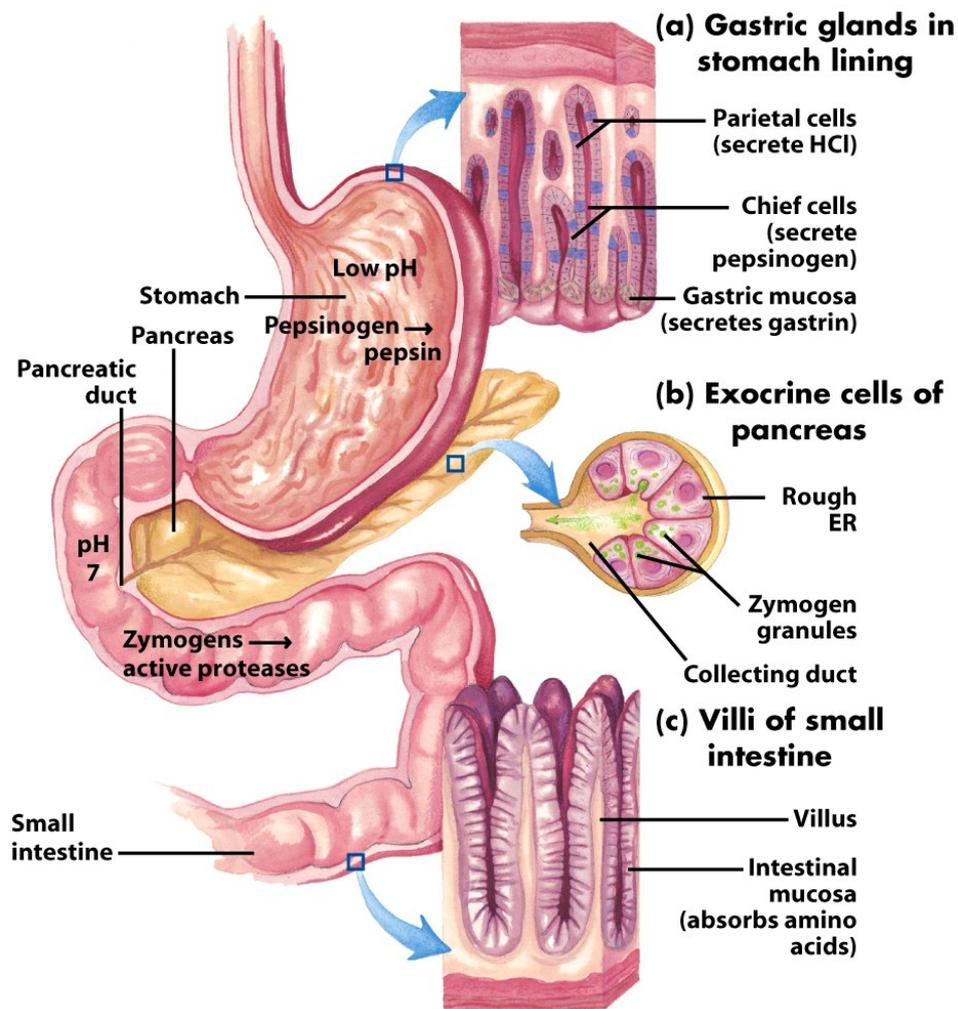




Degradazione delle proteine della dieta

Catabolismo degli aminoacidi

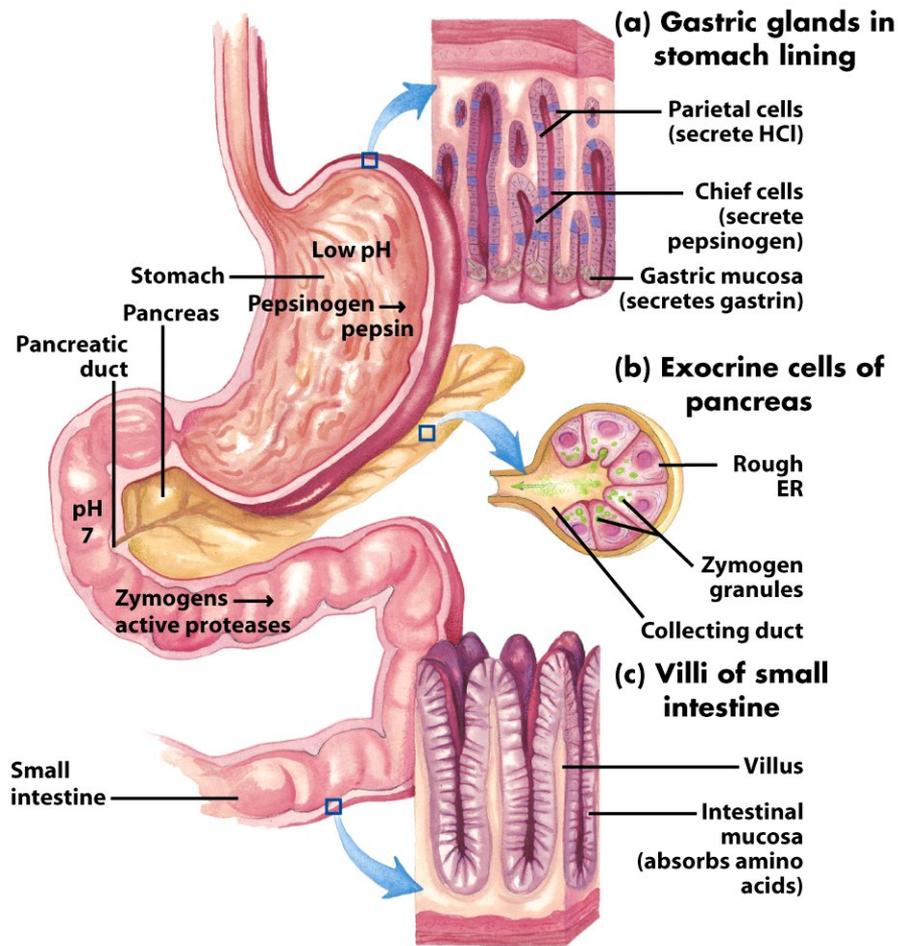


LE PROTEINE DELLA DIETA SONO DEGRADATE ENZIMATICAMENTE AD AMINOACIDI LIBERI

L'ingresso di una proteina nello stomaco stimola la mucosa gastrica a secernere l'ormone **gastrina** che a sua volta stimola la produzione di **HCl** e di **pepsinogeno**

Il pepsinogeno si converte in **pepsina** per autodigestione

Il basso valore di pH denatura le proteine globulari rendendole più accessibili all'idrolisi enzimatica. La pepsina digerisce le proteine a livello di legami peptidici il cui gruppo -NH è fornito da Tyr, Phe o Trp, trasformando la catena originaria in peptidi più piccoli



La degradazione continua nell'intestino tenue ad opera di **TRIPSINA** (idrolizza legami peptidici il cui gruppo carbonilico è fornito da Lys o Arg) e **CHIMOTRIPSINA** (idrolizza legami peptidici il cui gruppo carbonilico è fornito da Phe, Tyr o Trp)

Entrambe sono attivate da **enteropeptidasi intestinali**

La degradazione continua ad opera di **amminopeptidasi e carbossipeptidasi**

Nell'uomo, la maggior parte delle proteine globulari di origine animale sono degradate completamente, mentre alcune proteine fibrose sono digerite parzialmente

Molte proteine delle piante sono digerite in modo incompleto in quanto la parte proteica dei semi è circondata da un guscio di cellulosa non degradabile

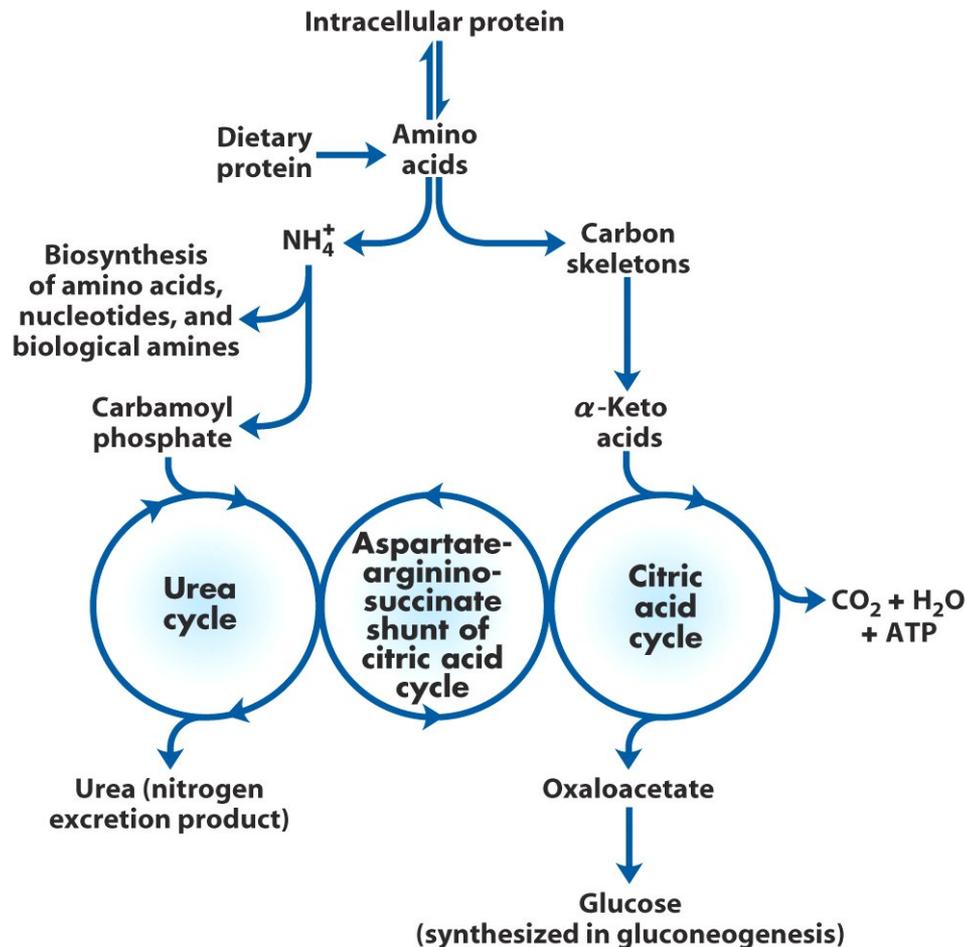
CATABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

**Gli AA derivano in gran parte dalle proteine della dieta
La quantità di energia ricavata dall'ossidazione degli AA varia
in funzione del tipo di organismo e della situazione metabolica
Negli animali, gli AA possono subire una degradazione ossidativa
in tre diverse situazioni metaboliche:**

- 1. durante la sintesi e degradazione delle proteine cellulari**
- 2. in conseguenza di una dieta ricca di proteine, se in eccesso rispetto alla richiesta da parte della sintesi proteica (NON SI POSSONO FORMARE RISERVE DI AA)**
- 3. durante il digiuno o nel diabete (non disponibilità di carboidrati)**

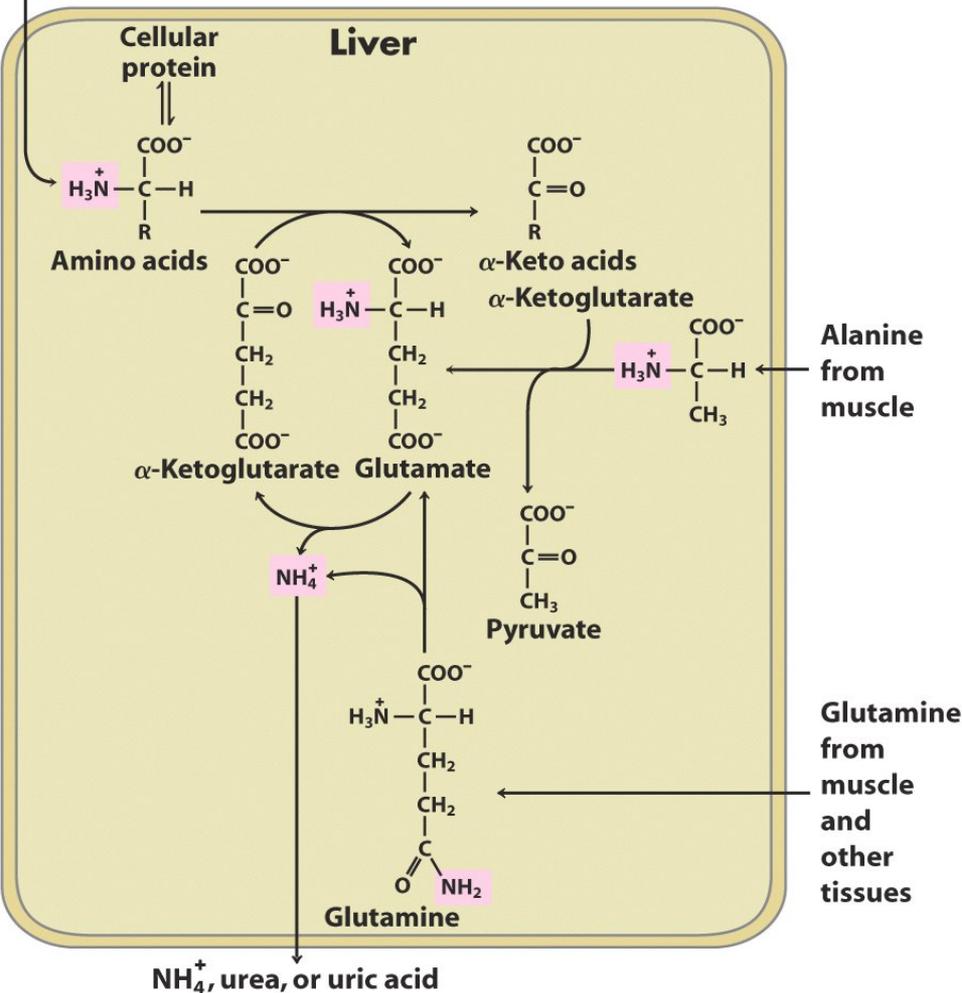
La caratteristica che distingue la degradazione degli AA dagli altri processi catabolici è la presenza di un gruppo $-NH_2$

La via di degradazione di ogni AA passa attraverso una tappa fondamentale in cui il gruppo $-NH_2$ viene separato dallo scheletro carbonioso e inviato in vie specializzate per il suo metabolismo



DESTINO METABOLICO DEI GRUPPI AMMINICI

Amino acids from ingested protein (fonte principale di gruppi amminici)



Una parte di NH_4^+ che si genera viene riciclata e usata in una serie di vie biosintetiche

L'eccesso di NH_4^+ deve essere eliminato perché è tossico per il cervello:

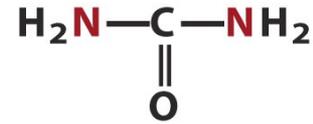
- NH_4^+ è molto basico

- sottrae acido α-chetoglutarico al ciclo di Krebs bloccandolo



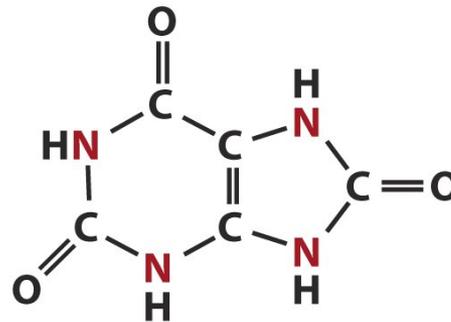
Ammonia (as ammonium ion)

Ammonotelic animals: most aquatic vertebrates, such as bony fishes and the larvae of amphibia



Urea

Ureotelic animals: many terrestrial vertebrates; also sharks



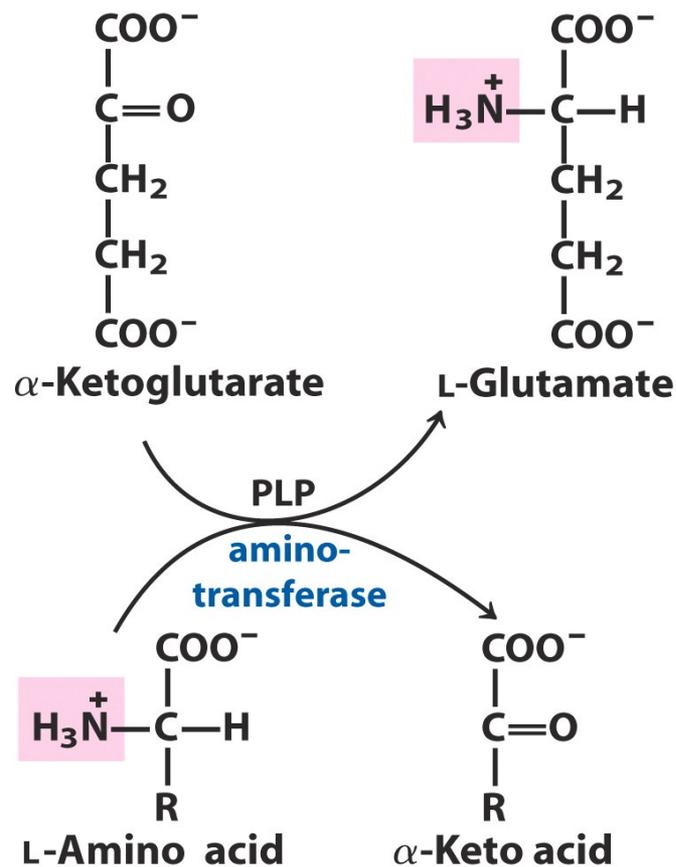
Uric acid

Uricotelic animals: birds, reptiles

Nei vertebrati il gruppo $-\text{NH}_4^+$ viene escreto sotto forma di urea o di acido urico.

Gli atomi di carbonio di urea e acido urico sono al più alto grado di ossidazione: l'organismo scarta gli atomi di carbonio soltanto dopo aver estratto tutta l'energia di ossidazione disponibile.

La prima tappa del catabolismo della maggior parte degli AA è il distacco del gruppo $-NH_2$ promosso da enzimi chiamati **AMMINOTRANSFERASI** o **TRANSAMMINASI**



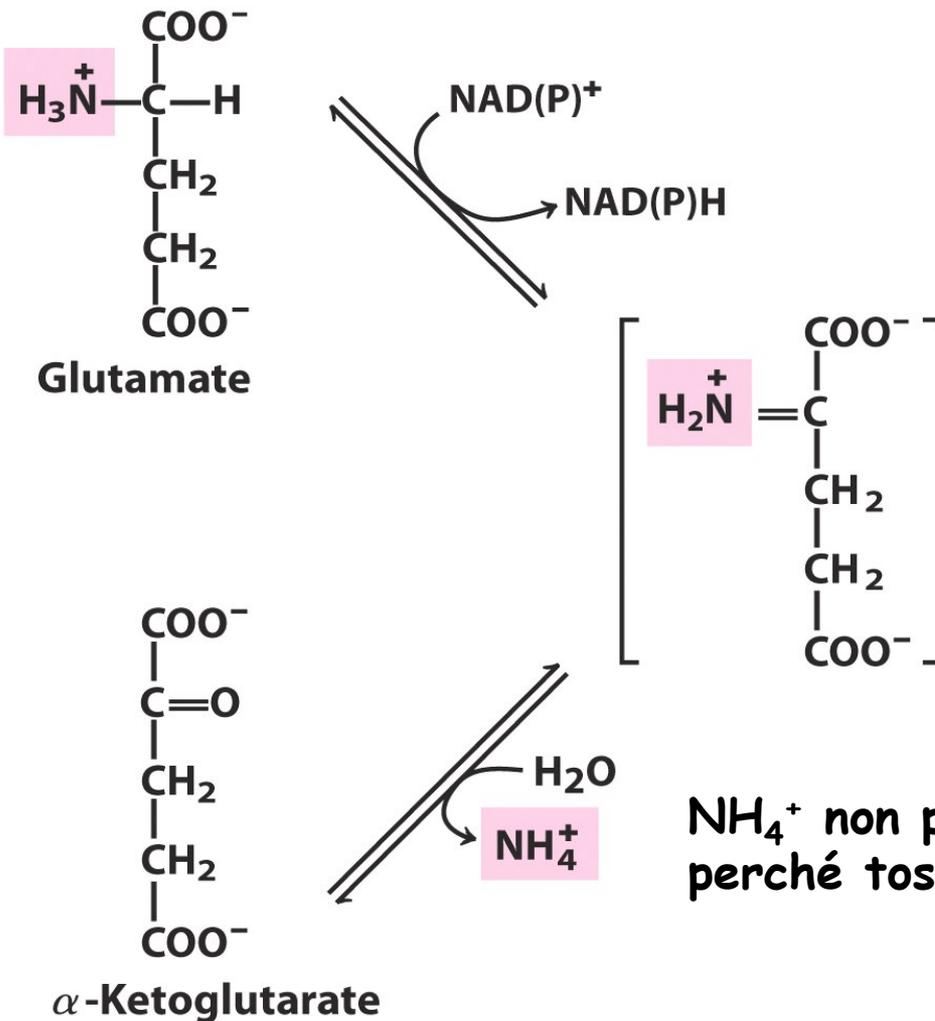
Il gruppo α -amminico di un AA viene trasferito al $C\alpha$ dell' α -chetoglutarato, generando l' α -chetoacido corrispondente e glutammato

Non c'è deaminazione netta, ma spostamento di $-NH_2$ dall'AA ad un α -chetoacido, che generalmente è α -chetoglutarato

Lo scopo delle reazioni di transamminazione è quello di raccogliere gli $-NH_2$ dei vari AA in un unico composto, il glutammato, che poi incanala i gruppi $-NH_2$ nelle vie biosintetiche o nelle sequenze finali di reazioni che formano i prodotti azotati da eliminare

La transamminazione avviene nel citosol

Il glutammato viene successivamente trasportato dal citosol nei mitocondri dove viene sottoposto a una **deamminazione ossidativa** catalizzata dalla **L-glutammato deidrogenasi**

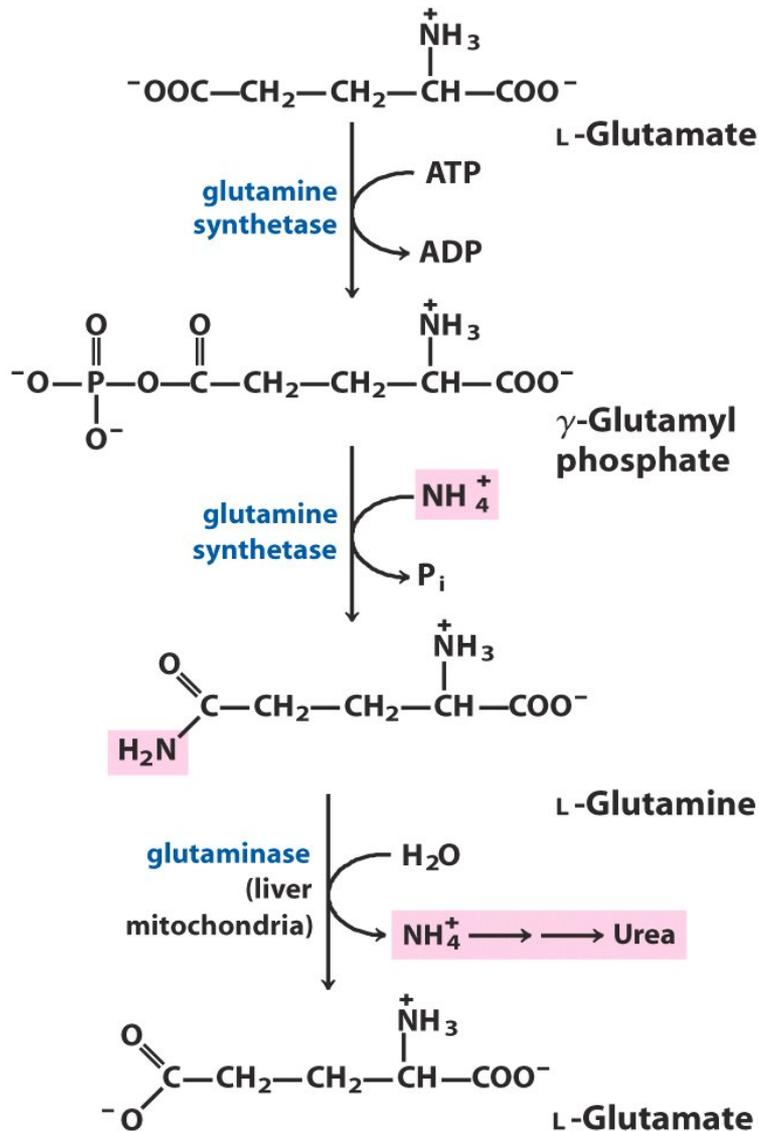


L'enzima è regolato allostericamente da GTP e ADP:

- inibita quando si ha accumulo di GTP nei mitocondri per elevata velocità del ciclo di Krebs
- stimolata da alti livelli intracellulari di ADP

NH_4^+ non può essere trasportato come tale perché tossico

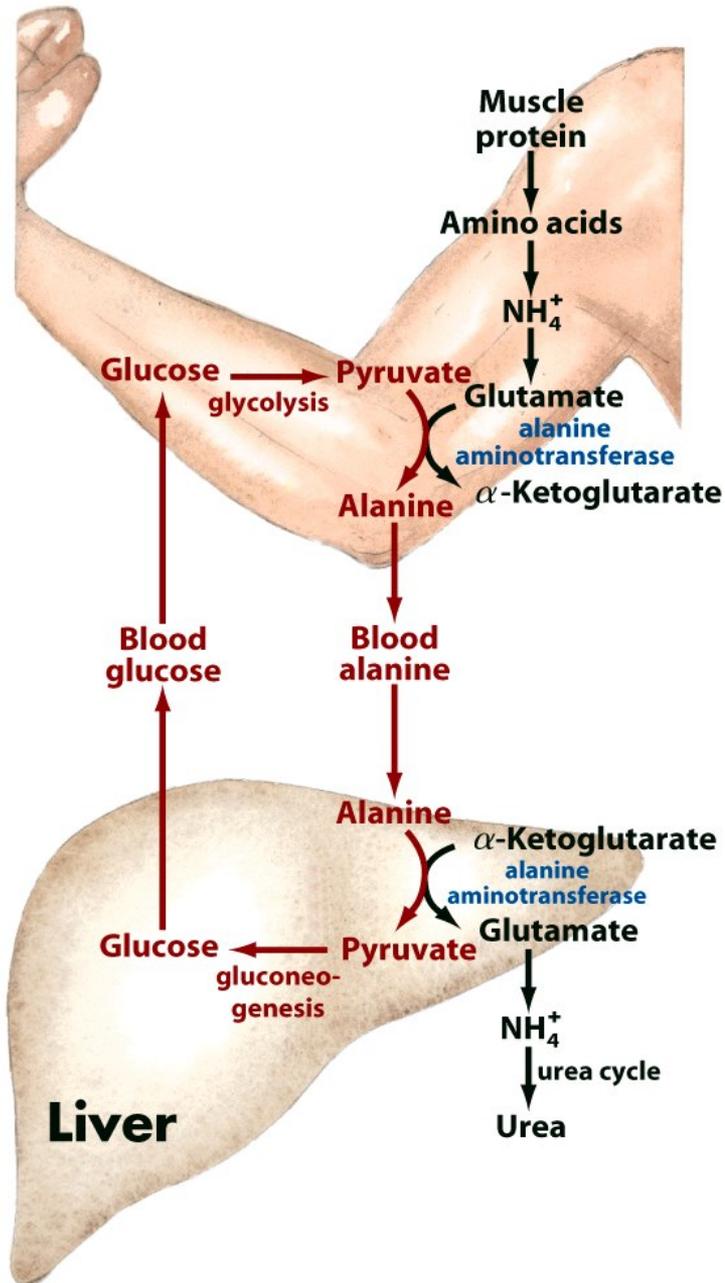
La forma principale di trasporto di NH_4^+ è L-glutammina



NH_4^+ in eccesso nei tessuti viene aggiunto al glutammato per formare glutammina e trasportato come tale dal torrente circolatorio fino al fegato

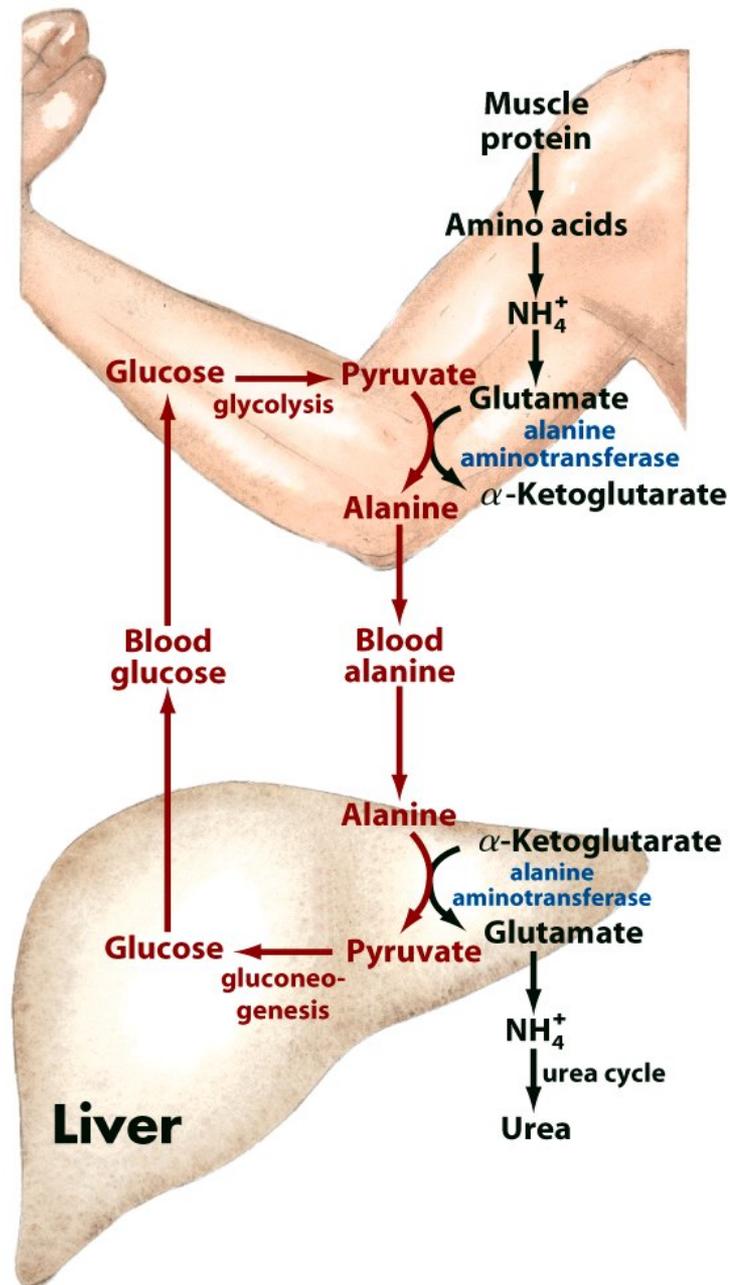
Nei mitocondri degli epatociti NH_4^+ viene liberato dall'enzima glutamminasi

Ciclo glucosio-alanina



L'alanina serve come trasportatore di NH_4^+ e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato.

NH_4^+ viene escreto come urea e il piruvato viene utilizzato per produrre glucosio



Ciclo glucosio-alanina (utilizzo di Ala come trasportatore di NH_4^+ dal muscolo scheletrico al fegato)

Ciclo di Cori (recupero di lattato)
due esempi di economia da parte di un organismo vivente

Nel muscolo in contrazione (condizioni anaerobiche):
produzione di piruvato e lattato (glicolisi)
produzione di NH_4^+ (demolizione delle proteine)



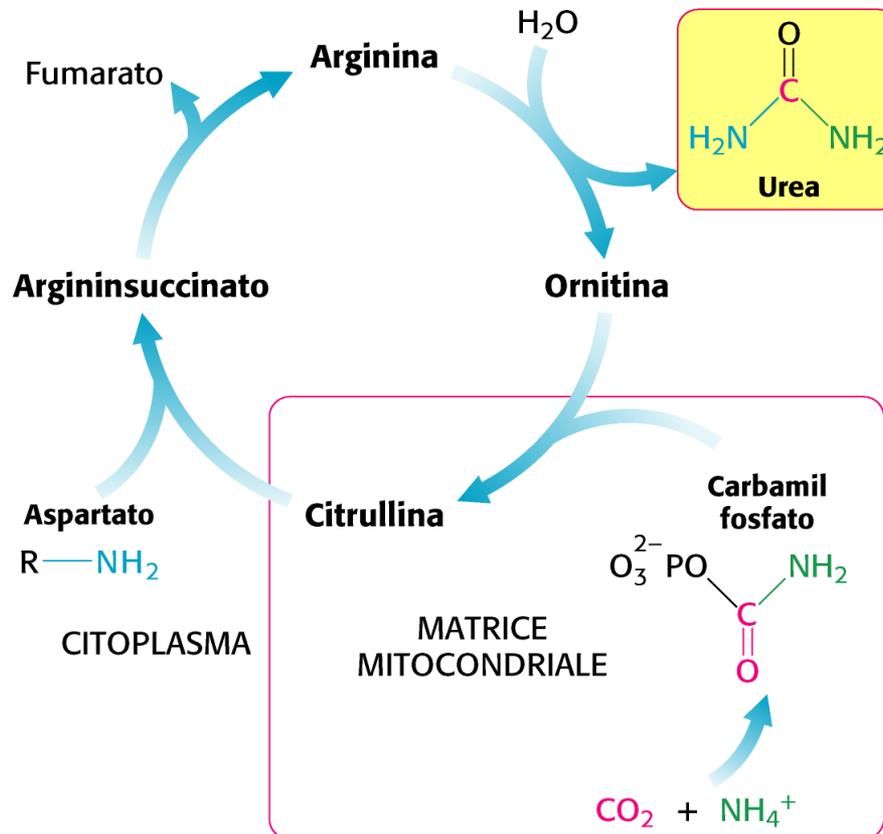
lattato, piruvato e NH_4^+ raggiungono il fegato, dove lattato e piruvato vengono convertiti in glucosio
 NH_4^+ viene convertito in urea ed escreto.

Il carico energetico della gluconeogenesi e dell'escrezione di urea è a carico del fegato, mentre tutto l'ATP generato a livello del muscolo viene utilizzato per la contrazione

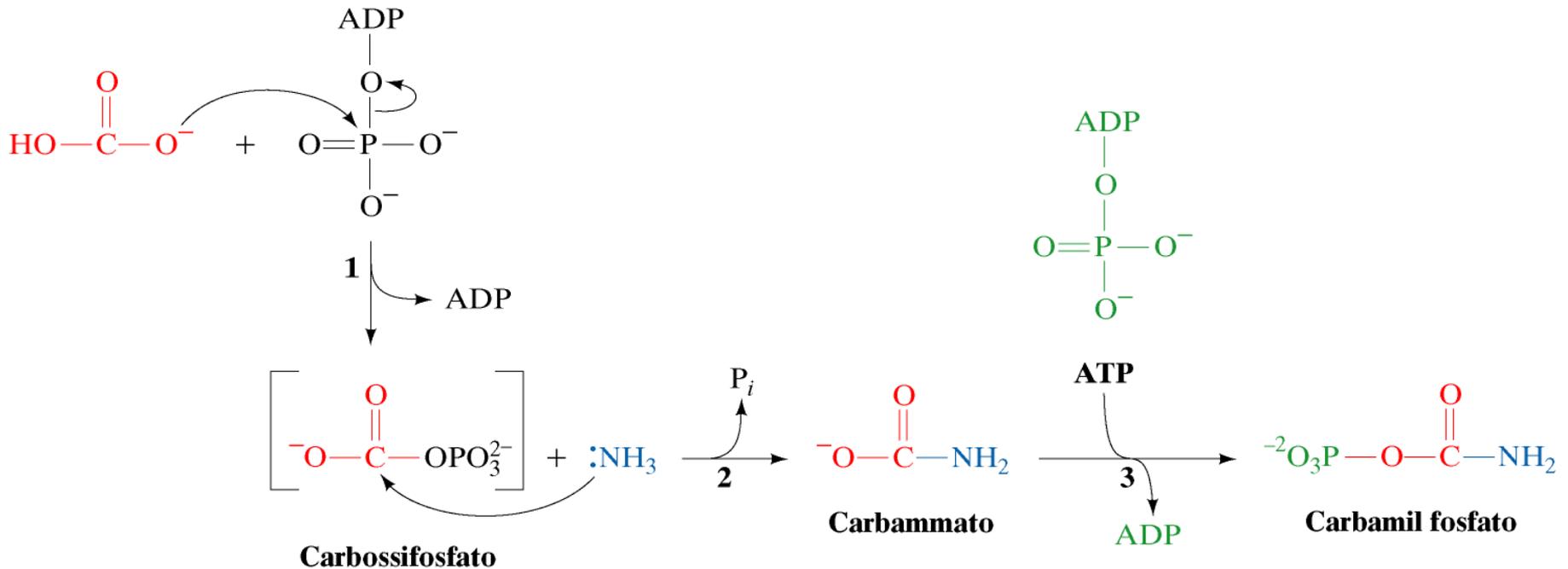
Negli organismi ureotelici NH_4^+ accumulato nei mitocondri degli epatociti viene convertito in urea mediante il **CICLO dell'UREA**

Scoperto nel 1932 da Krebs

La produzione di urea ha luogo quasi esclusivamente nel fegato



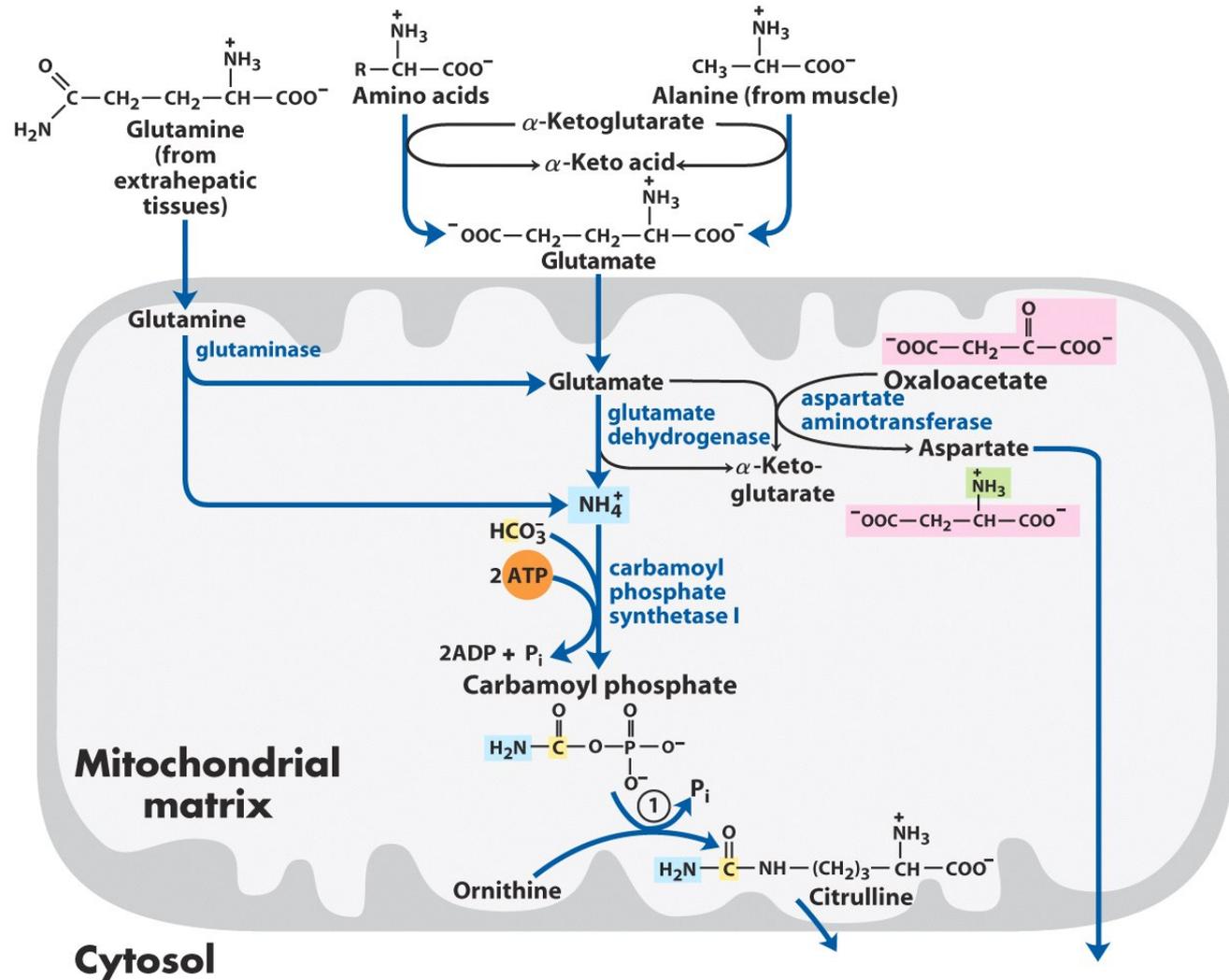
Il ciclo dell'urea ha inizio nei mitocondri degli epatociti con la formazione di **CARBAMIL FOSFATO**

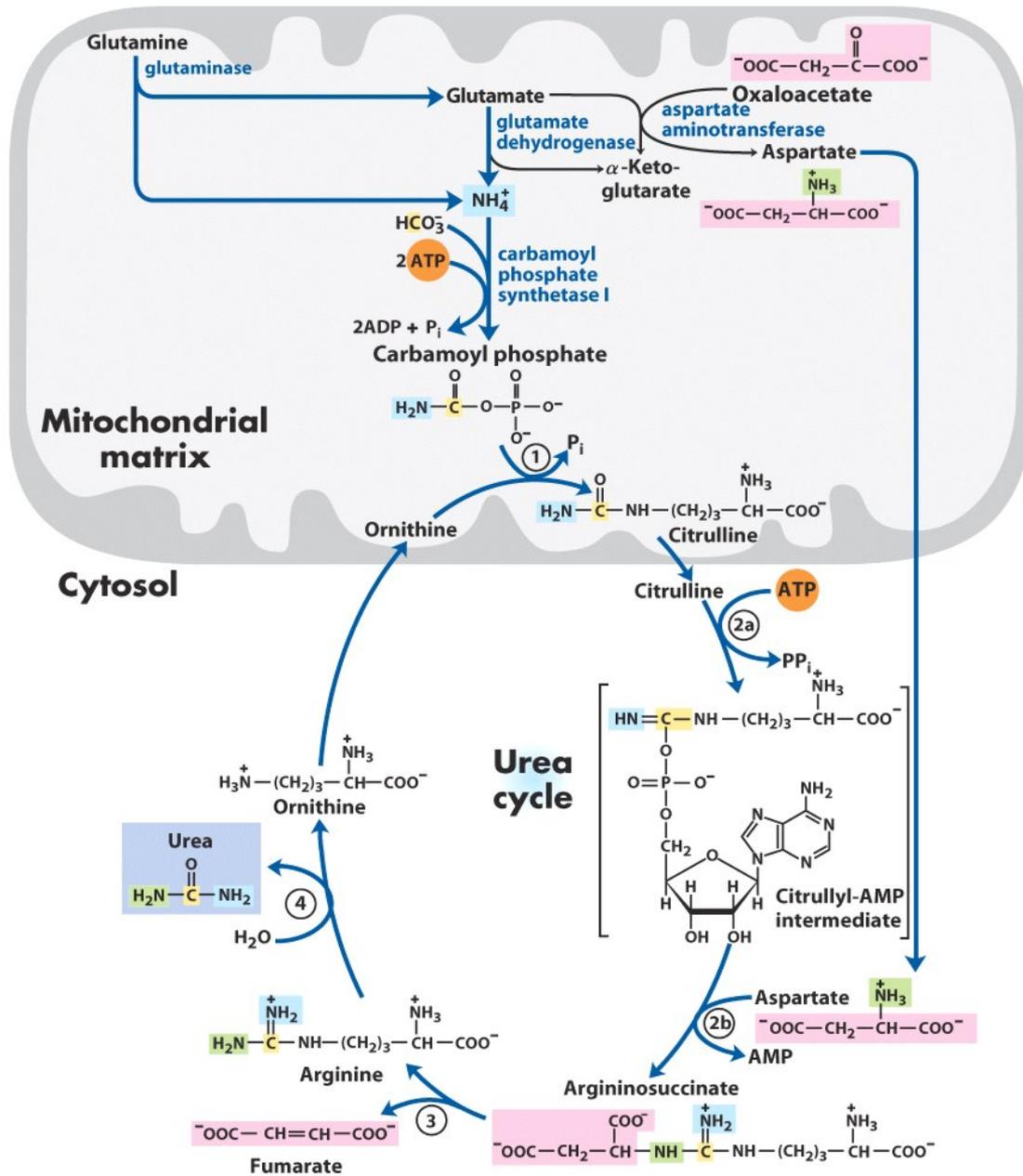


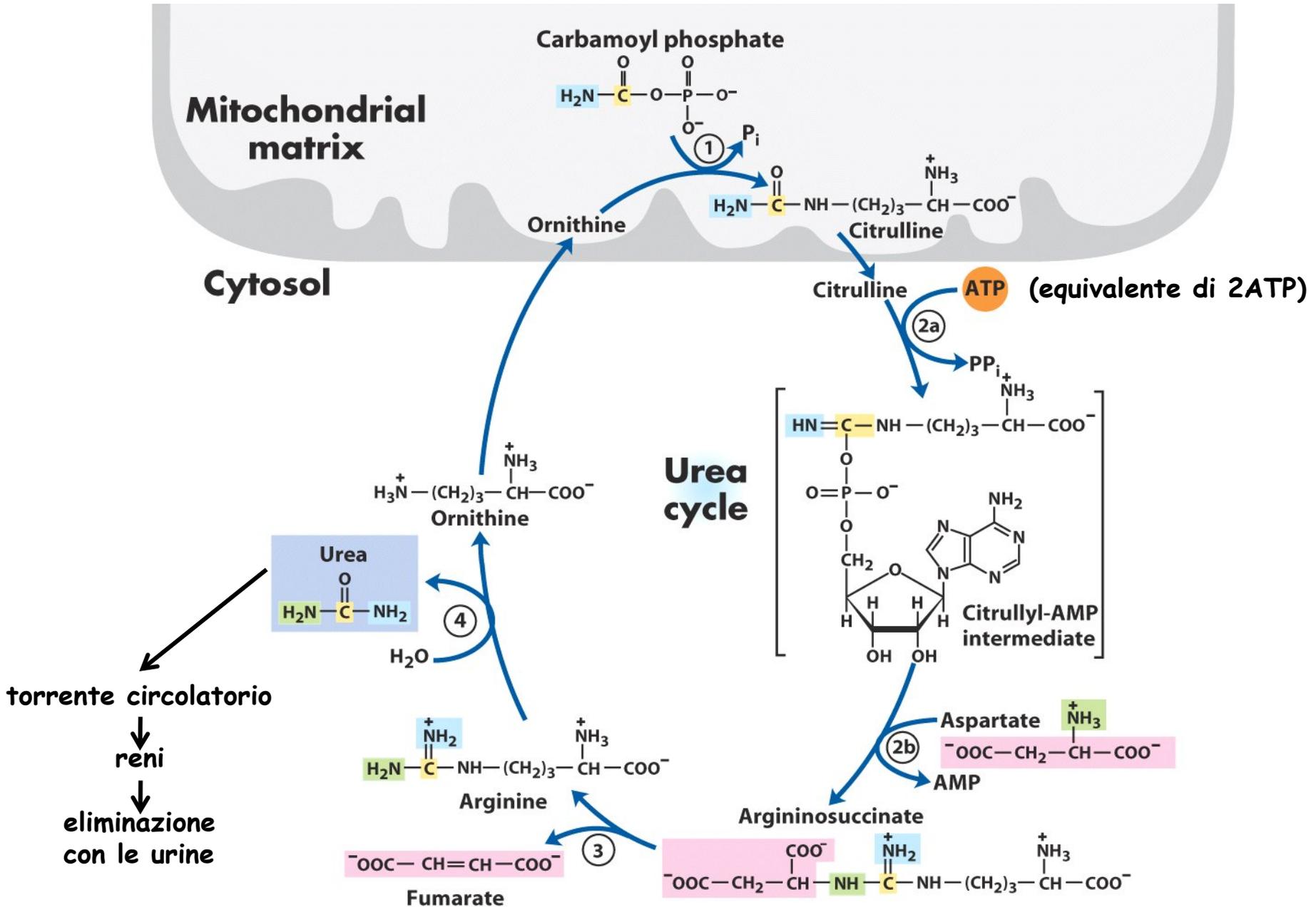
La reazione è catalizzata dall'enzima **carbamil fosfato sintetasi I** (forma mitocondriale diversa dalla citosolica II che serve per la sintesi delle pirimidine)

Per formare una molecola di carbamil fosfato vengono utilizzati i gruppi fosforici terminali di due molecole di ATP (**due tappe di attivazione**)

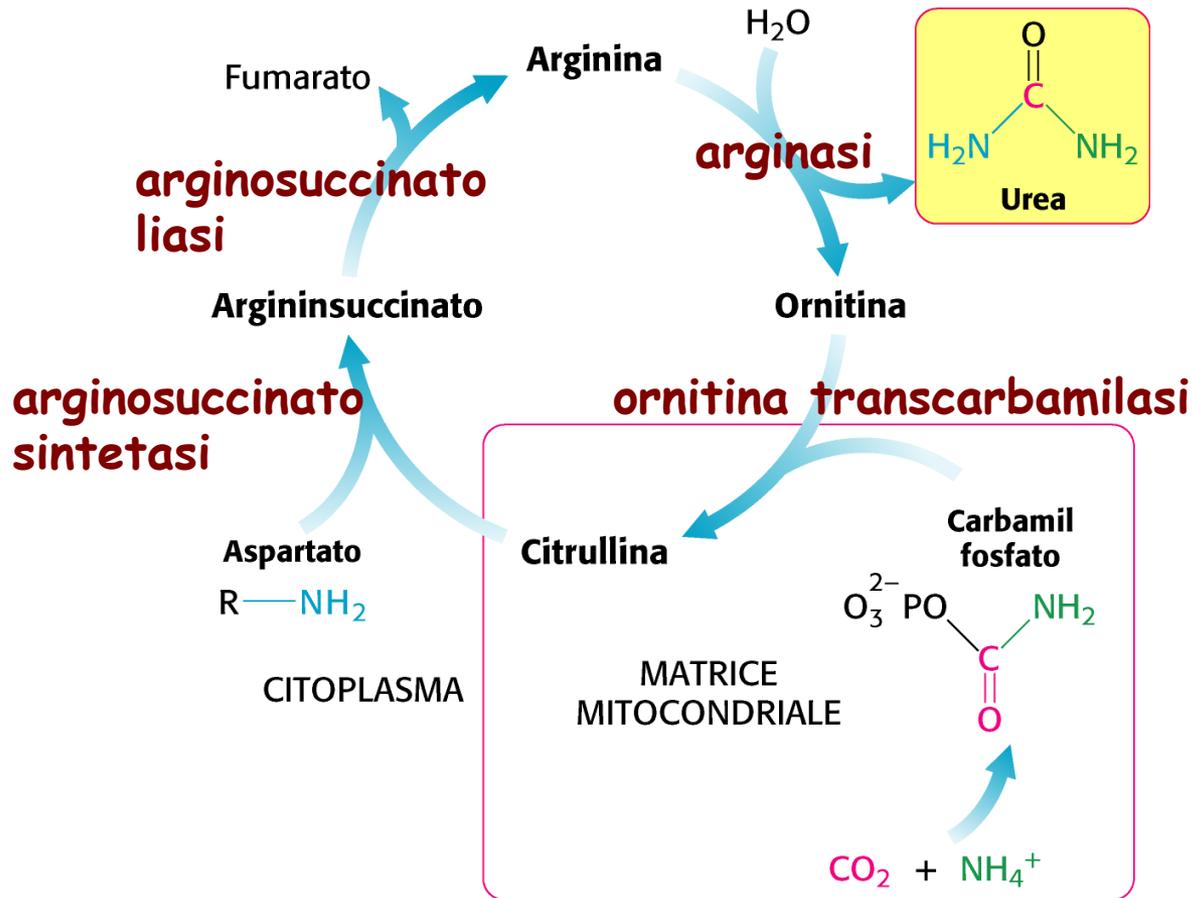
Reazioni che riforniscono gruppi amminici al ciclo dell'urea







Gli enzimi del ciclo dell'urea

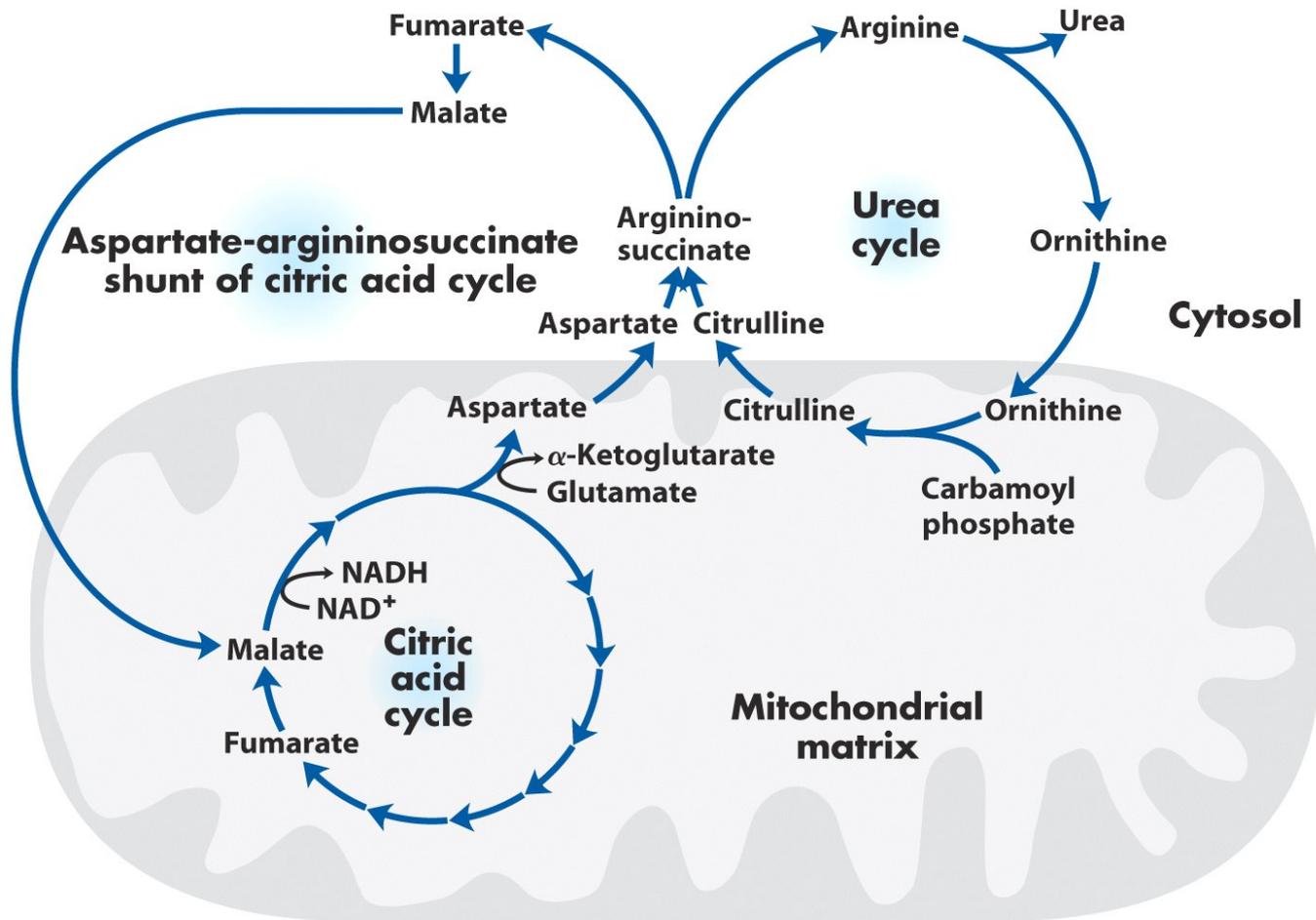


La formazione di urea comporta il consumo di 4 molecole di ATP: il ciclo dell'urea è dispendioso

Per eliminare NH_4^+ sotto forma di urea, gli animali ureotelici consumano circa il 15% dell'energia che possono ricavare dagli stessi amminoacidi che catabolizzano

Processo necessario a causa della tossicità di NH_4^+

Collegamenti tra ciclo dell'urea e ciclo dell'acido citrico (Biciclo di Krebs)



Regolazione del ciclo dell' urea

Il flusso di atomi di azoto attraverso il ciclo dell' urea varia con la composizione della dieta

Dieta ricca di proteine:

- lo scheletro degli AA viene utilizzato come fonte di energia
- produzione di una grande quantità di urea proveniente dai gruppi $-NH_2$ che devono essere eliminati

Digiuno prolungato:

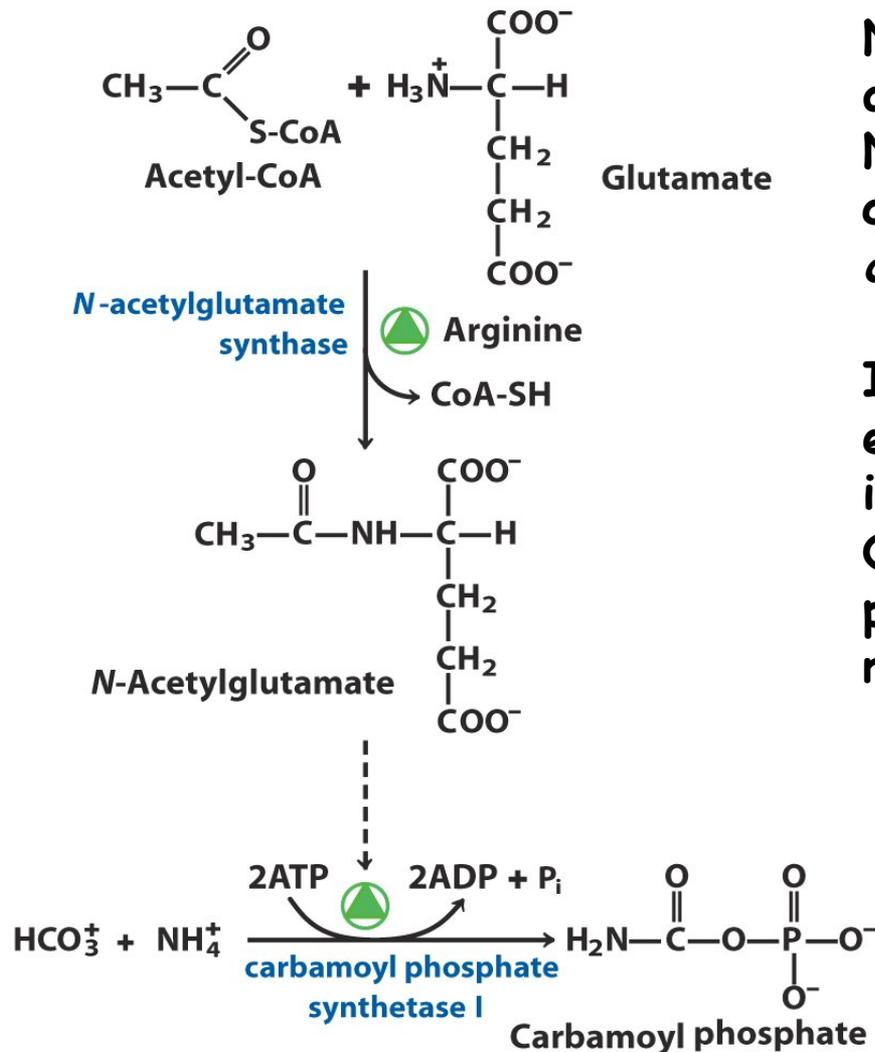
- la demolizione delle proteine muscolari diventa l' unico rifornimento di sostanze nutrienti
- aumento della produzione di urea

In queste condizioni nel fegato gli enzimi del ciclo dell' urea e la carbamil fosfato sintetasi I sono sintetizzati ad una velocità più elevata

REGOLAZIONI A LUNGO TERMINE

REGOLAZIONE A BREVE TERMINE:

Attivazione allosterica del primo enzima della via metabolica, la carbamil fosfato sintetasi I, da parte di **N-ACETILGLUTAMMATO**



N-acetilglutammato si forma da acetil-CoA e glutammato
Nelle piante e nei microorganismi questa è la prima tappa della sintesi *de novo* dell' arginina

I mammiferi sono privi degli altri enzimi che convertono il glutammato in arginina.

Quindi N-acetilglutammato ha probabilmente un ruolo di pura regolazione

Vie di degradazione degli amminoacidi

I venti AA contenuti nelle proteine naturali hanno scheletri carboniosi diversi

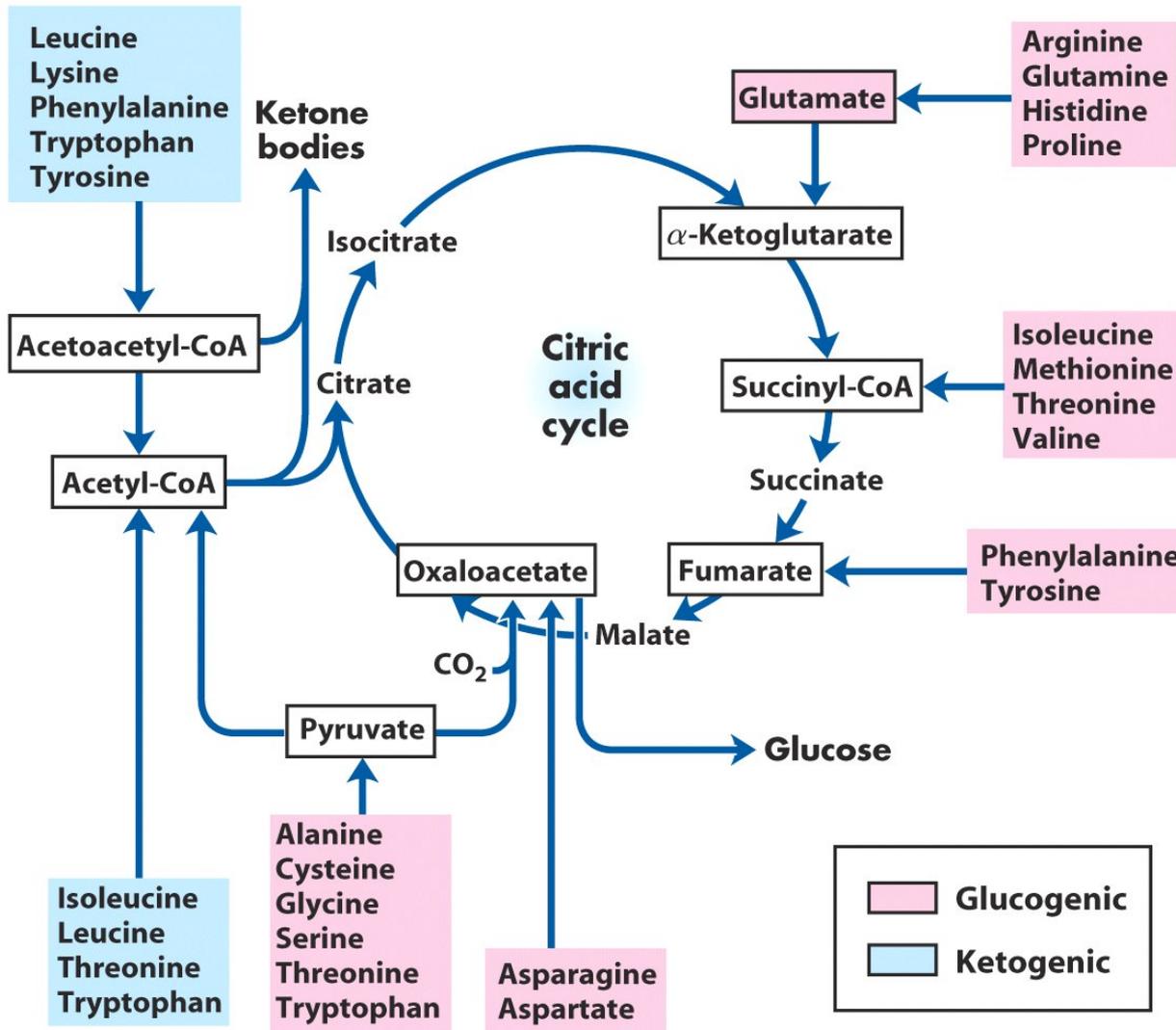
Vi sono venti vie cataboliche per la degradazione degli AA, che, prese nel loro insieme, sono in grado di produrre circa il 10-15% dell'energia totale del corpo (nell'uomo)

L'attività della via catabolica può variare notevolmente da un AA all'altro in base al bilancio tra le richieste dei processi biosintetici e la disponibilità di quel dato AA

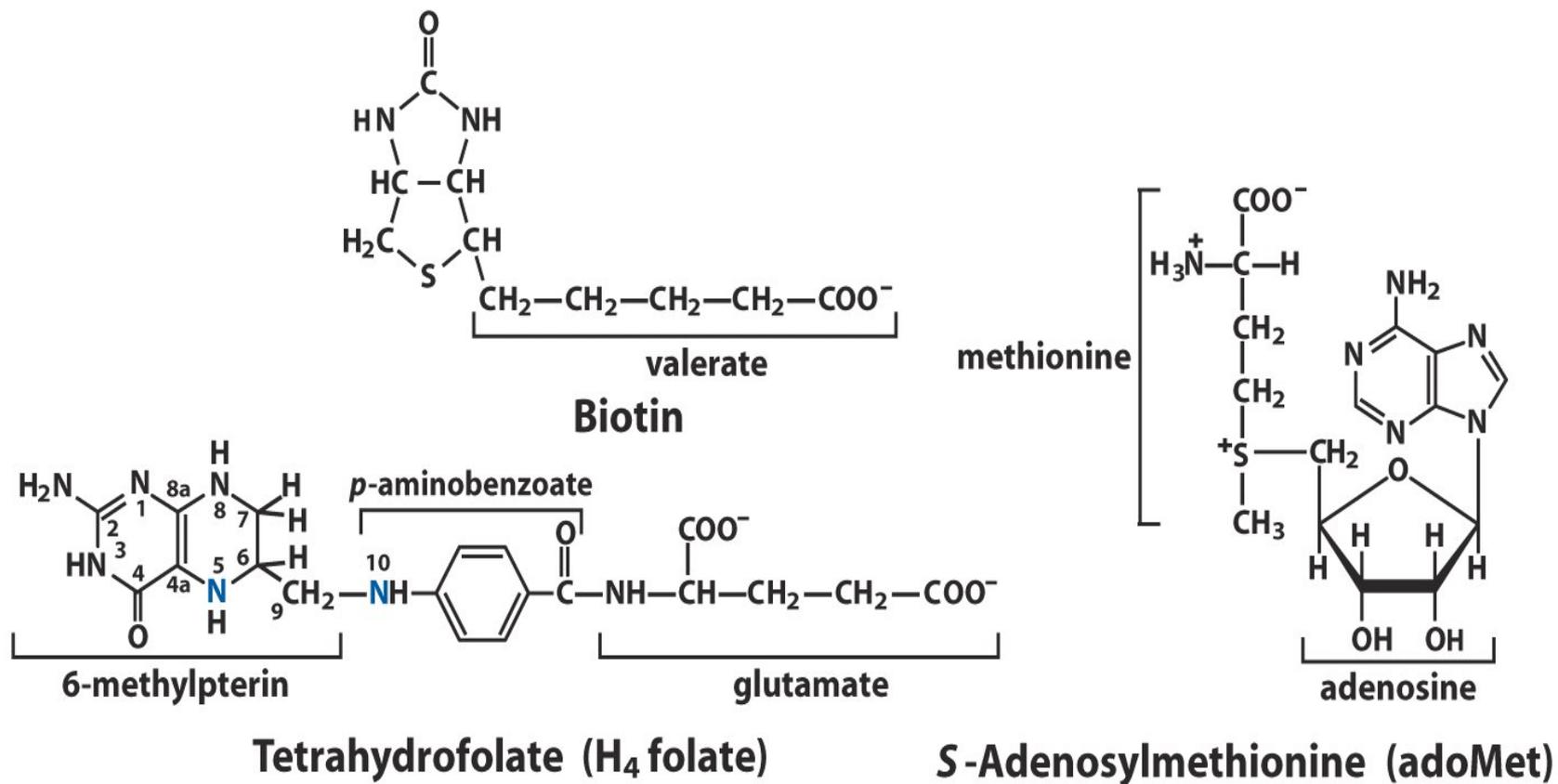
I venti processi catabolici convergono verso la formazione di cinque prodotti, tutti in grado di entrare nel ciclo dell'acido citrico

Gli atomi di C di questi composti possono essere utilizzati
per la gluconeogenesi
per la chetogenesi
ossidati completamente a CO_2 e H_2O

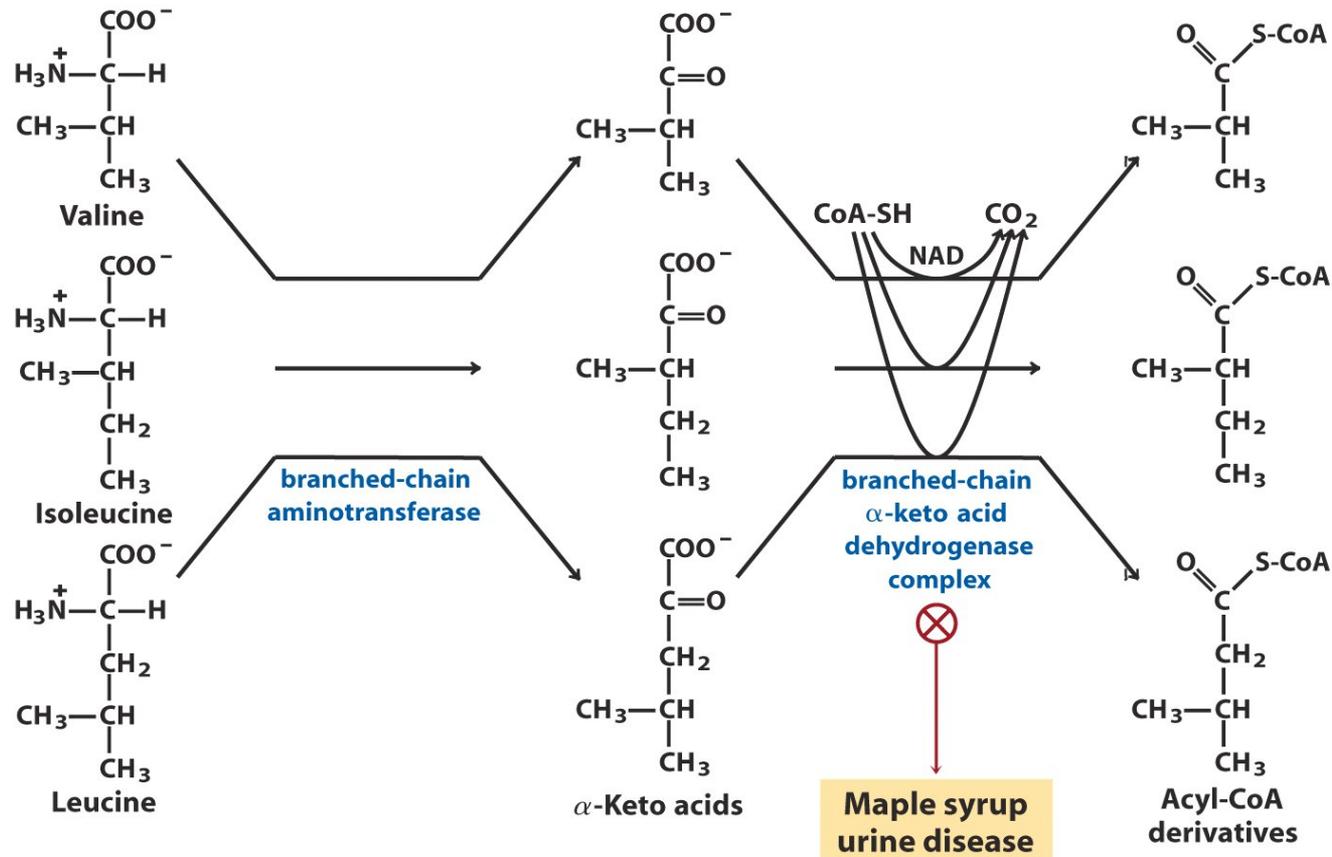
Alcuni AA sono **CHETOGENICI**, altri sono **GLUCOGENICI**



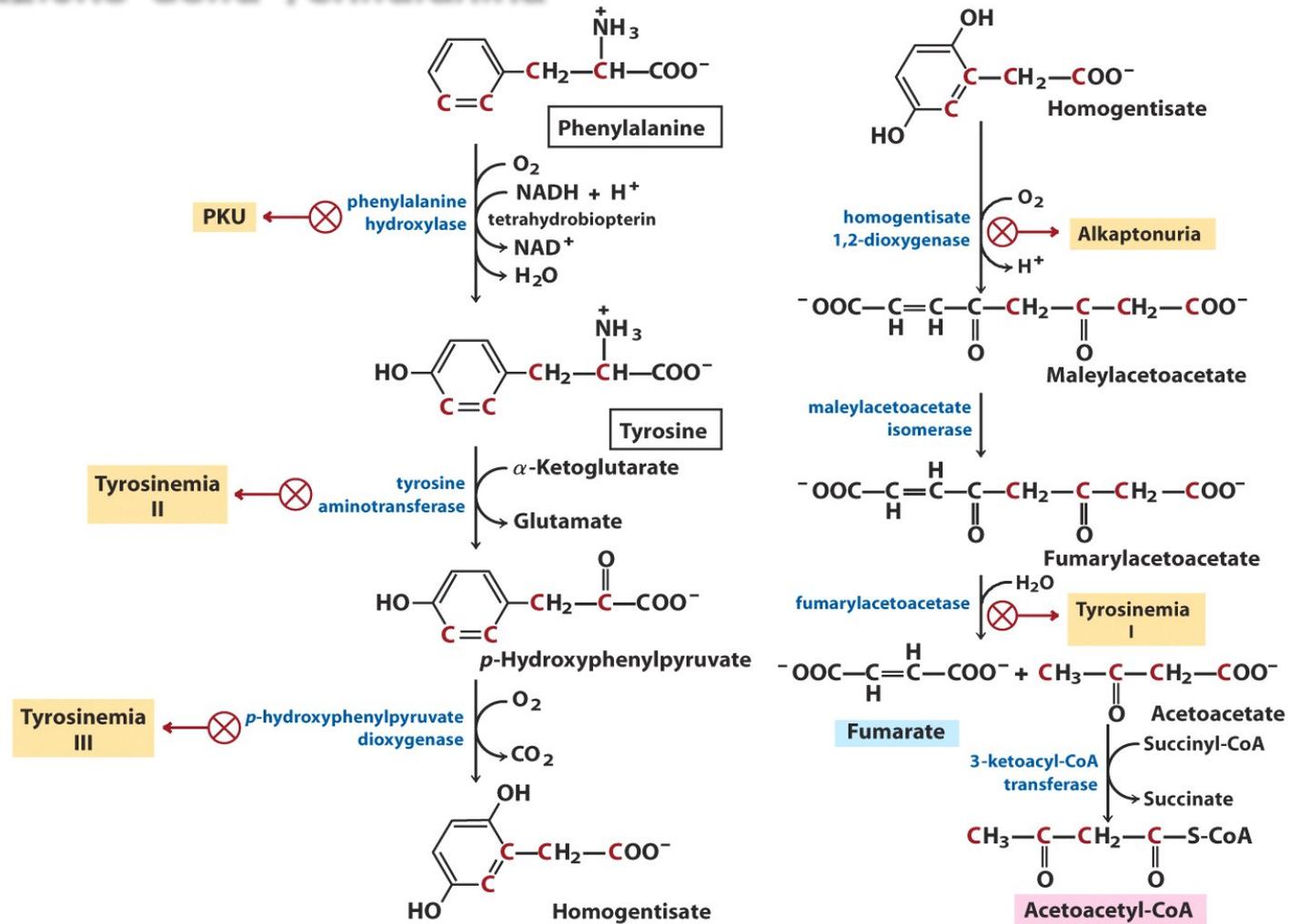
Oltre alle reazioni di transaminazione un secondo tipo di reazioni comuni nel catabolismo degli AA sono le reazioni di **trasferimento di unità monocarbossiose**, mediate da...



Mentre la maggior parte del catabolismo degli AA avviene nel fegato, i tre AA con catena ramificata sono usati come fonte energetica principalmente in muscolo, rene, tessuti adiposo e nervoso, che contengono una amminotransferasi in grado di agire su tutti e tre gli AA e che non è presente nel fegato



Via di degradazione della fenilalanina

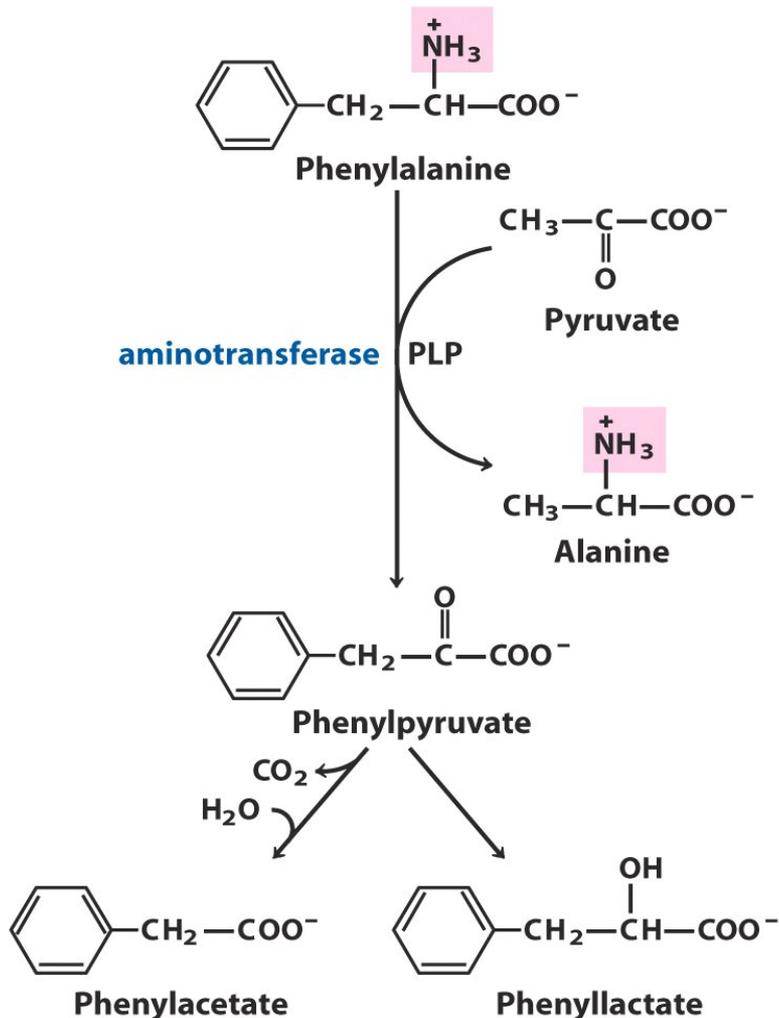


Difetti genetici che riguardano enzimi di questa via provocano gravi malattie ereditarie

Fenilchetonuria (PKU)

La più importante tra le malattie dovute al deficit di un enzima implicato nel metabolismo degli AA

Difetto genetico a carico della fenilalanina idrossilasi



Il fegato degli individui affetti da PKU produce una quantità minore di enzima attivo, che determina un aumento della concentrazione di fenilalanina

Viene attivata una via secondaria generalmente poco usata

Il fenilpiruvato si accumula in tessuti, sangue e urina.

Il fenilacetato e il fenillattato possono essere presenti nell'urina

Esiste una grande variabilità dei sintomi associati a questa malattia: spesso si accompagna a gravi sintomi neurologici ed a valori di QI molto bassi, generalmente attribuiti agli effetti tossici della fenilalanina che probabilmente interferisce con il trasporto ed il metabolismo cerebrale di alcuni AA aromatici

Test standard per la diagnosi: dosaggio della fenilalanina nel sangue: una concentrazione superiore a 20mg/100ml è considerata un segno positivo della malattia

La constatazione che la gravità del ritardo mentale associato alla PKU è tanto minore quanto più precoce è il trattamento giustifica il dosaggio routinario della fenilalanina in tutti i neonati

Trattamento: dieta a base di alimenti artificiali a basso contenuto di fenilalanina per 4-5 anni e dieta successiva a basso contenuto proteico per molti anni o per tutta la vita