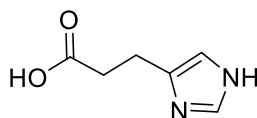


SOLUCIONS MOLÈCULA Nº 4

PROPIONAT D'IMIDAZOLE (CAS 1074-59-5): C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
(Dihidrourocanat, Desaminohistidina)



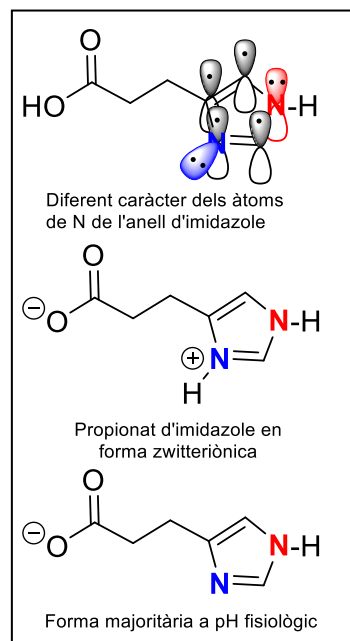
1. Aquest compost conté una estructura cíclica que compleix la regla de Hückel
2. A pH fisiològic, només una petita fracció d'aquesta molècula es troba en forma zwitteriònica.

El propionat d'imidazole, també conegut com a dihidrourocanat o desaminohistidina, conté un anell d'imidazole, que és un sistema aromàtic de cinc membres amb sis electrons  $\pi$ , complint la regla de Hückel ( $4n+2$  electrons,  $n=1$ ).

El compost té un àcid carboxílic amb un pKa aproximat de 4.5. En conseqüència, aquest grup funcional es troba majoritàriament desprotonat a pH fisiològic (pH = 7.4).

D'altra banda, l'anell d'imidazole conté dos àtoms de nitrogen amb caràcter químic diferent. Un d'ells, el nitrogen de tipus piridina (marcat en blau a la figura), presenta caràcter bàsic, ja que el seu parell d'electrons lliures no participa en la deslocalització aromàtica. L'altre, el nitrogen de tipus pirrole (marcat en vermell), no presenta propietats bàsiques, atès que el seu parell d'electrons contribueix al sistema aromàtic de sis electrons de l'anell.

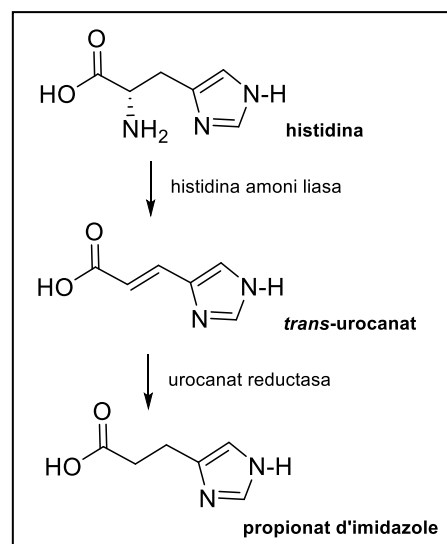
El nitrogen bàsic de l'imidazole presenta un pKa d'aproximadament 7.0, de manera que a pH fisiològic ( $7.4 > pK_{\text{imidazole}}$ ), només una fracció molt reduïda es troba protonada. Com a resultat, el propionat d'imidazole pot existir al pH fisiològic en forma zwitteriònica —amb càrregues positives i negatives compensades dins la mateixa molècula— només en una fracció reduïda, estant majoritàriament carregat negativament.



3. És un metabòlit generat a partir d'un aminoàcid

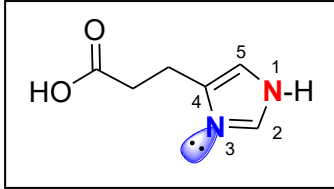
El propionat d'imidazole (*imidazole propionate*, ImP) s'origina a partir de l'activitat metabòlica de la microbiota intestinal sobre la histidina, un aminoàcid essencial de la dieta. Així, l'excés de histidina es converteix metabòlicament en *trans*-urocanat mitjançant la histidina amoniliasa (veure esquema). Al còlon, la urocanat reductasa, produïda per la microbiota intestinal, facilita la reducció del *trans*-urocanat al propionat d'imidazole, que és un producte no metabolitzable. Finalment, aquest s'excreta directament a través de les femtes o bé és absorbit per l'intestí i posteriorment eliminat per l'orina.

Tot i derivar del metabolisme de la histidina, **els nivells d'ImP a l'organisme** no estan determinats per la ingesta d'histidina, sinó que **depenen principalment de l'activitat enzimàtica i de la composició de la microbiota intestinal**. En aquest sentit, **durant els darrers anys, un nombre creixent de bacteris intestinals s'han relacionat directament o indirectament amb la producció d'ImP**.



En condicions fisiològiques, els nivells circulants d'ImP mostren una variació mínima. Tanmateix, **en condicions patològiques com la diabetis mellitus tipus 2 i les malalties cardiovasculars, la seva concentració pot augmentar aproximadament en un centenar de vegades.**

**4. La molècula conté un àcid carboxílic i el seu anell aromàtic heterocíclic pot interaccionar amb ions metàl·lics formant complexos estables.**



El parell d'electrons del N3 tipus piridínic està disponible per actuar com a donador de Lewis, fet que permet a l'anell d'imidazole coordinar ions metàl·lics i formar complexos de coordinació estables. Aquesta propietat és característica dels sistemes imidazòlics i és especialment rellevant en sistemes biològics, on estructures d'aquest tipus participen sovint en la coordinació de metalls com Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup> o Co<sup>2+</sup>, formant complexos

estables essencials per a l'estructura i la funció de nombroses proteïnes i enzims.

La capacitat de coordinar metalls es veu afavorida pel fet que, a pH fisiològic, una fracció significativa del nitrogen bàsic es troba en forma no protonada (pista 2), mantenint així la seva nucleofília i capacitat coordinant.

**5. Investigadors espanyols han publicat recentment un estudi sobre aquesta molècula, relacionat amb l'aterosclerosi, a la prestigiosa revista Nature.**

L'aterosclerosi és la principal causa de malalties cardiovasculars i la seva prevenció depèn de tractar els factors de risc tradicionals. Tot i això, moltes persones amb risc de malaltia vascular precoç no són identificades. Recents investigacions han detectat noves molècules implicades en la fisiopatologia de l'aterosclerosi, destacant la necessitat de biomarcadors alternatius i noves dianes terapèutiques.

**En un estudi, liderat pel biòleg David Sancho del Centre Nacional d'Investigacions Cardiovasculars (CNIC), i que es va publicar al juliol de 2025 a la revista Nature, s'ha constatat que l'ImP està associat a l'extensió de l'aterosclerosi en ratolins i en dues cohorts humanes, i que la seva administració a ratolins predisposats pot induir aterosclerosi sense alterar el**

**perfil lipídic. Concretament, es va trobar que l'ImP causava aterosclerosi a través del receptor d'imidazolina-1 (I1R, també conegut com a nischarina) en cèl·lules mieloides.**

Aquest avanç científic és el resultat d'un projecte iniciat fa 15 anys, quan el CNIC va reclutar milers de voluntaris sans per estudiar l'origen de les malalties cardiovasculars. L'anàlisi ha inclòs més de 4.000 persones, la qual cosa ha permès detectar que el 63 % dels participants, tots aparentment sans, ja presentaven signes d'aterosclerosi.

**Una de les aportacions clau de l'estudi és la proposta d'utilitzar aquesta molècula com a marcador de diagnòstic precoç, cosa que podria permetre un tractament personalitzat abans que apareguin els símptomes i obrir noves vies per millorar tant el diagnòstic com la teràpia de l'aterosclerosi.**

Per a més informació:

Mastrangelo, A. *et al.* Imidazole propionate is a driver and therapeutic target in atherosclerosis *Nature* **2025**, *645*, 254.

