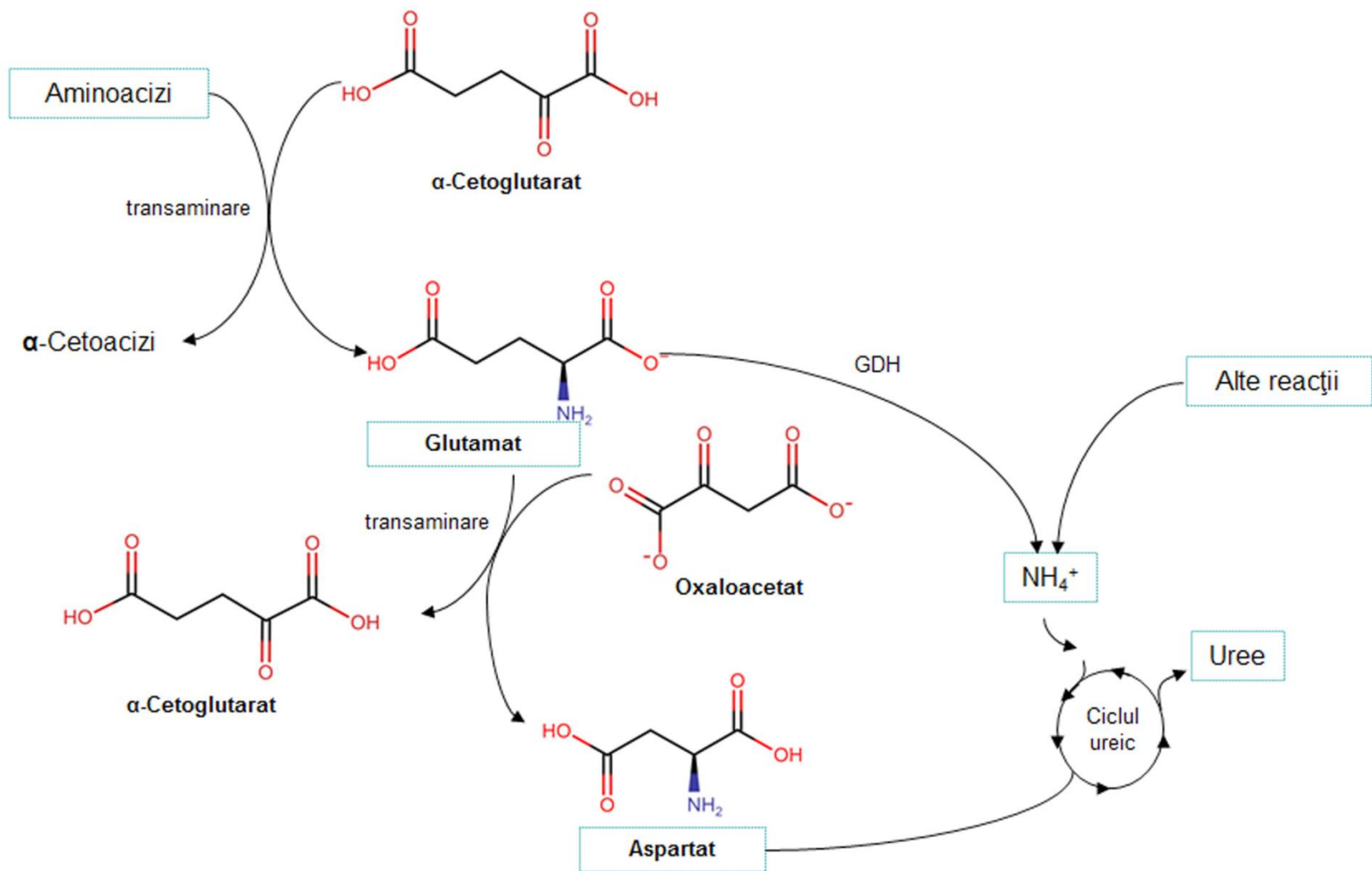
Nici unul dintre teste nu este specific.

Dezaminarea oxidativă

- Transformarea aa în cetoacizii corespunzători cu formare de amoniac
- Dezaminarea glutamatului este catalizată de **glutamat dehidrogenază** și în urma reacției se obține alfa-cetoglutarat cu eliberare de amoniac



Glutamate Dehydrogenase



Metabolismul amoniacului

- Concentrația maximă tolerată în sânge este 10-20 $\mu\text{g}\%$

1. Surse de amoniac în organism :

- Grupari NH_2 rezultate din metabolismul aa
 - Dezaminarea aa
 - Hidroliza glutaminei și asparaginei
 - Amoniacul din intestin
 - Acțiunea hidrolitică a bacteriilor asupra ureei și proteinelor intestinale
 - Dezaminarea bazelor nucleotidice
- NH_3 din intestin ajunge la ficat prin sistemul port
 - NH_3 produs în țesuturi este refolosit la sinteza de aa

2. Eliminarea amoniacului din organism se face prin două mecanisme:

- Ciclul glutaminei
- Ciclul ureogenetic

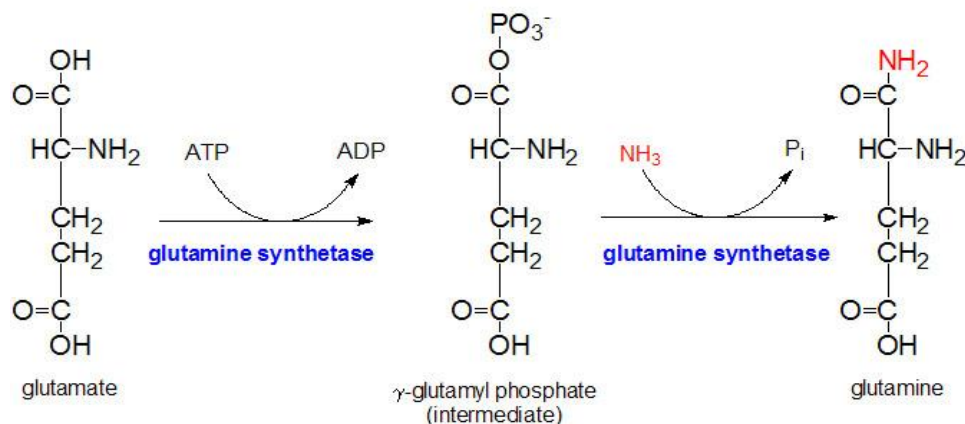
Ciclul glutaminei

- Glutamina este aa major din sistemul circulator
- Are rolul de a transporta amoniacul la/de la diferite țesuturi
- Glutamina din sânge ajunge la ficat și rinichi unde este hidrolizată cu eliberare de amoniac



glutamine

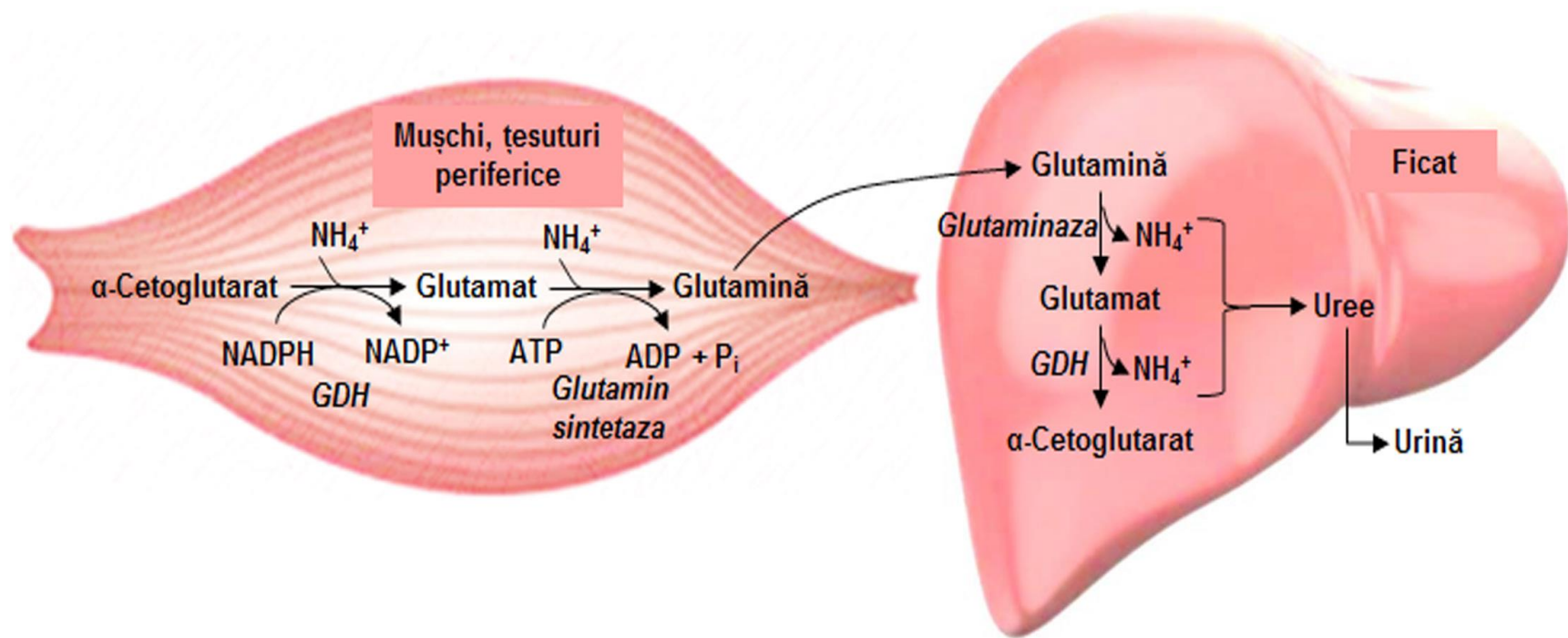
glutamate



Amoniacul format **în rinichi**, acceptă protoni și se transformă în NH_4^+ **apoi se elimină în urină sau** formează săruri alcaline conservând rezerva alcalină a organismului

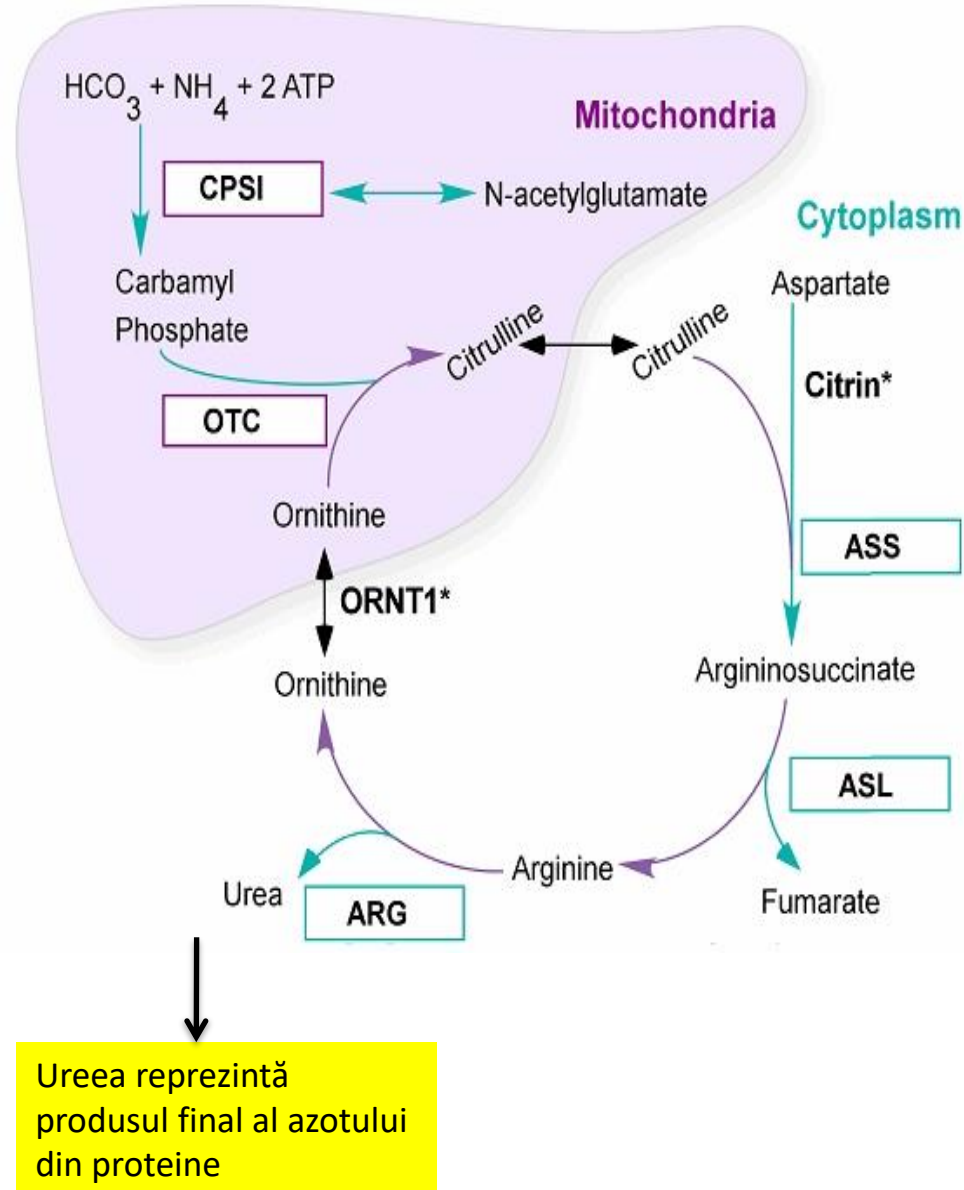
Amoniacul obținut din **purine** se elimină sub formă de **acid uric**

Amoniacul format **în ficat** din glutamină și cel transportat prin sistemul port de la intestin (ex. amoniacul **proteic**) , este transformat în **uree** (ciclul urogenetic)



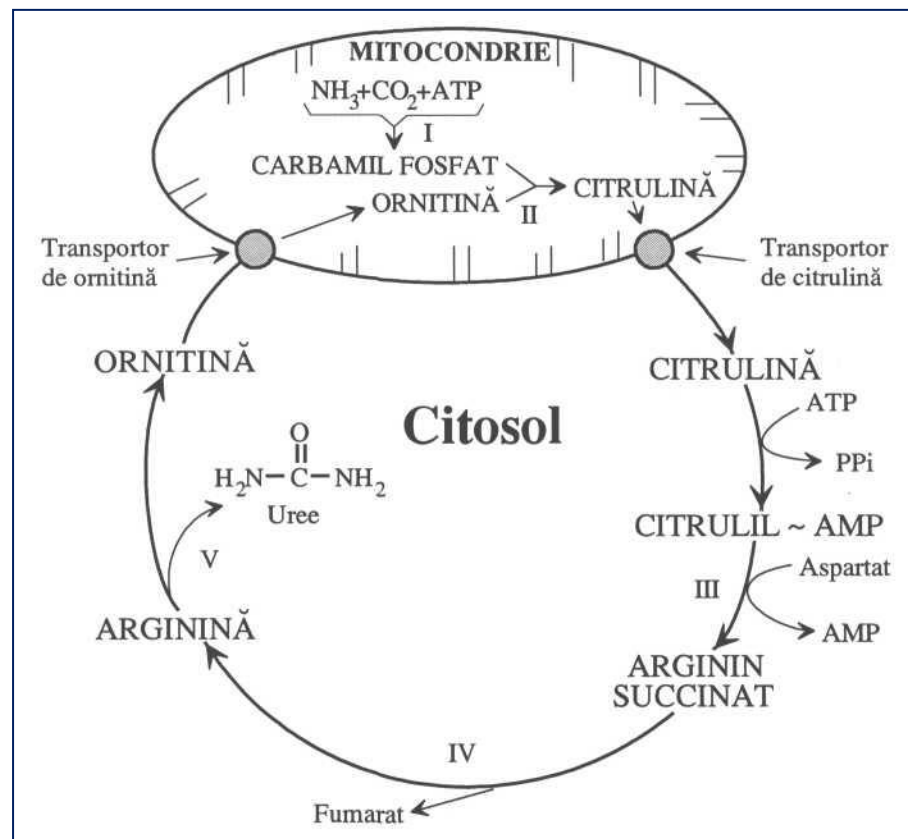
Ciclul ureogenetic (Krebs-Henseleit)

- **Ciclul ureogenetic reprezintă procesul metabolic prin care amoniacul este transformat în uree pentru a fi eliminat prin urină**
- Are loc în cea mai mare parte în ficat
- Are loc în cantitate mică în creier
- Participă aa: **arginina, ornitina, citrulina**
- Proces metabolic puternic endergonic
- Secvența de reacții care duce la formarea ureei:
 1. Formarea carbamil fosfatului
 2. Sinteza citrulinei
 3. Sinteza acidului arginin succinic
 4. Sinteza argininei
 5. Hidroliza argininei



Ciclul ureogenetic (Krebs-Henseleit)

1. Sinteza carbamil fosfatului - **carbamilfosfatsintetază CPS I** (amoniac).
2. Sinteza citrulinei - **ornitin-carboimil-transferază (OCT)**
OCT - enzimă hepato-specifică - utilizată pentru investigarea afecțiunilor hepatice.
3. Sinteza acidului arginin succinic - **arginin-succinat-sintetaza (ASS)**
4. Sinteza argininei - **arginin-succinat-liaza (ASL)** specificitate stereochimică - exclude formarea acidului maleic izomerul geometric al acidului fumaric.
5. Hidroliza argininei - **arginaza** (Co^{2+} și Mn^{2+})



Semnificația clinică a ciclului urogenetic

Absența unora dintre enzimele care catalizează reacțiile metabolice ale ciclului ureogenetic cauzează boli cum ar fi:

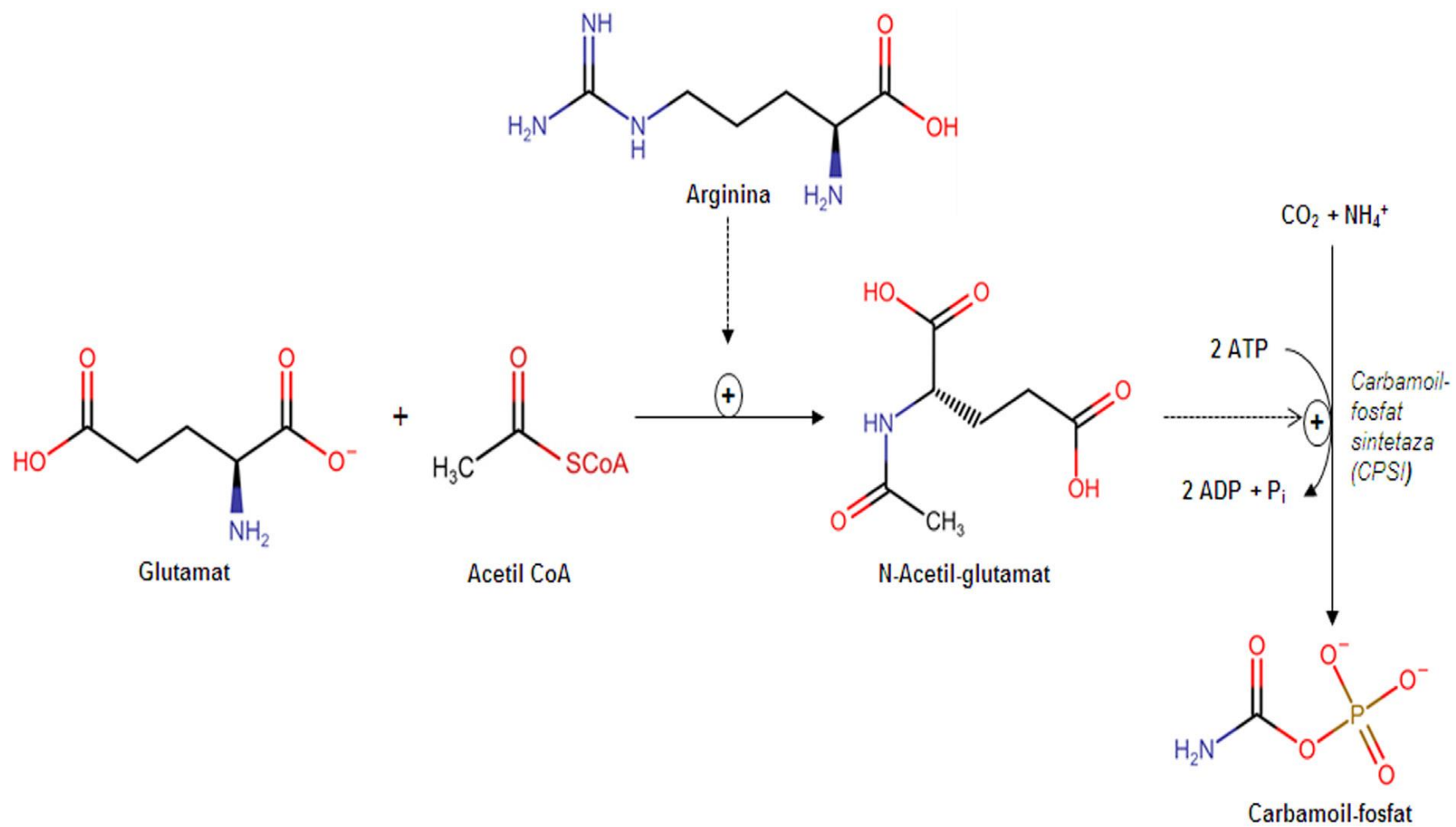
- **Hiperamonie** este dată de deficiența enzimelor: ornitin carbamoil transferaza și carbamil fosfat sintetaza
- **Citrulinemia** este dată de deficiența de *arginin succinat sintetaza*
- **Aciduria arginino-succinică** implică acumularea acidului argininsuccinic dată de deficiența enzimei arginin succinat liaza

Reglarea ciclului ureogenetic

1. **Reglarea prin disponibilitatea substratelor**, este caracteristică proceselor, precum ciclul ureogenetic, ce elimină compușii toxici din organism.
 - Acest mecanism de reglare este asemănător mecanismelor de reglare de tip „**feed-forward**“ (reglarea prin produs anterior) spre deosebire de reglarea prin produs final „feed-back“ caracteristică majorității proceselor din organism din care rezultă compuși funcționali.
 - Capacitatea dietei bogate în proteine de a mări viteza de funcționare a ciclului ureogenetic este un exemplu tipic de reglare de tip „feed-forward“.

Reglarea ciclului ureogenetic

2. Activarea allosterică a carbamilfosfat sintetazei I de către N-acetilglutamat, care este sintetizat în mod special în vederea activării acestei enzime, alte roluri în organism fiind necunoscute.



Reglarea ciclului ureogenetic

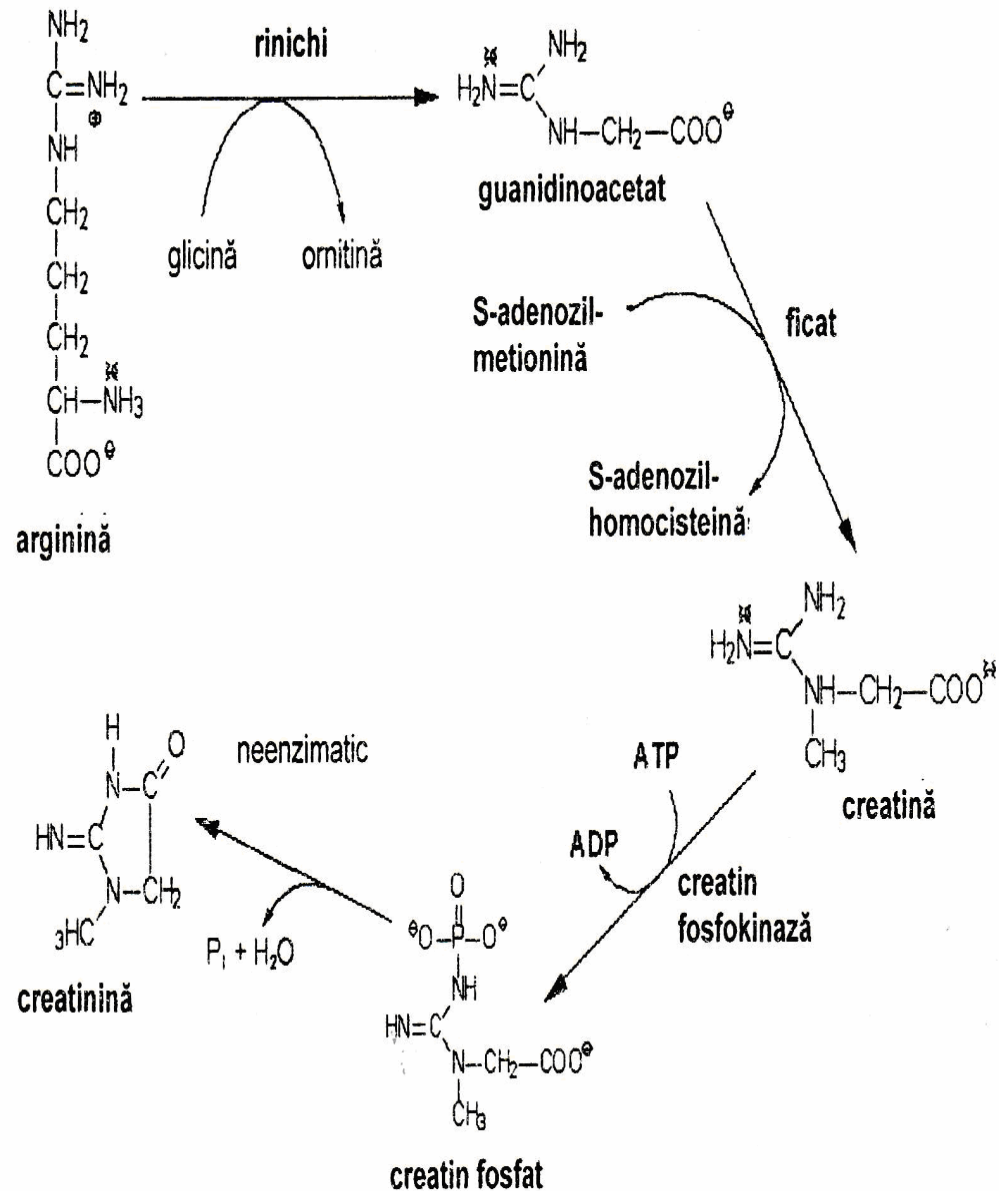
3. O altă cale de reglare este reprezentată de **inducția/ represia enzimelor ciclului ureogenetic**.
- Inducția enzimelor ciclului ureogenetic are loc ca răspuns la situațiile ce necesită un metabolism proteic crescut: dietă cu un conținut ridicat în proteine sau foame prelungită.

Reglarea ciclului ureogenetic

3. În ambele situații, scheletul de atomi de carbon din structura aminoacizilor este convertit la glucoză, iar azotul este transformat în uree.
 - În **înfoimetare**, ficatul este organul care menține nivelul glicemiei.
 - Aminoacizii constituenți ai proteinelor musculare, reprezintă sursa majoră de atomi de carbon din gluconeogeneză, de aceea excreția urinară de uree este crescută în această stare.

Metabolismul Creatinei

- O parte din azotul care se formează prin dezaminarea oxidativă a aa este utilizat la formarea
 - creatinei
 - fosfocreatinei
 - creatininei
- Creatina se fosforilează formând fosfocreatina - un compus macroergic, cu rol important în biochimia contractiei musculare
- Precursorii creatinfosfatului sunt doi aminoacizi, arginină și glicina, iar sinteza sa are loc în trei etape, localizate în trei organe diferite:
- Prima etapă are loc în **rinichi** și constă în transferul grupării amidinice de pe arginină pe glicină, **arginin-glicin-transamidinaza**, cu formarea acidului guanidinacetic și ornitinei



Acidul guanido acetic (glicocianina) este transportat la **ficat**, **S-adenozil-metionina (SAM)**, rezultând creatină (acid metil guanidin acetic)

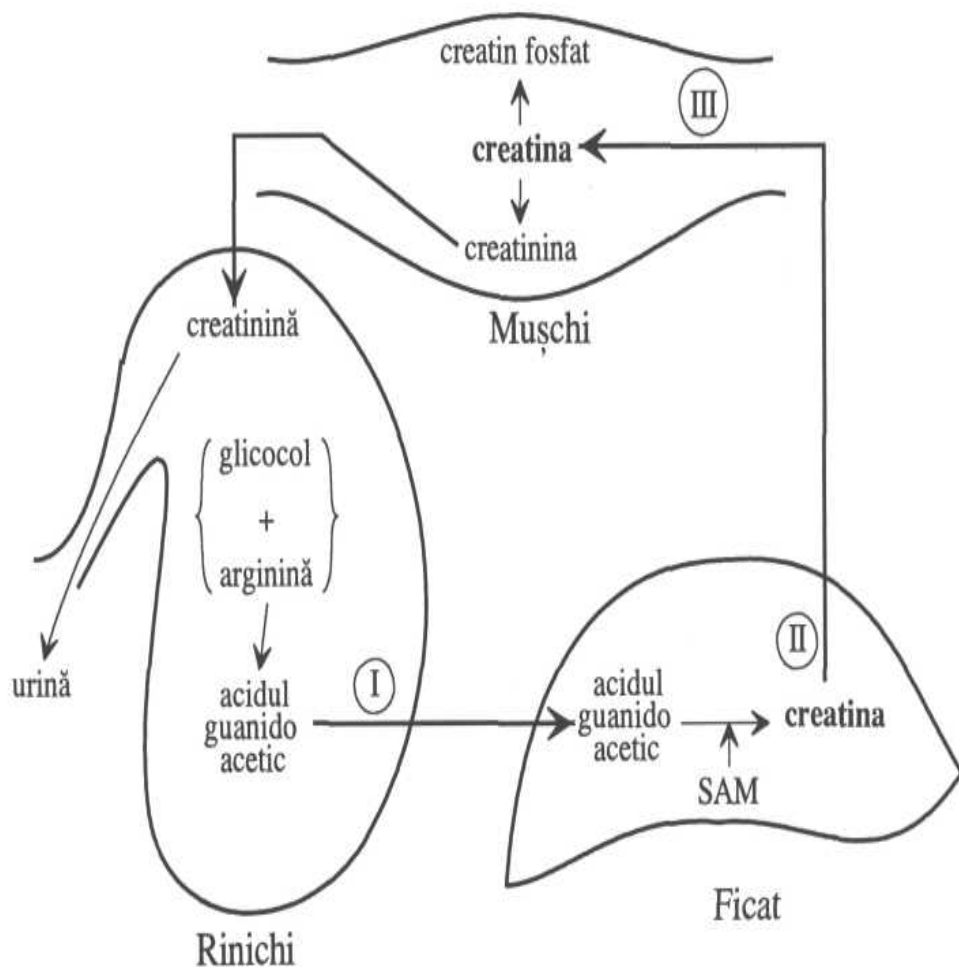
Sângele o transportă la mușchi, unde sub acțiunea ATP și a **creatin fosfokinazei (CPK)** formează **fosfocreatina**.

Fosfocreatina, în mușchi are rolul de rezervor de grupări fosfat macroergic, care asigură menținerea concentrației de ATP

Energia pe care o înmagazinează nu este utilizată direct în procesul contracției musculare ci prin intermediul ATP. Acesta se regenerează rapid pe seama fosfocreatinei în modul următor:



În timpul efortului fizic, eliberarea ATP-ului din creatin fosfat este mai rapidă decât formarea lui, pe seama glicolizei sau lanțului respirator.



Metabolismul Creatinei

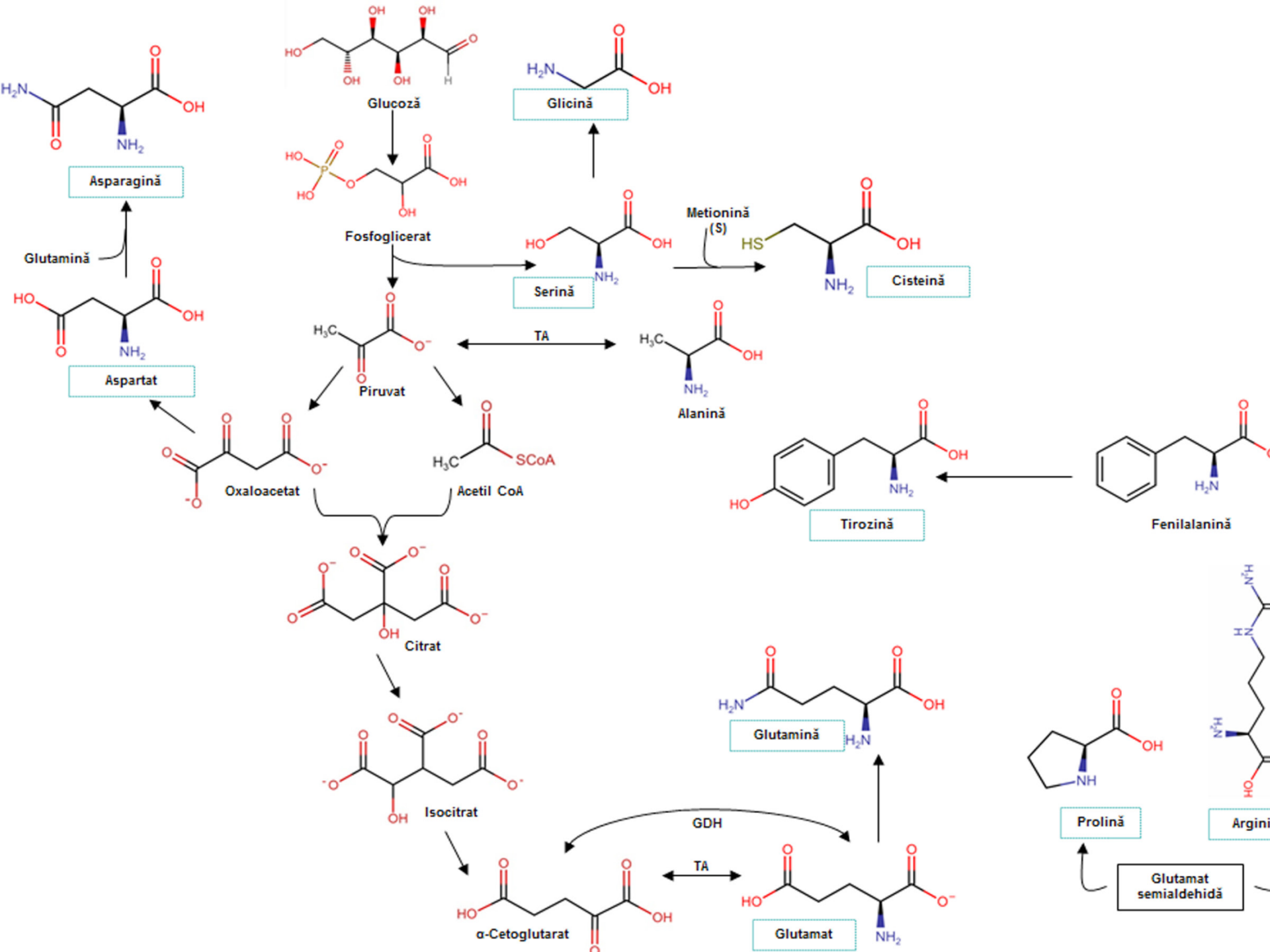
- Dozarea activității creatin fosfokinazei serice se efectuează curent în laboratoarele clinice, fiind utilizată pentru diagnosticul **infarctului miocardic** și **distrofiile musculare**.
- O parte din creatină (cca. 2% zilnic) este transformată neenzimatic în creatinină, printr-o reacție de anhidrizare, care este eliberată în sânge prin intermediul căruia, este transportată la rinichi fiind eliminată prin urină.
- Deoarece toată cantitatea de creatinină este generată în mușchi, nivelul creatininei urinare este proporțional cu masa musculară. Scăderea eliminării urinare de creatinină reflectă stări de distrofie musculară.
- De asemenea, deoarece producția și eliminarea din țesuturi a creatininei este remarcabil de constantă, fac din determinarea sa, una din cele mai utile substanțe utilizate în aprecierea clearanceului renal, metodă simplă, extrem de utilă în investigarea funcției renale.

Biosinteza aminoacizilor și căile de degradare specifice

- Fiecare dintre cei 20 de aminoacizi având structură unică, prezintă și căi diferite de metabolizare.
- Dintre aceștia doar **11 aminoacizi pot fi sintetizați** în organism, ceilalți **9 sunt aminoacizi esențiali** ce sunt introduși în organism prin dietă.
- Dintre aminoacizii „**neesențiali**“, **10** sunt sintetizați în organism având **drept precursor glucoza** pe calea intermediarilor ciclului Krebs și glicolizei, și **o sursă de azot** (amoniac rezultat din degradarea compușilor cu azot și cel absorbit din intestin).

Biosinteza aminoacizilor și căile de degradare specifice

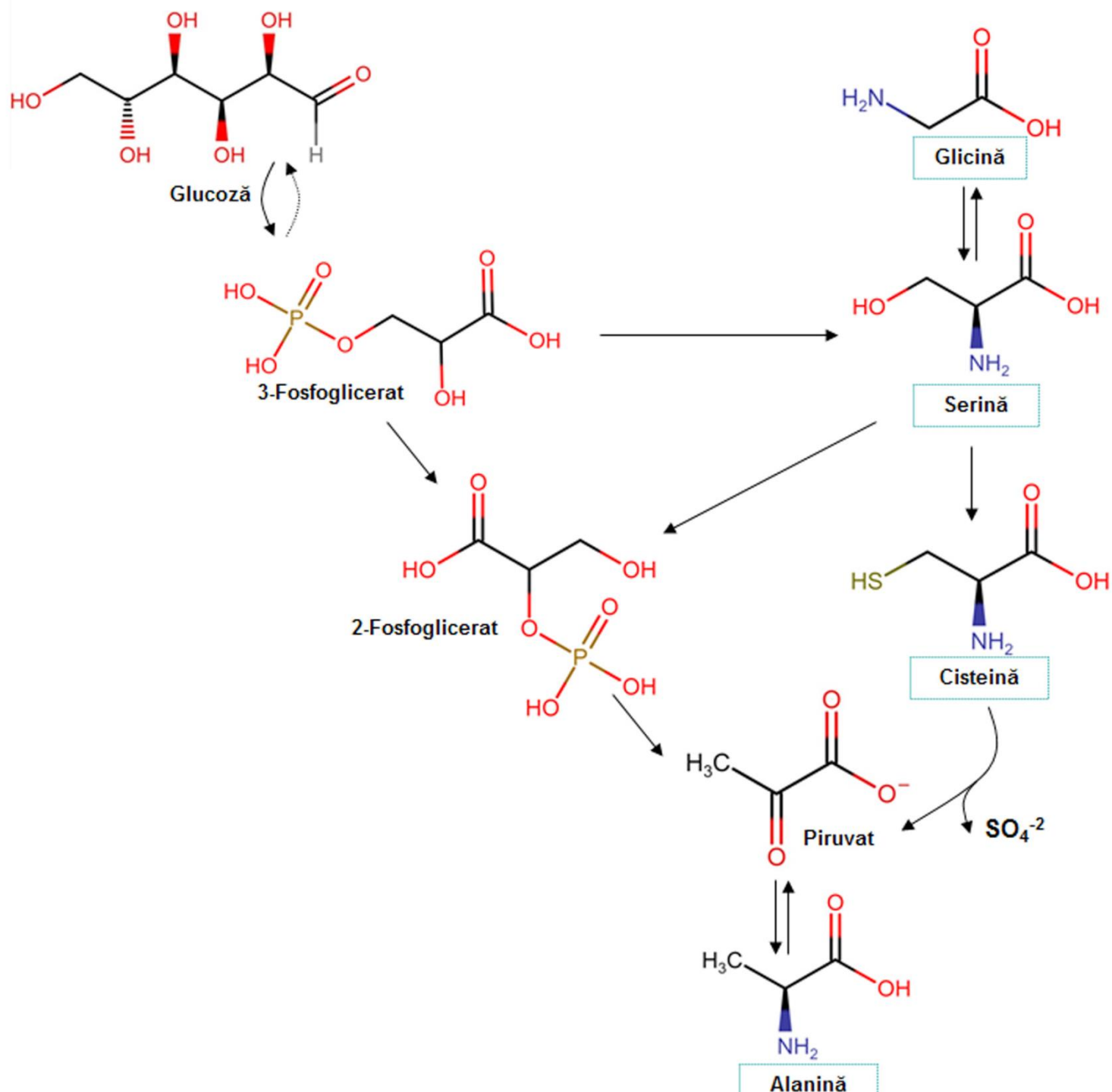
- Al 11-lea aminoacid, **tirozina**, este sintetizat prin **hidroxilarea fenilalaninei** (aminoacid esențial).
- Din cei 10 aminoacizi ce sunt sintetizați din glucoză, patru aminoacizi (serina, glicina, cisteina și alanina) sunt produși pe calea glicolizei.
- Intermediarii ciclului Krebs ce sunt produși din glucoză, cedează atomii de carbon în vederea sintezei celorlalți șase aminoacizi.



Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

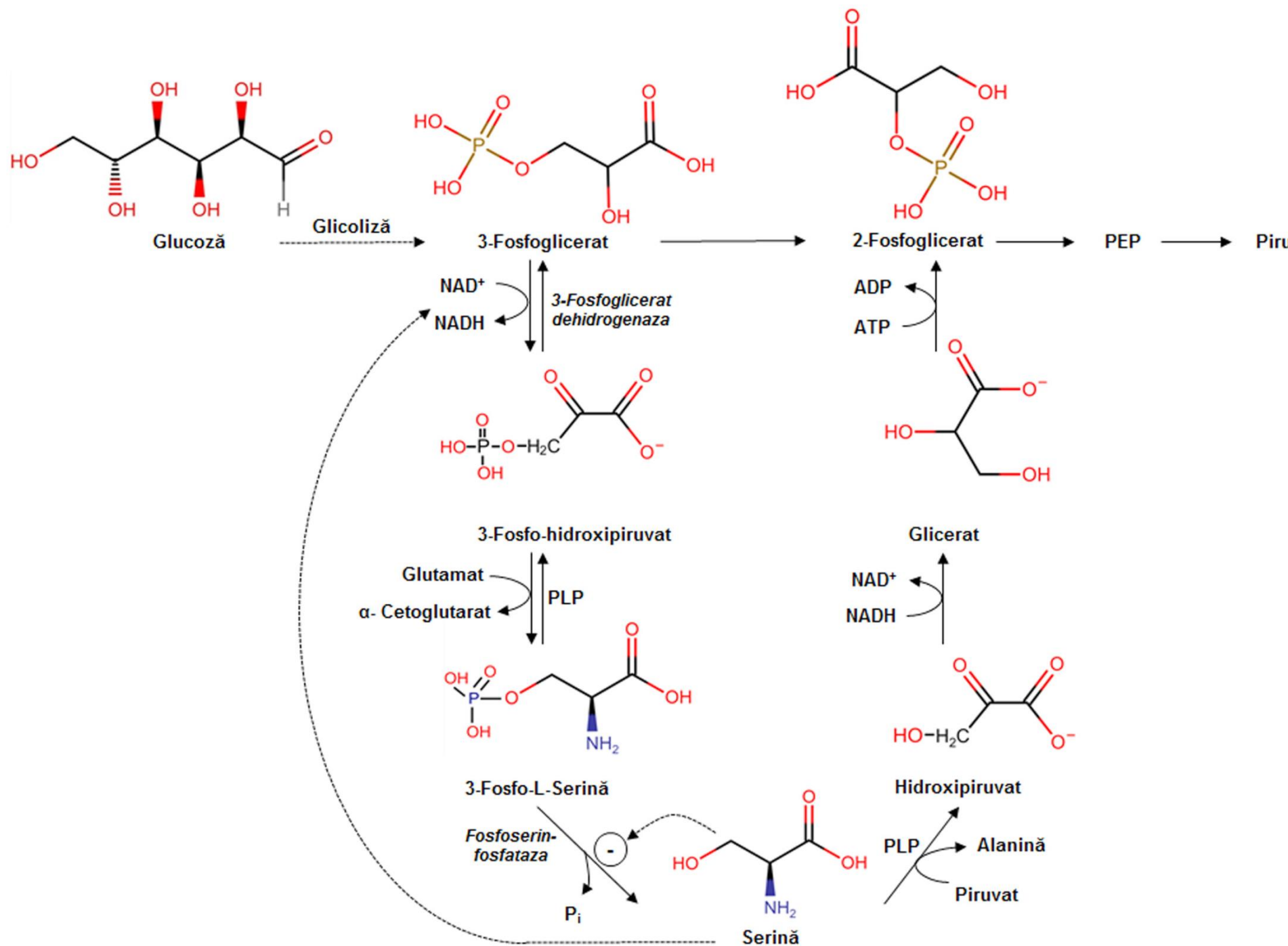
- Patru aminoacizi sunt sintetizați din intermediari ai glicolizei:
 1. serina ce produce glicină și cisteină este sintetizată din 3-fosfoglicerat;
 2. alanina este formată prin transaminarea piruvatului, produs al glicolizei.

Catabolismul acestor aminoacizi constă în transformarea lor la piruvat sau intermediari ai căii glicolitice/gluconeogenetice, sau pot fi degradați până la CO₂.



Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

- **Serina** are drept precursor intermediarul glicolizei, **3-fosfoglicerat**.
- Într-o **primă etapă** acesta este **oxidat la 3-fosfohidroxipiruvat**, ce este apoi supus unei reacții de **transaminare** formând **fosfoserina**, ce este transformată apoi în **serină** sub acțiunea **fosfoserinfosfatazei**.
- Calea majoră de **degradare a serinei** este reprezentată de **transaminarea** acesteia la **hidroxipiruvat**, acesta este **redus** și apoi **fosforilat** la **2-fosfoglicerat**, intermediar al glicolizei.
- **2-fosfogliceratul** este transformat în **fosfoenolpiruvat** și apoi în **piruvat**.

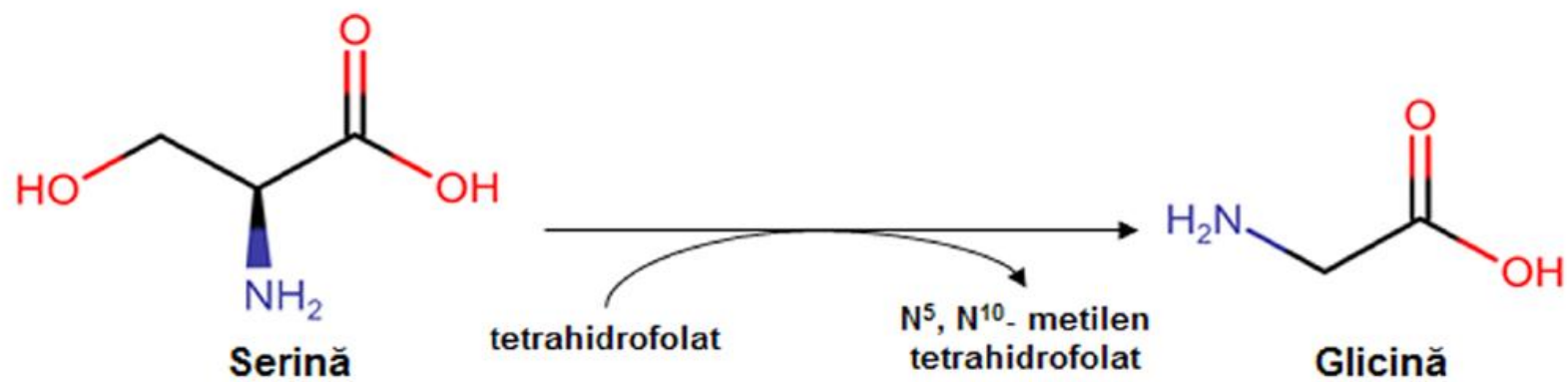


Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

- Există **două puncte cheie în reglare**, la nivelul 3-fosfogliceratdehidrogenazei și la nivelul fosfoserinfosfatazei.
- Nivelul serinei este menținut relativ constant deoarece **serina** determină **represia 3-fosfogliceratdehidrogenazei și inhibiția fosfoserinfosfataza**.

Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

- **Glicina** este metabolizată în organism pe diferite căi.
- Este un **aminoacid neesențial** produs din **serină** printr-o reacție reversibilă ce necesită **tetrahidrofolat**.
- **Tetrahidrofolatul** este o **coenzimă** care transferă un **grup ce conține un atom de carbon** și provine de la acidul folic.
- **Glicina** poate fi formată și prin **degradarea treoninei**.



Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

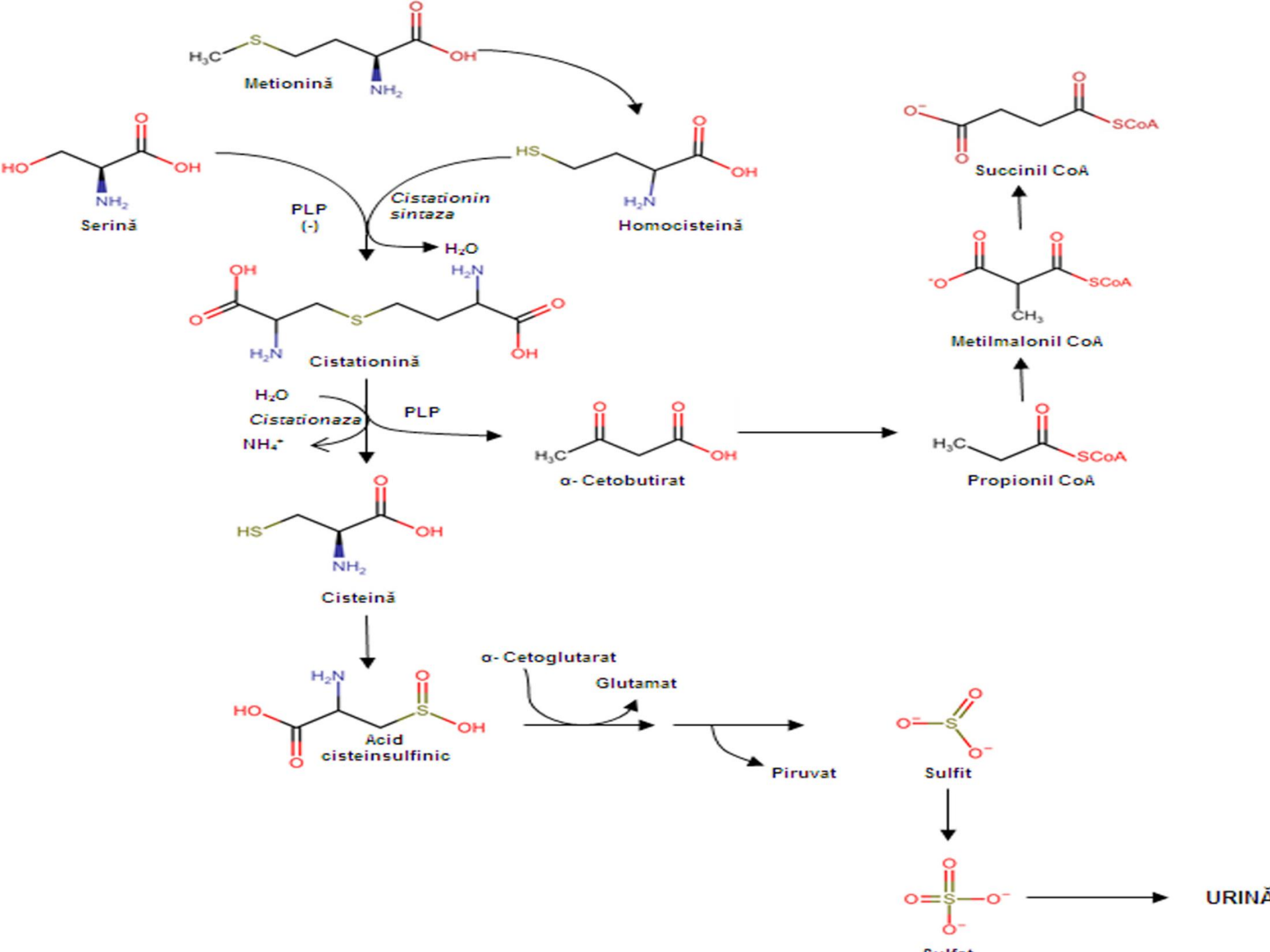
- Glicina poate fi degradată pe două căi majore în organismul uman:
 1. Transformarea glicinei în serină sub acțiunea **serinhidroximetiltransferazei**, serina este transformată apoi în piruvat;
 2. Glicina este convertită la **glioxilat**, sub acțiunea unei **oxidaze**, ce este oxidat mai departe fie la oxaloacetat fie la CO₂ și H₂O.

Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

- Glicina este un aminoacid implicat într-o serie de căi anabolice:
 - sinteza hemului,
 - glutationului,
 - creatinei,
 - bazelor purinice
 - sărurilor biliare.

Aminoacizi derivați din intermediari ai glicolizei

- **Cisteina** este sintetizată având drept precursori **serina** (cu scheletul de atomi de carbon și azot), **sulfur** **provine din metionină** (aminoacid esențial).
- Deoarece sinteza cisteinei are drept precursor metionina, aminoacid esențial, acesta devine și el aminoacid esențial, dacă aportul prin dietă este scăzut.
- Prin degradarea cisteinei, azotul se elimină prin urină sub formă de uree, iar sulfurul se elimină ca sulfat.
- **Alanina** este sintetizată din piruvat prin transaminare, reacție catalizată de către alaninaminotransferaza (ALAT) și poate fi convertită înapoi la piruvat prin aceeași reacție reversibilă.



Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

1. Aminoacizi derivați din α -cetoglutarat

- ✓ Glutamatul se sintetizează din α -cetoglutarat prin transaminare sau prin reacția catalizată de glutamatdehidrogenază, reacții reversibile ce permit catabolismul glutamatului prin parcurgerea în sens invers a aceleiași căi.
- ✓ În ficat α -cetoglutaratul formează malat care pe calea gluconeogenezei formează glucoză.
- ✓ Glutamatul servește drept precursor în sinteza altor aminoacizi precum glutamina, prolina și arginina.
- ✓ O altă funcție importantă este aceea de precursor în sinteza glutathionului (ce protejează celulele de stresul oxidativ).
- ✓ Glutamatul funcționează la nivelul sistemului nervos ca și neurotransmițător de tip excitator

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

1. Aminoacizi derivați din α -cetogluarat

- ✓ Glutamina este sintetizată din acid glutamic prin reacția catalizată de glutaminsintază.
- ✓ Aceasta diferă de reacția de dezaminare a glutaminei la acid glutamic (catalizată de glutaminază), reacție importantă la nivelul rinichiului, unde amoniacul produs se elimină în urină scăzând astfel aciditatea urinară și utilizarea rezervei alcaline a organismului (în special ionii de sodiu și potasiu).
- ✓ Glutamina prin dezaminare sub acțiunea glutaminazei reface glutamatul.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

1. Aminoacizi derivați din α -cetoglutarat

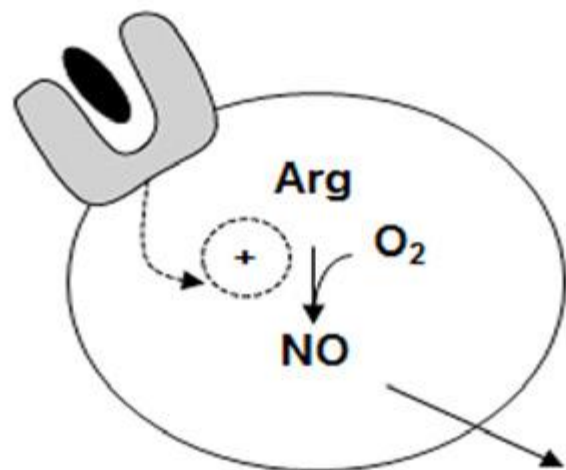
- ✓ Arginina este sintetizată din glutamat, acesta prin transaminare formează ornitina, intermediar al ciclului ureogenetic ce prin parcurgerea etapelor acestui ciclu, formează arginina care este scindată ulterior în ornitină și uree. Ornitina în exces este transformată în glutamat.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

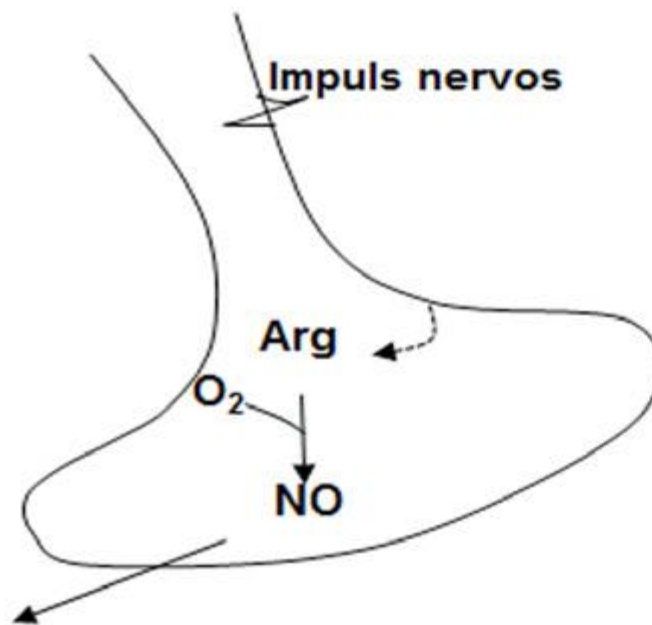
1. Aminoacizi derivați din α -cetoglutarat

- ✓ Arginina formează oxid nitric (NO) și citrulina, prin reacția catalizată de NO sintază.
- ✓ NO este un mesager cu diverse funcții în organism: vasodilatație, neurotransmițător, participă la îndepărtarea celulelor tumorale și a paraziților.
- ✓ NO pătrunde la nivelul celulelor musculare netede, stimulează producția de cGMP prin stimularea guanilat ciclazei, ceea ce are drept rezultat relaxare musculară și vasodilatație.

Stimul molecular



Impuls nervos



NO

NO

**Fibră musculară
netedă**

Relaxare

**Guanilat
ciclaza**

GTP

cGMP

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

1. Aminoacizi derivați din α -cetoglutarat

- ✓ Prin degradarea aminoacizilor scheletul lor de atomi de carbon este convertit în: CO_2 ; și compuși de la care se obține glucoza în ficat: piruvat și intermediari ai ciclului Krebs (α -cetoglutarat, succinil CoA, fumarat și oxaloacetat).

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

- ✓ Aminoacizii sunt considerați **glucogenici** dacă atomii lor de carbon pot fi convertiți la **glucoză, corpi cetonici sau precursori ai acestora: acetoacetat și acetilCoA**.
- ✓ Aminoacizii **cetogenici** sunt acei aminoacizi al căror schelet de atomi de carbon poate fi convertit la **acetilCoA sau acetoacetat**.
- ✓ Câțiva aminoacizi pot forma atât glucoză cât și acetilCoA sau corpi cetonici, acești aminoacizi fiind atât glucogenici cât și cetogenici.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

- În **perioade de abundență calorică**, **piruvatdehidrogenaza** convertește piruvatul în acetylCoA și formarea de depozite de corpi cetonici sau grăsimi.
- În **perioadele interprandiale** însă, aminoacizii ce sunt degradați la piruvat sunt considerați a fi glucogenici deoarece ficatul convertește piruvatul la glucoză reacția de conversie la acetylCoA (deci nici corpi cetonici) este inactivă.
- Aminoacizii care sunt sintetizați din intermediari ai glicolizei produc **piruvat** atunci când sunt degradați.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

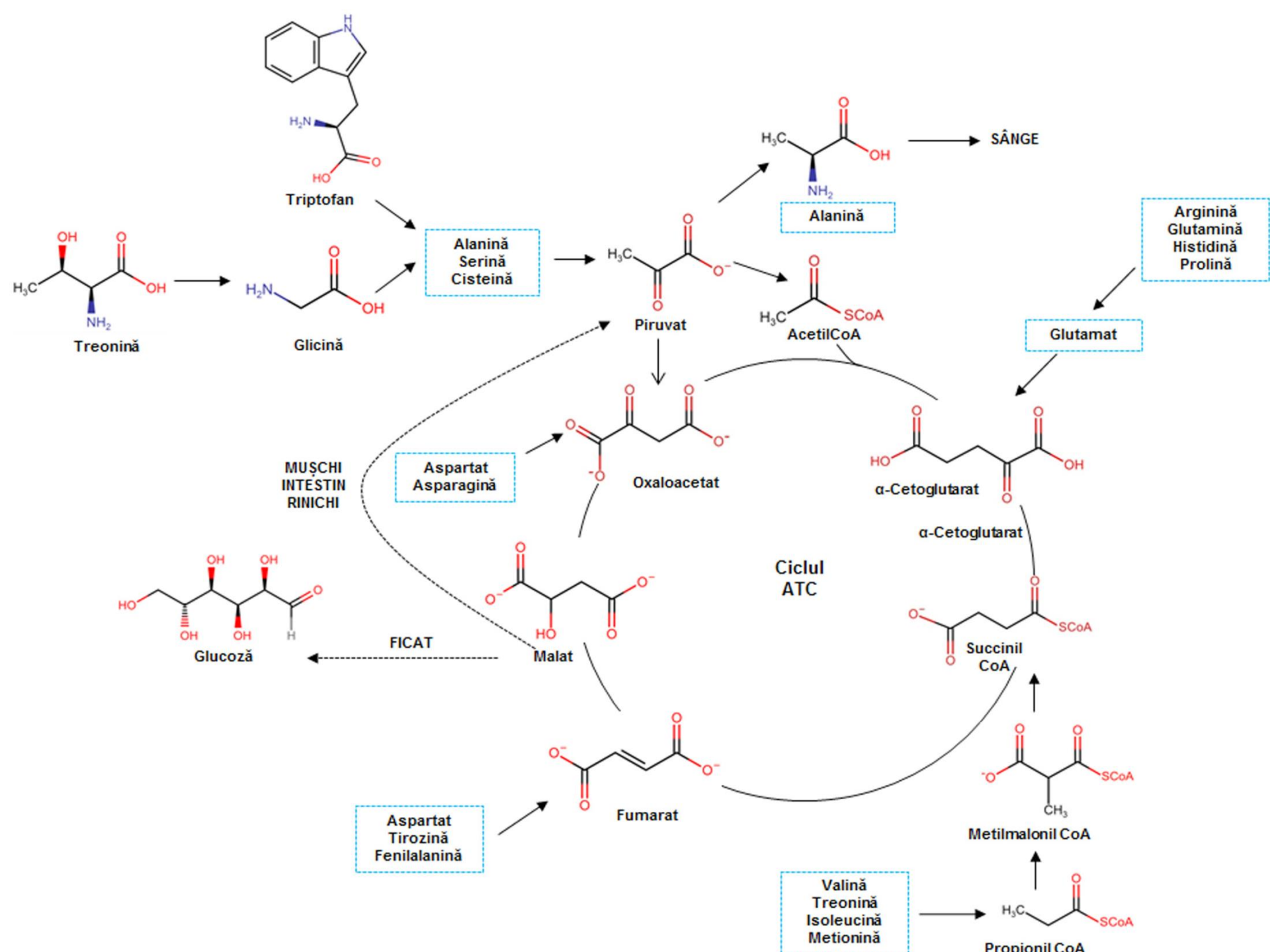
- Histidina nu poate fi sintetizată în organism.
- Prin degradarea ei, cinci din atomii de carbon sunt transformați în glutamat și apoi în α -cetoglutarat (intermediar al ciclului Krebs).

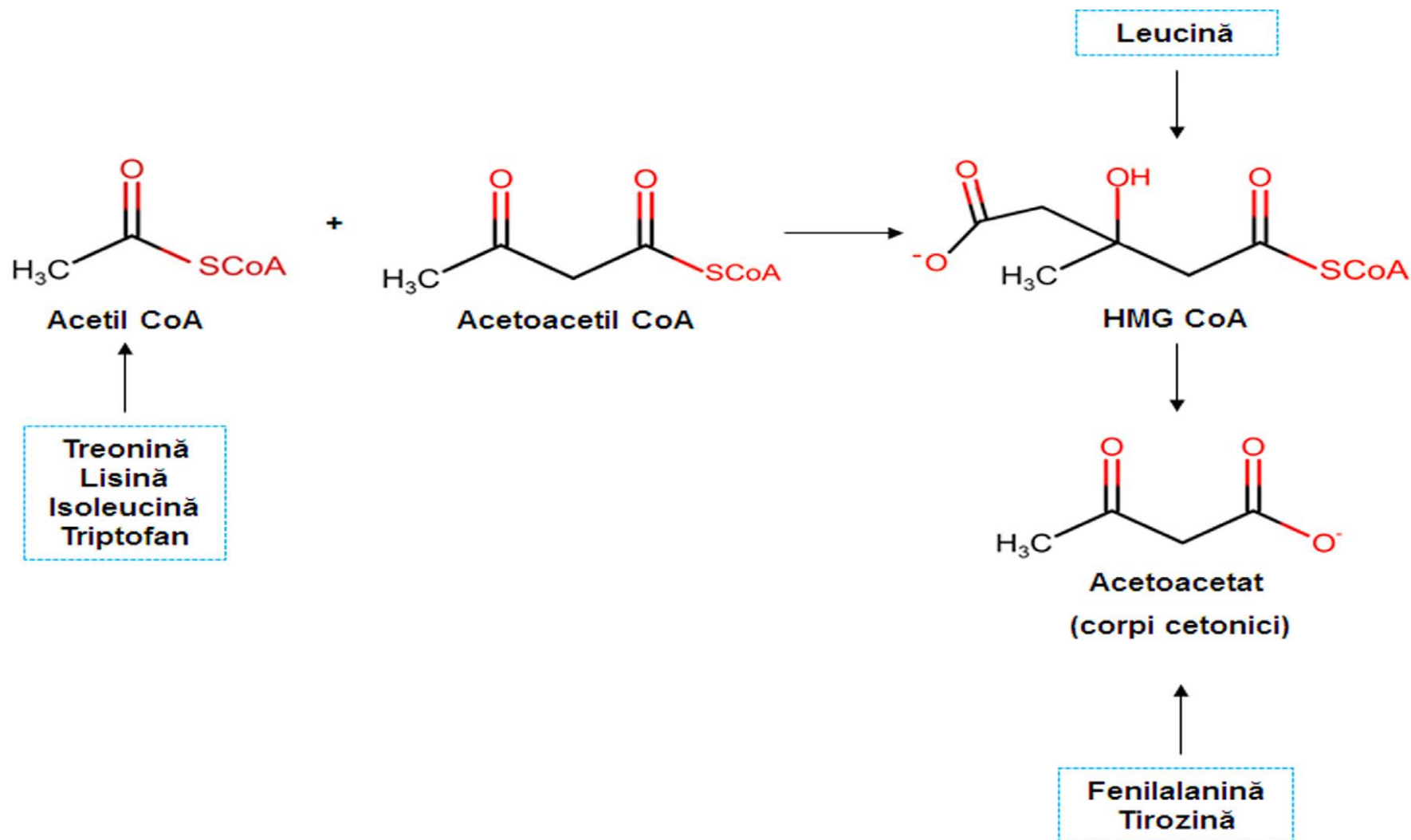
Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

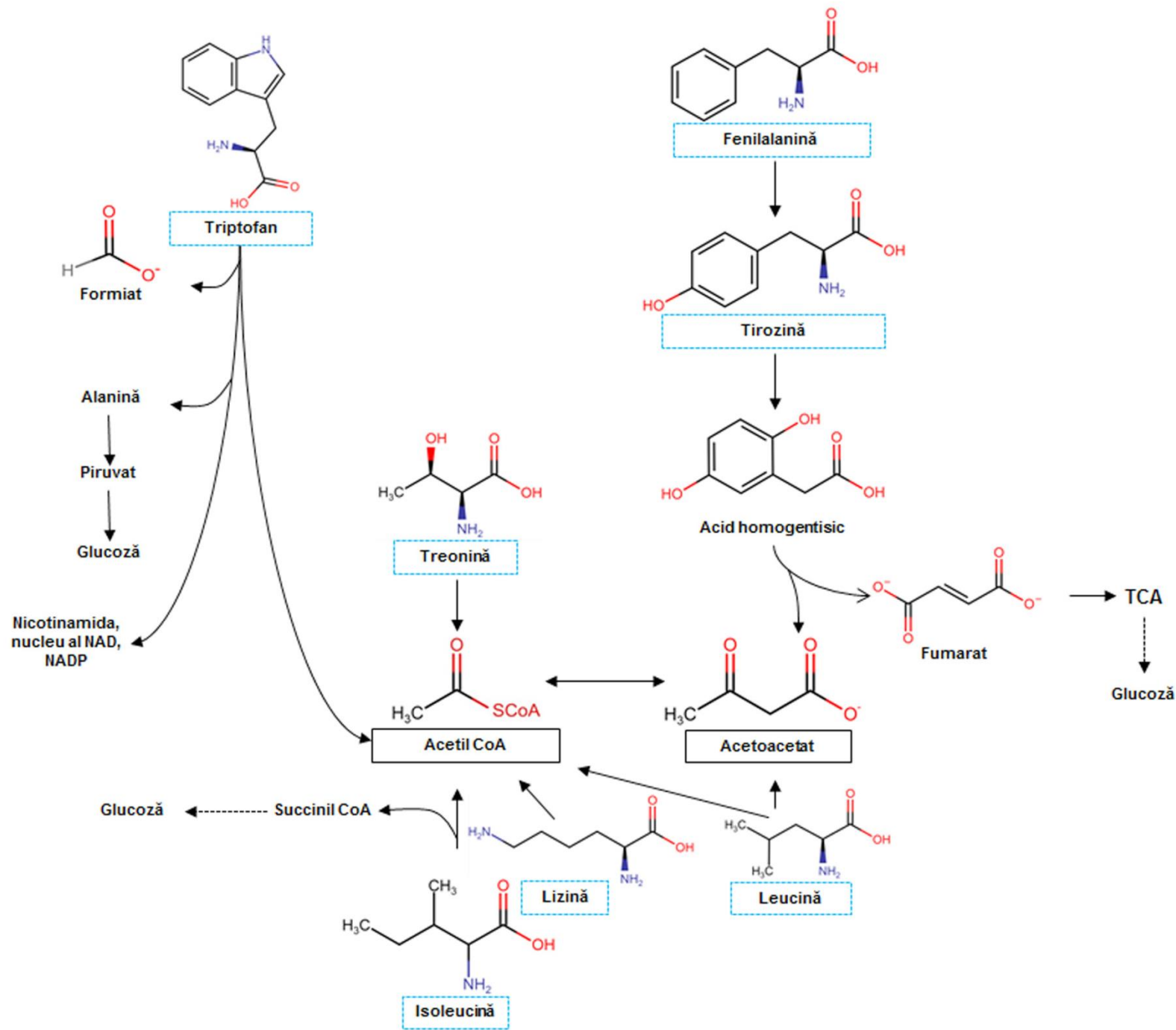
- Câțiva aminoacizi esențiali conțin atomi de carbon ce sunt converșiți la piruvat sau intermediari ai ciclului Krebs.
- Triptofanul produce alanina ce este apoi transformată în piruvat.
- Metionina, treonina, valina și izoleucina formează succinilCoA, iar fenilalanina formează acid fumaric.
- Deoarece piruvatul și intermediarii ciclului Krebs formează glucoză din piruvat, acești aminoacizi sunt glucogenici.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

- Câțiva dintre aminoacizii esențiali glucoformatori, conțin și atomi de carbon ce produc corpi cetonici.
- Triptofanul, izoleucina și treonina produc acetylCoA, iar fenilalanina produce acetoacetat.
- Acești aminoacizi sunt atât glucogenici cât și cetonici.
- Doi dintre aminoacizii esențiali, lizina și leucina sunt strict cetonici. Ei nu produc glucoză.







Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

- Rolul vitaminei B12, tetrahidrofolatului și S-adenozilmetioninei în sinteza și degradarea aminoacizilor, constă în transferul unei unități ce conține un atom de carbon de la un compus la altul.
- Acest atom de carbon se poate prezenta sub diferite nivele de oxidare: CO₂ este transferat de către biotină, celelalte unități de atomi de carbon, cu nivel mai mic de oxidare decât cel al CO₂ sunt transferate prin reacții ce implică tetrahidrofolat (FH₄), vitamina B12 și S-adenozilmetionina (SAM).

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

- Tetrahidrofolatul (derivat din acidul folic) obține gruparea cu un atom de carbon de la serină, glicină, histidină, formaldehidă.
- Aceste grupuri cu un atom de carbon atașate la tetrahidrofolat, sunt cunoscute sub denumirea de rezervor de unități de carbon.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

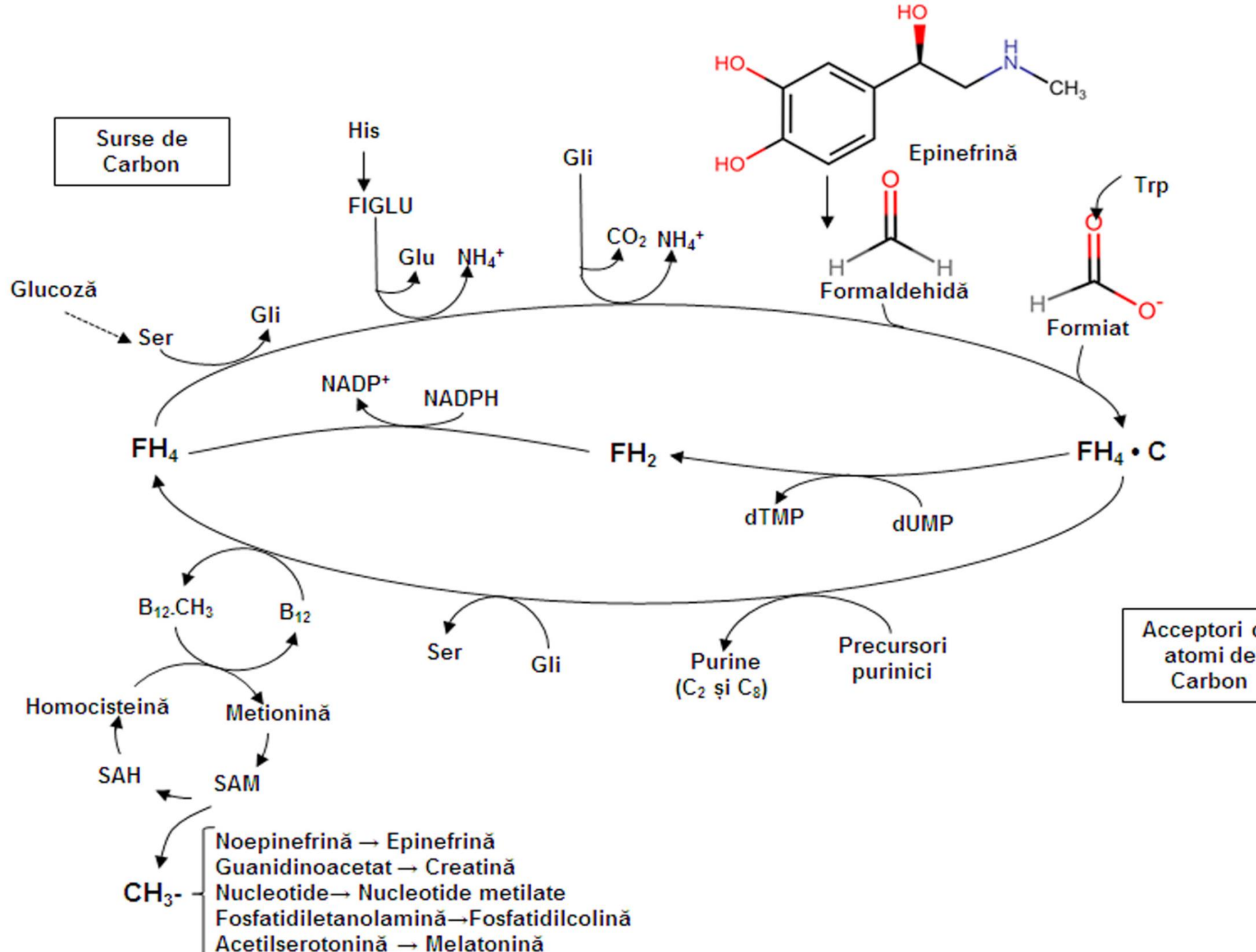
Unitățile de un atom de carbon transportate de tetrahidrofolat sunt transferate:

- pe deoxiuridin monofosfat (dUMP) pentru a forma deoxitimidin monofosfat (dTMP);
- pe glicină pentru a forma serina;
- precursorilor bazelor purinice pentru a forma atomii de carbon C2 și C8 din structura bazelor purinice;
- -vitaminei B12.

Aminoacizii derivați din intermediari ai ciclului Krebs

Vitamina B12 este implicată în două reacții:

- participă la rearanjamentul grupării metil din structura metilmalonilCoA pentru a forma succinilCoA;
- transferă o grupare metil, de la tetrahidrofolat la homocisteină;
- SAM, sintetizată din metionină și ATP, transferul grupării metil unor precursori din sinteza creatinei, fosfatidilcolinei, epinefrinei, melatoninei și nucleotidelor metilate



Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

Exista două categorii principale de afecțiuni:

1. Aminoacidopatii prin disfuncție epitelială, ce determină o acumulare în organism a unuia sau mai multor aminoacizi sau a metabolitelor lor.
2. Aminoacidopatii prin defect al sistemului de transport care interferează cu absorbția la nivel intestinal și/sau reabsorbția tubulară renală.

Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

Sindromul Kwashiorkor

- boală cauzată de **deficiența proteică** din dietă
- oboseală musculară,
- scaderea concentrației proteinelor plasmatică, în special a albuminei,
- creștere a lichidului interstițial cu apariția edemelor și a distensiei abdominale.
- **scădere a capacității de sinteză** a enzimelor digestive datorată scăderii fondului de aminoacizi necesari sintezei proteice

Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

Malabsorbția triptofanului

- se datoreaza **tulburării transportului epitelial al triptofanului**.
- Triptofanul neabsorbit este supus metabolizării bacteriene la nivelul intestinului și formează metaboliți precum **indigotina** (conjugarea a două molecule **indican**) care determină colorația albastră a scutecelor (boala scutecelor albastre).

Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

Malabsorbția metioninei

- se evidențiază prin testul de încărcare orală ce determina o diaree profuză, creșterea eliminării prin fecale și urină a metaboliților bacterieni ai metioninei în special **acidul α -hidroxi-butiric**.
- Acest lucru explică atât sindromul diareic (prin efect osmotic) cât și mirosul particular (de hamei) al urinei.

Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

- **Sindromul Lowe** are la bază un **deficit de transport al lizinei și argininei** și se caracterizează prin retardare mintală, cataractă și insuficiență renală.
- **Iminoglicinuria familială (boala Joseph)**
- un **defect de transport al glicinei și iminoacizilor (prolina și hidroxiprolina)**.
- eliminarea urinară crescută a acestor aminoacizi fără a se semnala manifestări clinice.

Patobiochimie Malabsorbțiile ereditare ale aminoacizilor

- **Intoleranța la proteine** ce conțin lizină reprezintă un defect de transport intestinal al aminoacizilor dibazici ce nu traversează membrana bazală a enterocitului.
- Se manifestă prin tulburări de creștere, greață, vărsături, diaree.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Fenilcetonuria** se datorează în forma "clasică" unui defect în sinteza părții proteice a fenilalaninhidroxilazei, iar în formă atipică defectul este la nivelul sintezei coenzimei (tetrahidrobiopteridină).
- Fenilalanina care se acumulează este transformată prin transaminare în acid fenilpiruvic și din acesta se formează acid fenilacetic, acid fenil-lactic și fenilacetilglutamină.
- Aceștia sunt compuși toxici în special pentru creier, la nivelul căruia se produc demielinizări ireversibile și leziuni ce determină "idioția fenilpiruvică".
- Sunt inhibate tirozinhidroxilaza și triptofanhidroxilaza, fiind afectată sinteza serotoninei și L-DOPA.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Alcaptonuria** este datorată unui defect în biosinteza homogentizatoxidazei, enzimă implicată în catabolismul fenilalaninei și tirozinei.
- Acidul homogentizic se acumulează în sânge și este eliminat prin urină.
- Acesta se autooxidează în contact cu aerul formând un pigment de culoare închisă ce pătează scutecul copilului afectat.
- După 30 ani, acumularea cronică a pigmentilor la nivelul cartilagiilor determină apariția durerilor articulare artritice.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Urina cu miros de arșar** este o boală datorată activității scăzute a **complexului multienzimatic al α -cetoacid-dehidrogenazei**, enzimă implicată în metabolismul aminoacizilor cu catenă ramificată (valină, leucină, izoleucină).
- α -cetoacizilor corespunzători, cu efecte toxice.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Aciduria metilmalonică** este cauzată de **deficitul în conversia metilmalonil-CoA la succinil-CoA**.
- Defectul genetic este localizat la **nivelul sintezei din vitamina B12** a coenzimei implicată în această reacție.
- Se acumulează acil metilmalonic și cetone cu catene lungi, având drept consecință manifestări clinice precum hipotonie, hepatomegalie, osteoporoză.
- Formele severe se caracterizează prin comă și șoc în primele săptămâni de viață.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Hiperoxaluria** se caracterizează prin excreția urinară a unor cantități mari de acid oxalic, nefrolitiază și insuficiență renală.
- Cauza este reprezentată de **activitatea scăzută a enzimei α -cetoglutarat-carboxiligază** implicată în catabolismul glicinei, având drept consecință formarea **acidului oxalic** ce se depune la nivelul rinichiului sub forma oxalatului de calciu.

Patobiochimie Defecte în utilizarea scheletului atomilor de carbon

- **Albinismul** este o boală ce se datorează deficitului de tirozinhidroxilază (Cu-dependentă), enzimă implicată în conversia tirozinei la melanină (la nivelul melanocitelor).
- Indivizii cu albinism prezintă absența pigmentului la nivelul tegumentelor, părului și ochilor, precum și fotosensibilitate.