

METABOLISMO BIOMOLECOLE

METABOLISMO DEI LIPIDI



AVVERTENZA SULL'USO DEL MATERIALE DIDATTICO FORNITO AGLI STUDENTI

L'uso del materiale didattico fornito agli studenti deve essere considerato strettamente personale e la sua distribuzione deve essere in ogni caso autorizzata dal docente

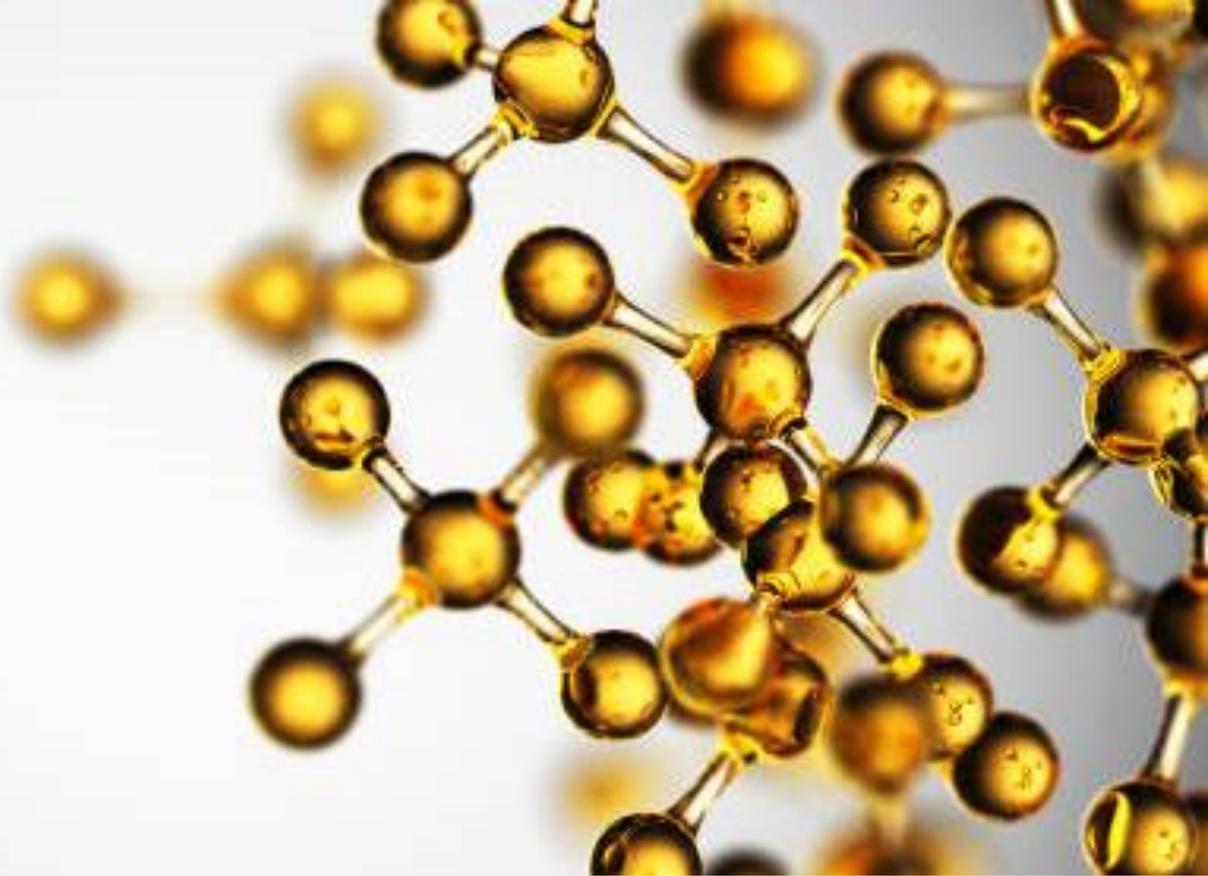
La digestione e l'assorbimento dei lipidi (in particolare degli acidi grassi) della dieta riveste una notevole importanza perché:

- esistono acidi grassi essenziali che non possono essere sintetizzati dall'uomo
- l'assorbimento dei lipidi include anche le vitamine liposolubili che diventano deficitarie quando è compromesso l'assorbimento lipidico
- i lipidi sono una fonte notevole di energia per l'organismo

Fonte di acidi grassi

- Le cellule possono ottenere gli acidi grassi da **tre** fonti:
 1. grassi della dieta
 2. lipidi depositati nelle cellule sottoforma di gocce insolubili
 3. lipidi sintetizzati in un organo ed esportati in un altro.

- La **maggior** parte degli acidi grassi utilizzati dall'uomo proviene dalla **dieta**.
- Tuttavia gli esseri umani possono **sintetizzare** gli acidi grassi a partire dall'acetil-CoA.
- **L'acido palmitico** (16 atomi di carbonio) è il **principale** prodotto sintetizzato → può essere allungato e desaturato per formare diversi acidi grassi insaturi (non gli acidi grassi essenziali, che devono essere assunti necessariamente con la dieta).
- La **sintesi** dell'acido palmitico si verifica nel **citosol**, mentre **l'ossidazione** avviene nei **mitocondri**.
- Le due vie utilizzano enzimi diversi, consentendo una regolazione separata di questi due processi opposti



Metabolismo lipidico

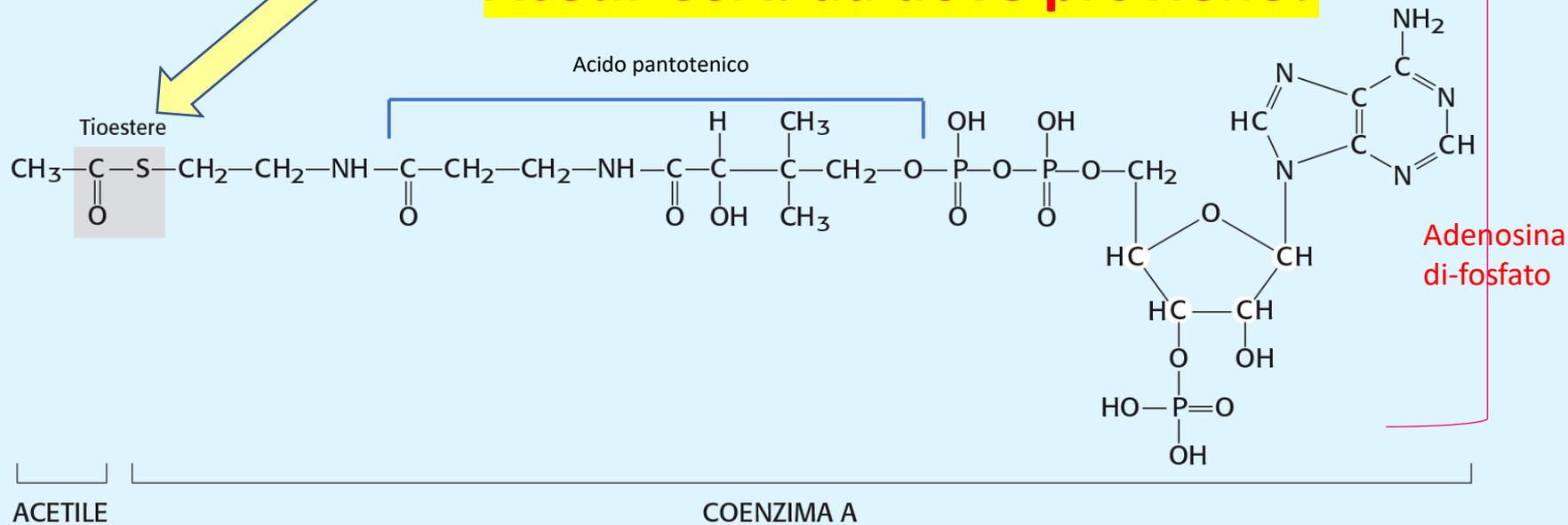
BIOSINTESI ACIDI GRASSI-LIPOGENESI

- E' una via altamente dispendiosa dal punto di vista energetico.
- Si verifica soprattutto:
 1. **fegato**
 2. **tessuto adiposo**
 3. **ghiandola mammaria (prima ed dopo alcuni mesi dopo il parto)**

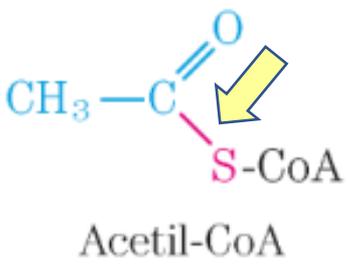
- Avviene nel citosol
- Richiede **ATP e NADPH**
- **Consiste in una sequenza ciclica di 4 reazioni**

- Ogni ciclo porta all'allungamento della catena idrocarburica di un frammento **bi-carbonioso** fornito da 1 molecola di acetil coenzima A (acetil-CoA) **che presenta un legame ad alta energia**

Acetil-CoA: da dove proviene?



• **Acetil-CoA:** molecola di acido acetico legata al Coenzima A (CoA) mediante un legame ad alta energia: attivazione di un gruppo acetilico



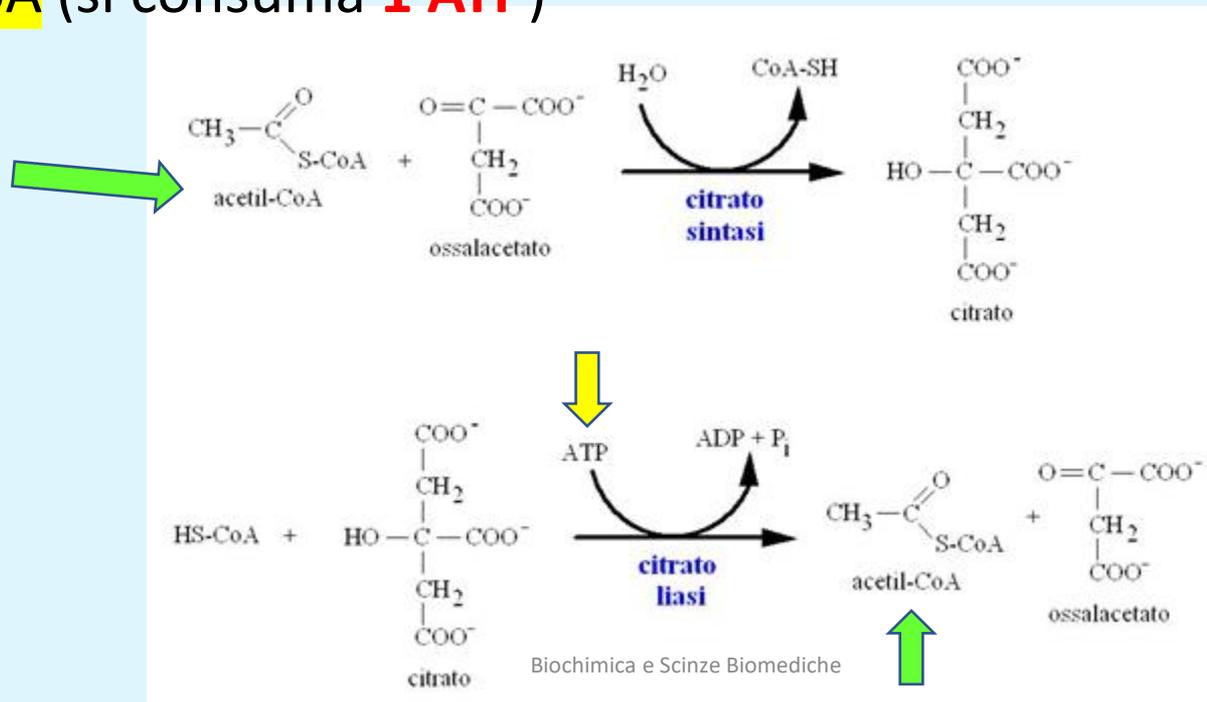
- L' **Acetil-CoA** utilizzato per la biosintesi degli acidi grassi in genere **non deriva** dal loro catabolismo.
- L'acetyl CoA utilizzato per la biosintesi degli acidi grassi proviene principalmente dal **piruvato** prodotto nel **catabolismo dei CARBOIDRATI** (e in minor misura degli amminoacidi).
- Proviene principalmente dalla **decarbossilazione ossidativa** mitocondriale del **PIRUVATO** (destino diverso dal ciclo di Krebs), pertanto:
- **i grassi non possono essere trasformati in carboidrati, ma i carboidrati possono essere trasformati in acidi grassi.**

Acetil-CoA: da dove proviene?

- La maggior parte dell'acetil CoA cellulare viene sintetizzato nei **mitocondri** (**decarbossilazione ossidativa piruvato!**), la cui membrana interna è impermeabile a questa molecola.
- Si pone pertanto un **problema** → come l'acetil-CoA possa uscire dai mitocondri per essere utilizzato nella biosintesi degli acidi grassi (e del colesterolo) che avviene nel **citosol**.
- L'acetil-CoA non fuoriesce dai mitocondri come tale, ma come un suo derivato → il **citrato**

Acetil-CoA: da dove proviene?

- **Acetil-CoA** reagisce con ossalacetato → si forma **citrato**
- Reazione catalizzata dall'enzima **citrato sintasi** = reazione uguale a quella del ciclo di Krebs!
- Il **citrato** ottenuto, mediante un trasportatore, attraversa la membrana mitocondriale interna, esce dal mitocondrio e **arriva** nel citosol.
- Nel citosol, l'enzima **citrato liasi** **scinde** il citrato in ossalacetato e **acetil-CoA** (si consuma **1 ATP**)



- **Avviene nel citoplasma**

- Via anabolica

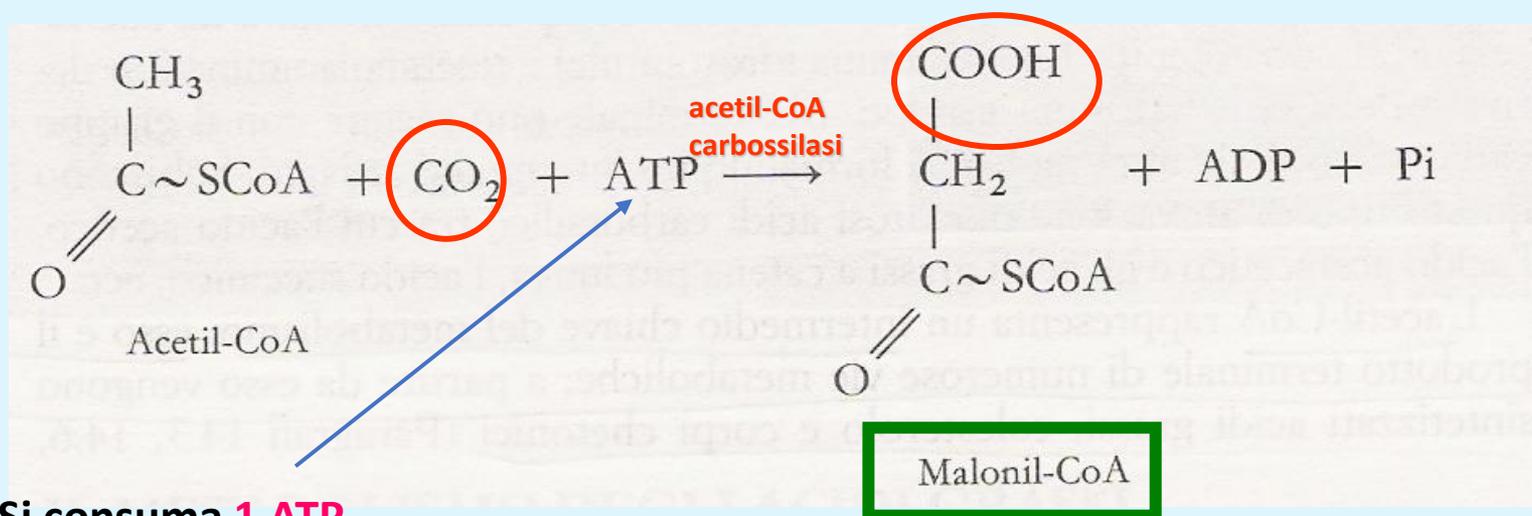
- Richiede la presenza di potere riducente fornito da molecole di **NADPH**

- ❑ La molecola di acido grasso viene costruita a partire da unità di carbonio di **Acetil CoA** → le molecole di Acetil-CoA forniscono gli atomi di carbonio che servono ad allungare la catena dell'acido grasso.

- ❑ La prima molecola per la sintesi è una molecola di Acetil-CoA.

- ❑ Dalla seconda unità in poi, le molecole di Acetil-CoA utilizzate per l'allungamento devono essere **prima carbossilate** a **malonil-CoA**

- La maggior parte dell'acetil CoA non viene utilizzato nella biosintesi degli acidi grassi come tale, ma come **malonil CoA**
- E' un derivato «attivato» dell'acetil CoA prodotto in una reazione di carbossilazione catalizzata **dall'acetil CoA carbossilasi** → il principale enzima regolatore dell'intera via.
- Utilizza come coenzima la **biotina** (vitamina del gruppo B)
- La reazione richiede il **consumo** di **1 ATP** →



- Si consuma **1 ATP**

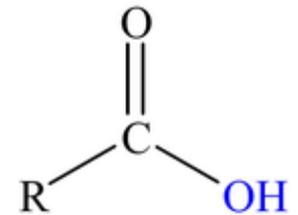
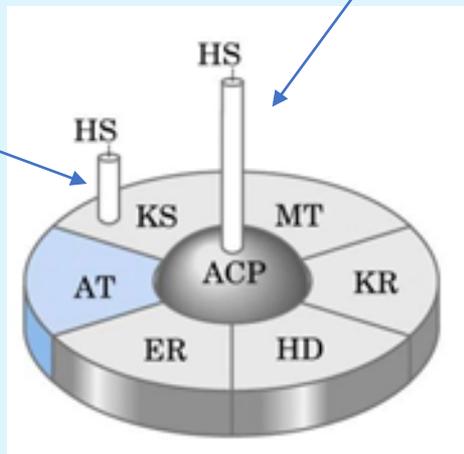
☐ Questa è il **principale** sito di controllo della biosintesi acidi grassi: **reazione starter della biosintesi**

Il **malonil-CoA** ottenuto può essere usato per l'allungamento

Catalizzata da **7 proteine** strettamente associate tanto da formare un complesso **multi-enzimatico** chiamato **ACIDO GRASSO SINTASI**

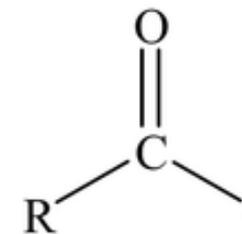
proteina trasportatrice di acili
ACP- Acyl Carrier Protein

proteina condensante



Acido carbossilico

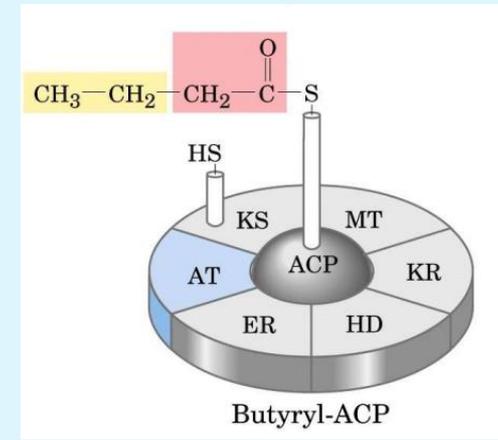
Gruppo acilico
(un acido carbossilico privato del suo gruppo -OH)



- Negli animali la biosintesi degli acidi grassi è catalizzata da **7 proteine** strettamente associate in una singola unità → un complesso multienzimatico noto come **acido grasso sintasi**
- Si verifica la **ripetizione ciclica di una serie** di reazioni che costruiscono la molecola dell'acido grasso a partire da **unità elementari di malonil CoA** che a ogni ciclo si aggiungono al prodotto del ciclo precedente, determinandone la crescita in lunghezza di un segmento pari a una unità bicarboniosa.
- ✓ **L'acetile iniziale** e il prodotto FINALE di ogni ciclo di reazioni si lega al gruppo **-SH della proteina condensante** (una delle subunità dell'**acido grasso sintasi**)
- ✓ Invece, ogni **gruppo malonile che si deve aggiungere** e i vari intermedi delle **4 reazioni di ogni ciclo sono legati** al gruppo SH della **proteina trasportatrice di acili (ACP)** (un altro componente dell'acido grasso sintasi)
- ✓ *Pertanto in ciascun ciclo di allungamento si realizza lo spostamento della catena di acido grasso in fase di crescita, in **allungamento, avanti** e indietro tra l'ACP e la **proteina condensante***

Le 4 reazioni sono:

1. **CONDENSAZIONE**
2. **RIDUZIONE (Si consuma 1 NADPH)**
3. **DEIDRATAZIONE**
4. **RIDUZIONE (Si consuma 1 NADPH)**



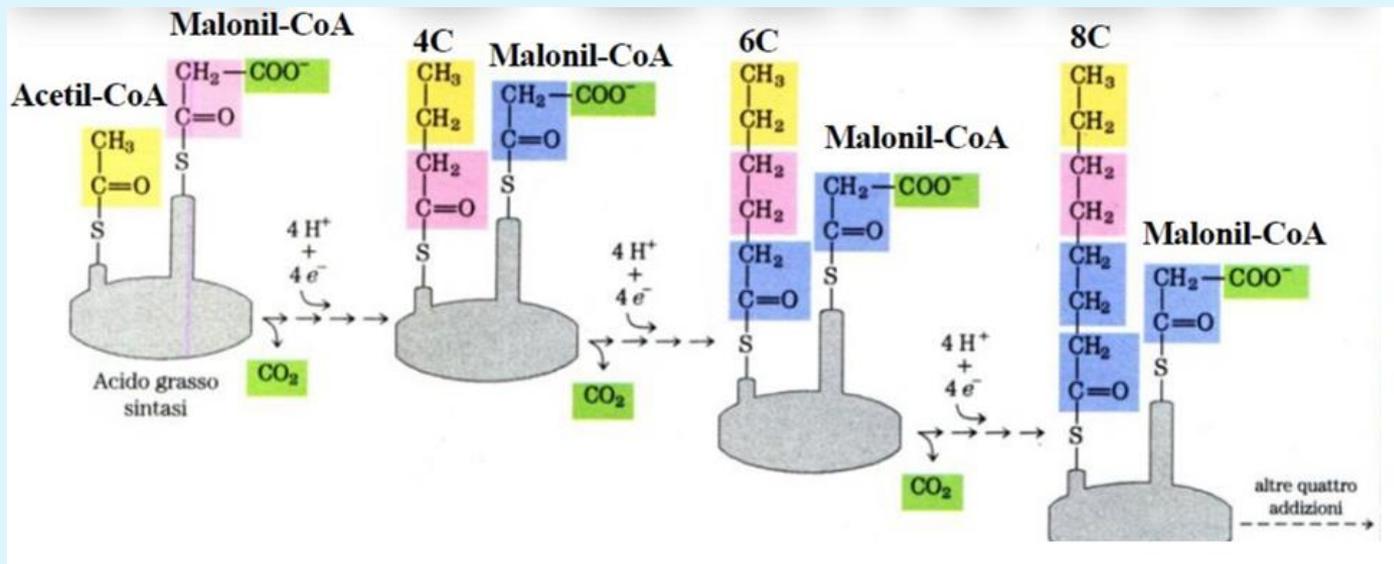
Alla fine delle 4 reazioni del primo ciclo, si ottiene un acido grasso a 4 atomi di carbonio: il **butiril- ACP** che resta legato all'ACP.

A questo punto può iniziare un **secondo ciclo** di reazioni:

1. il gruppo butirile viene **traslocato** sul gruppo -SH della **proteina condensante** mentre l'ACP accoglie il **secondo** malonil-CoA
2. Il nuovo malonil-ACP **condensa** con il butirril- ACP legato alla **proteina condensante**.
3. L'intermedio ottenuto a 6 atomi di carbonio è legato all'**ACP**.
4. Avviene la stessa sequenza di reazioni vista in precedenza e si forma l'acido grasso a **6 atomi di carbonio (sulla proteina ACP)**
5. il gruppo -SH presente sulla proteina condensante diventa libero

Sul prodotto che si forma si ripete la stessa sequenza di reazioni.

Ad ogni ciclo si consumano: 1 ATP e 2 NADPH



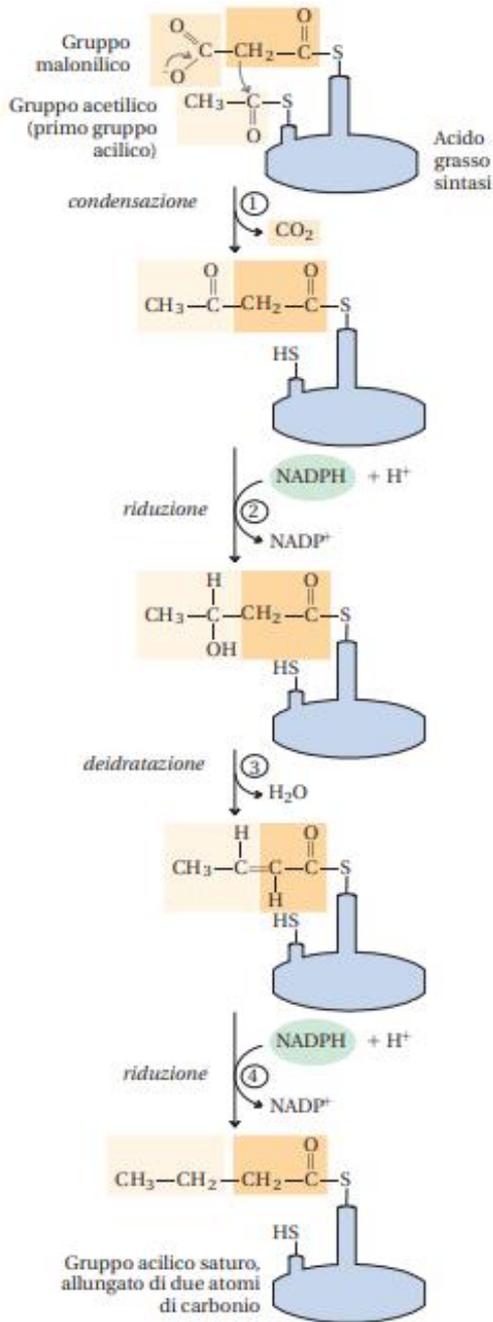
Per la sintesi del **dell'acido palmitico (C₁₆)** occorrono sette cicli di reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi.

Per sintetizzare una molecola di palmitato sono necessari i seguenti precursori:

1 acetil-CoA + 7 malonil-CoA + 14 NADPH

• Alla fine dei cicli necessari, l'acido grasso appena formato si stacca dal complesso per consentire la sintesi di un'altra molecola di acido grasso.

• L'acido **palmitico** può subire reazioni successive da parte di sistemi enzimatici presenti nel reticolo endoplasmatico liscio come ulteriore **allungamento** (aggiunta di altre unità bi-carboniose) oppure **insaturazione** (formazione di doppi legami-acidi grassi insaturi).



Biosintesi acidi grassi

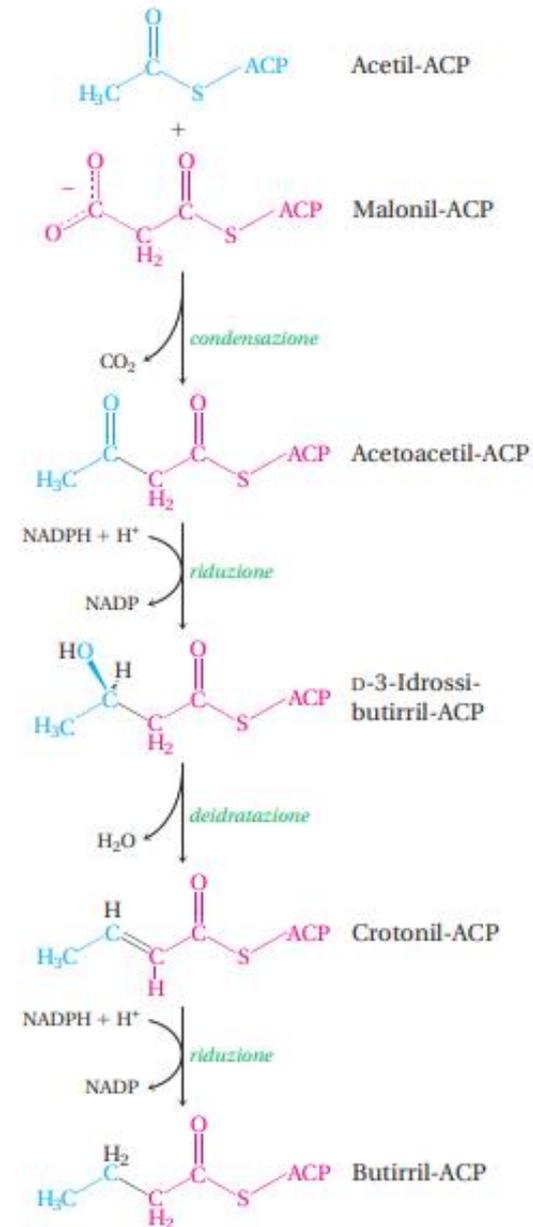


Figura 2 Nella sintesi di un acido grasso, il prodotto di ogni ciclo di reazioni si sposta continuamente tra il gruppo -SH dell'ACP e quello della proteina condensante.

Figura 3 Le reazioni della biosintesi degli acidi grassi.



Metabolismo lipidico

CATABOLISMO ACIDI GRASSI

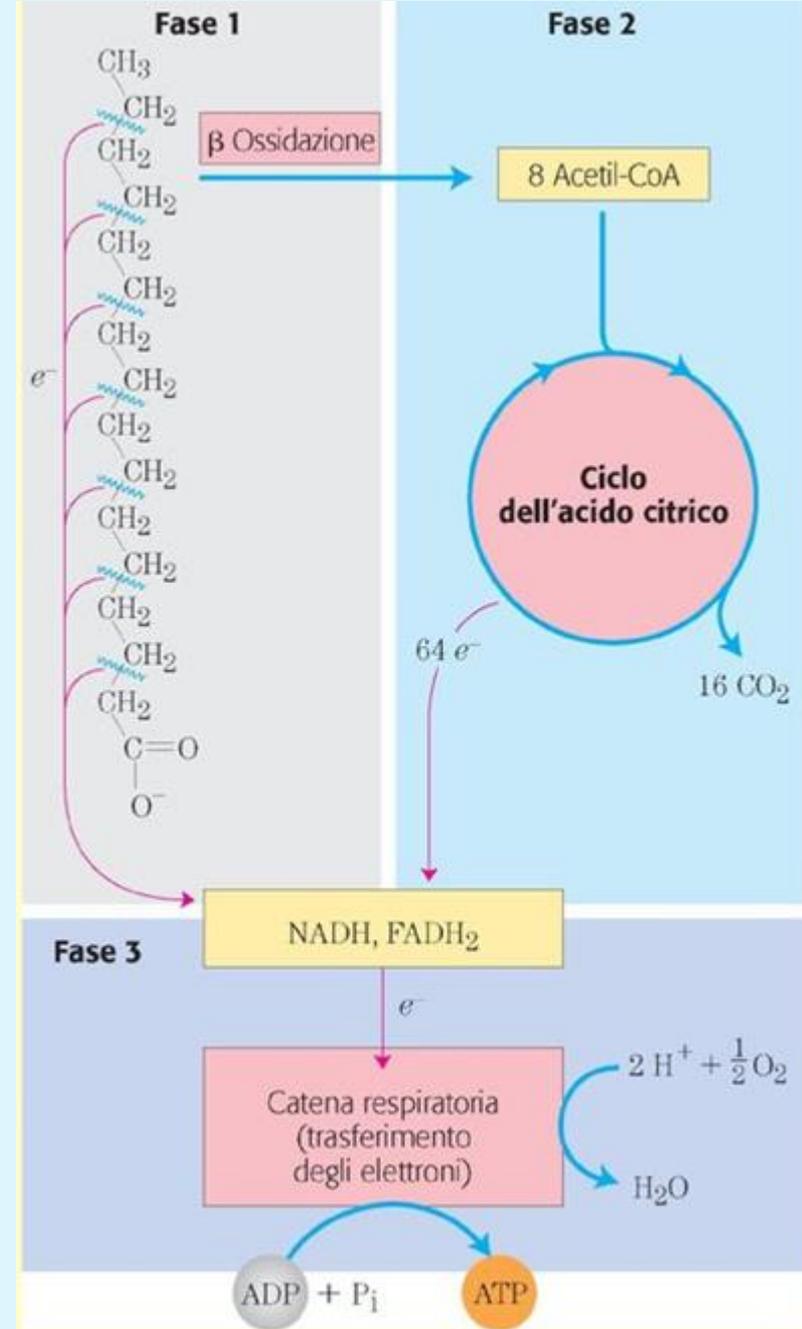
CATABOLISMO ACIDI GRASSI

L'ossidazione degli acidi grassi avviene in tre fasi:

1) **β -ossidazione** in cui gli acidi grassi vanno incontro ad un distacco progressivo di unità bicarboniose nella forma di **acetil-CoA**.

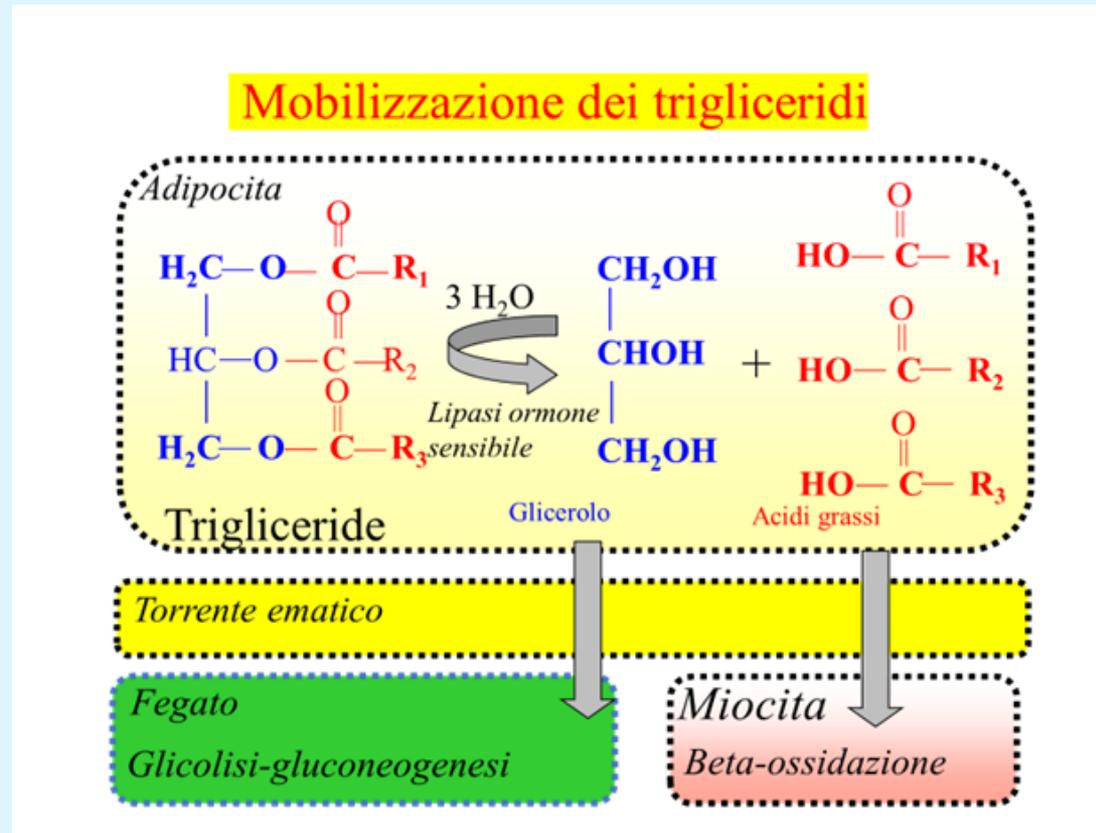
2) L'unità acetilica dell'acetil-CoA viene ossidata a **CO_2 nel ciclo di Krebs**

3) I coenzimi ridotti **NADH e FADH_2** donano i loro elettroni alla catena respiratoria dei mitocondri, attraverso questa via gli elettroni arrivano all'ossigeno con la concomitante fosforilazione di ADP ad ATP. **L'energia rilasciata dall'ossidazione degli acidi grassi viene quindi conservata sotto forma di ATP.**



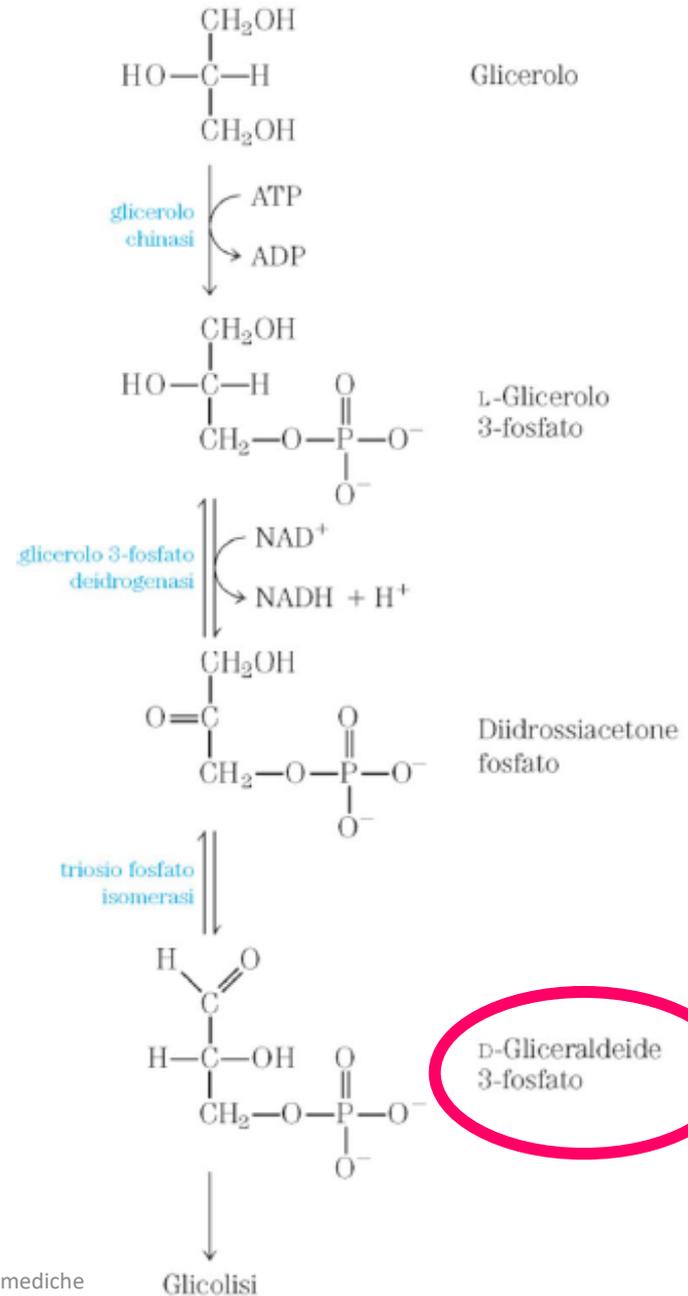
Il catabolismo e quindi l'utilizzo degli acidi grassi come fonte di energia (ATP) avviene seguendo questa sequenza:

- 1) **mobilizzazione** dei lipidi dal tessuto adiposo ai tessuti periferici: idrolisi dei trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi ad opera delle lipasi
- 2) **attivazione e trasporto** nei mitocondri
- 3) **degradazione** (ossidazione) mediante la β -ossidazione



Via d'ingresso nella **glicolisi** del **glicerolo** prodotto dalla demolizione dei trigliceridi.

Anche ingresso nella **glugoneogenesi**

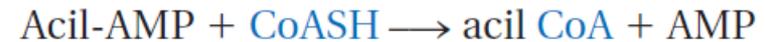
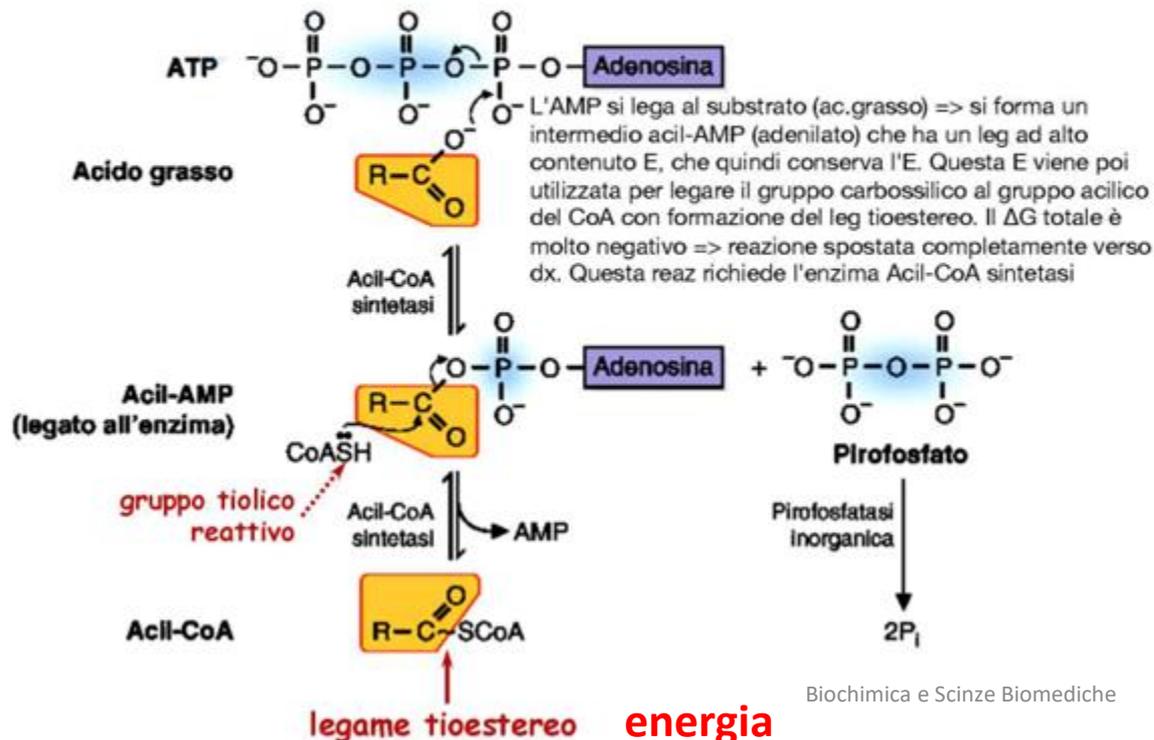
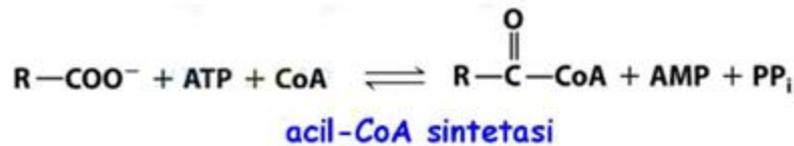


Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri

1. Attivazione dell'acido grasso. Tappa di innesco: formazione di Acil-CoA (acido grasso attivato). Consumo di due gruppi fosfato (rottura di due legami) ad alta energia

La membrana mitocondriale non è permeabile agli acidi grassi.

Gli acidi grassi devono essere prima attivati, devono legarsi ad una molecola di CoA. Ciò avviene mediante due reazioni che portano alla formazione di acil-CoA (acido grasso attivato). Si consuma l'energia di 2 legami ad alta energia! (il pirofosfato PPi si scinde in 2Pi)



Sono necessarie **2 reazioni** per **l'attivazione** degli acidi grassi per creare il legame con il CoA: si forma l'**acil-CoA**.

Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri

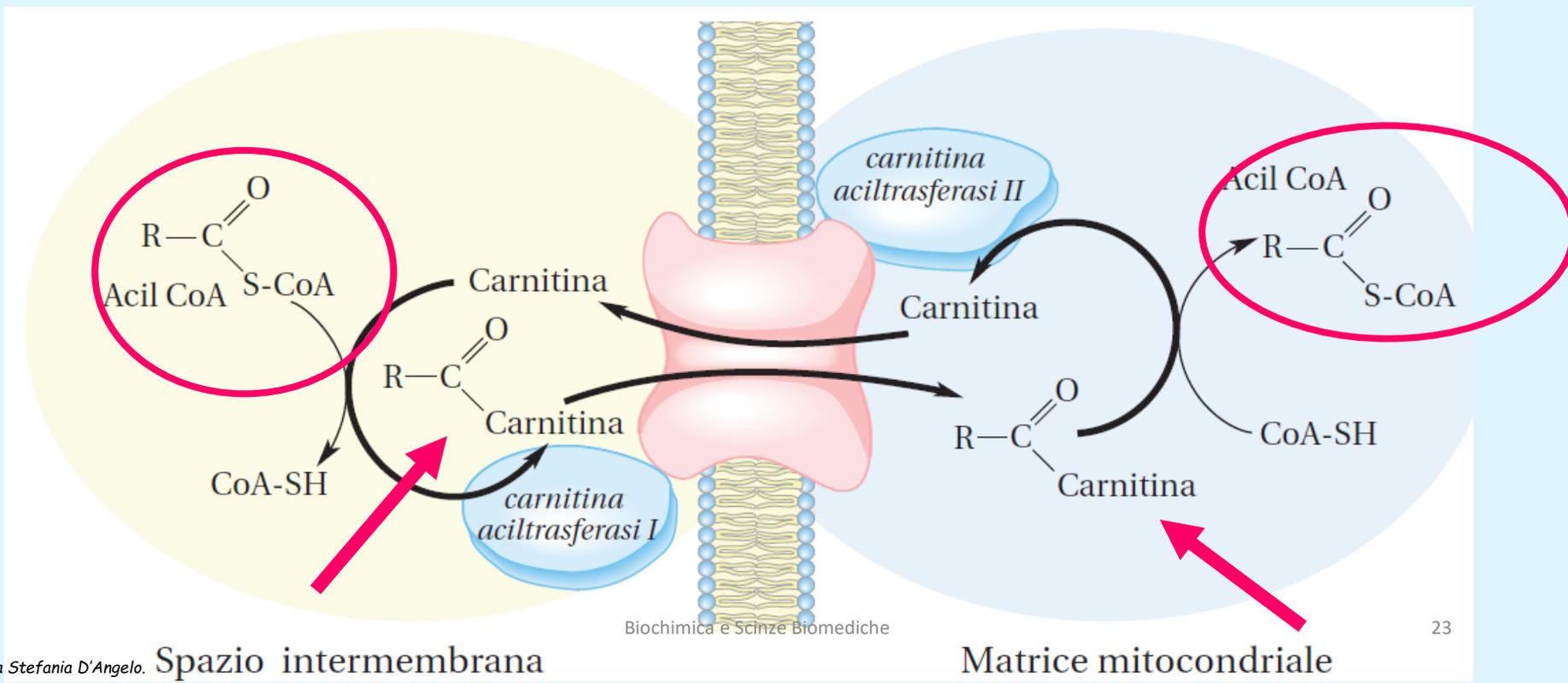
2. Tappa di trasferimento. Spostamento dell'Acil-CoA dal citosol alla matrice mitocondriale

Come tutte le molecole contenenti nucleotidi adenilici, il **CoA** e i suoi derivati, come **l'acil CoA**, **non possono attraversare** la membrana mitocondriale **interna**.

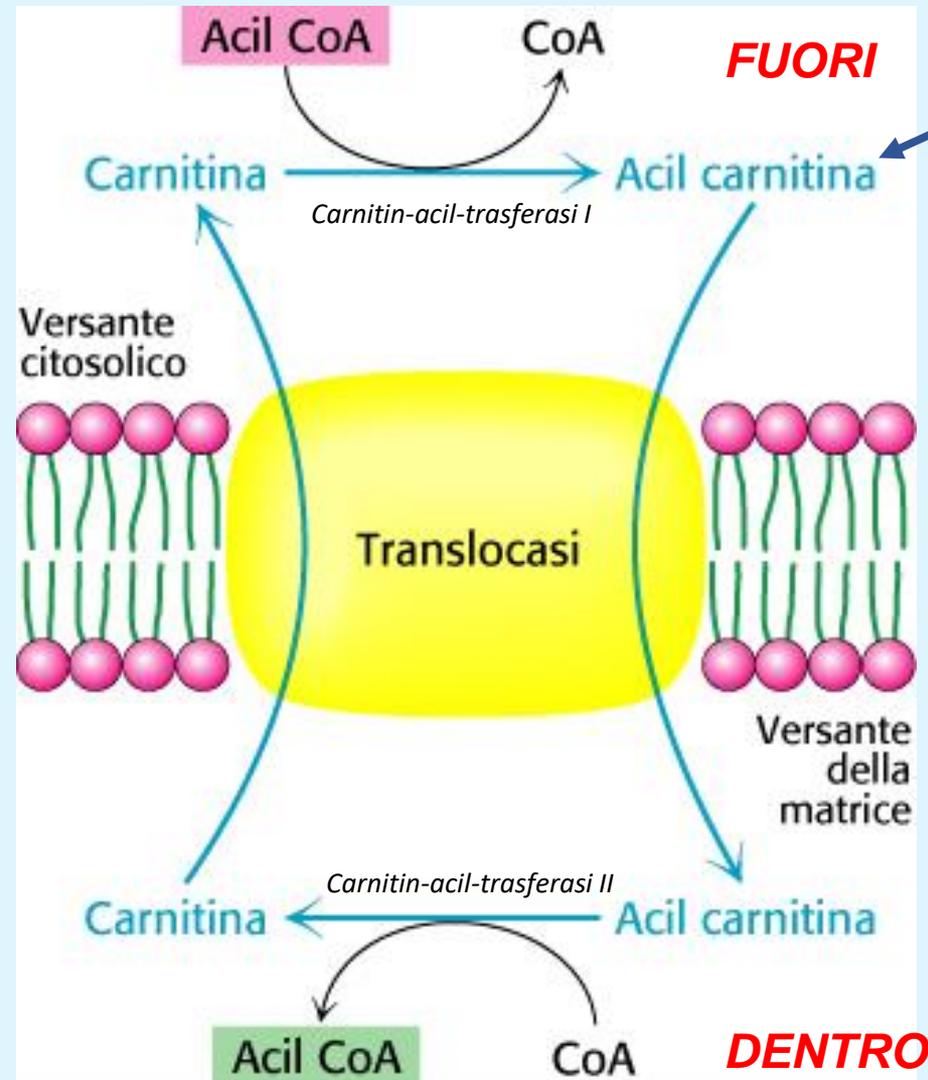
L'acido grasso viene perciò trasferito dal CoA su una **molecola trasportatrice**, la **carnitina**, in una reazione reversibile catalizzata dall'enzima **carnitina aciltrasferasi I**.

L'**acilcarnitina** così formata passa attraverso la membrana mitocondriale interna, dove esiste uno specifico trasportatore per questa molecola, che la scambia con la carnitina.

Dentro i mitocondri, l'acido grasso è trasferito nuovamente su una molecola di CoA intramitocondriale **rigenerando acil-CoA** e carnitina in una reazione catalizzata dall'enzima **carnitina aciltrasferasi II**



2. Tappa di trasferimento. Spostamento dell'Acil-CoA dal citosol alla matrice mitocondriale



*L'acido grasso attivato (l'acil-CoA) si lega ad una molecola di carnitina e contemporaneamente si stacca il Co-A. Si forma **acil-carnitina**.

*Nella membrana mitocondriale interna è presente un trasportatore (**traslocasi**) che trasporta l'**acil-carnitina** nella matrice mitocondriale.

*Arrivato nella matrice, l'acile si stacca dalla carnitina e si unisce di nuovo ad un CoA, **riformando l'acil-CoA pronto per la β -ossidazione.**

*La carnitina libera viene trasportata fuori la matrice e sarà pronta a legare un altro gruppo acilico.

Riassumendo, l'**Acil-carnitina** attraversa la membrana mitocondriale (mediante uno specifico trasportatore) e dentro la matrice si riforma **Acil-CoA + carnitina**.

3. Ossidazione del tioestere (AcilCoA)

β -ossidazione della catena dell'AcilCoA con rimozione di unità bicarboniose

4. Ossidazione dell'AcetilCoA

Ossidazione dell'AcetilCoA nel ciclo di Krebs

Acidi grassi a numero dispari di atomi di carbonio producono propionylCoA che è trasformato in succinilCoA che entra nel ciclo di Krebs

Beta (β)-ossidazione = via ossidativa

Presente nei **mitocondri** di **tutte le cellule dell'organismo**, con qualche eccezione, tra cui il cervello e i globuli rossi.

Infatti:

- ✓ il **cervello** non utilizza metabolicamente gli acidi grassi circolanti, perché questi non possono attraversare la barriera emato-encefalica e quindi non penetrano nel parenchima cerebrale
- ✓ i **globuli rossi** non possiedono mitocondri

Questo spiega perché queste cellule vivono quasi esclusivamente di **glucosio**.

- Attraverso la **β -ossidazione** non vengono prodotte direttamente molecole di ATP
- Prodotte molecole di acetil-CoA, FADH_2 e NADH , la cui successiva ossidazione nei mitocondri si accompagna alla produzione di grandi quantità di ATP.

Le caratteristiche della **β -ossidazione** sono le seguenti:

- è intra-mitochondriale
- consiste in una serie ciclica di reazioni indipendenti
- tutti i suoi intermedi sono permanentemente legati al coenzima-A
- libera frammenti bi-carboniosi di acetil-CoA dentro i mitocondri
- si accompagna alla massiccia riduzione dei coenzimi FAD e NAD^+

β -OSSIDAZIONE: via di ossidazione degli acidi grassi

- ✓ Via ossidativa del catabolismo degli acidi grassi
- ✓ **Serie ciclica di reazioni**
- ✓ Il numero dei cicli dipende dalla lunghezza della catena carboniosa dell'acido grasso
- ✓ Si verifica **all'interno** dei **mitocondri**
- ✓ Avviene in **quasi tutti i tessuti** e nel cuore (no nel cervello)
- ✓ Alla fine di ogni ciclo si forma 1 molecola a 2 atomi di carbonio: 1 **acetil-CoA**
- ✓ Prodotte: **1 FADH₂ e 1 NADH** per ciclo

- ✓ Le reazioni ossidative avvengono a carico dell'atomo di carbonio in posizione **beta** (cioè il secondo a partire dal carbonio dell'estremità carbossilica).
- ✓ Il prodotto del primo ciclo è la molecola di partenza di acido grasso accorciato di 2 atomi di carbonio, cioè con 2 atomi di carbonio in meno. Esso sarà il substrato del secondo ciclo.
- ✓ ***Si ottengono tante molecole di acetil-CoA quanti sono complessivamente gli atomi di carbonio dell'acido grasso di partenza diviso due.***

β-OSSIDAZIONE

La molecola di Acil-CoA subisce una serie ciclica di 4 reazioni:

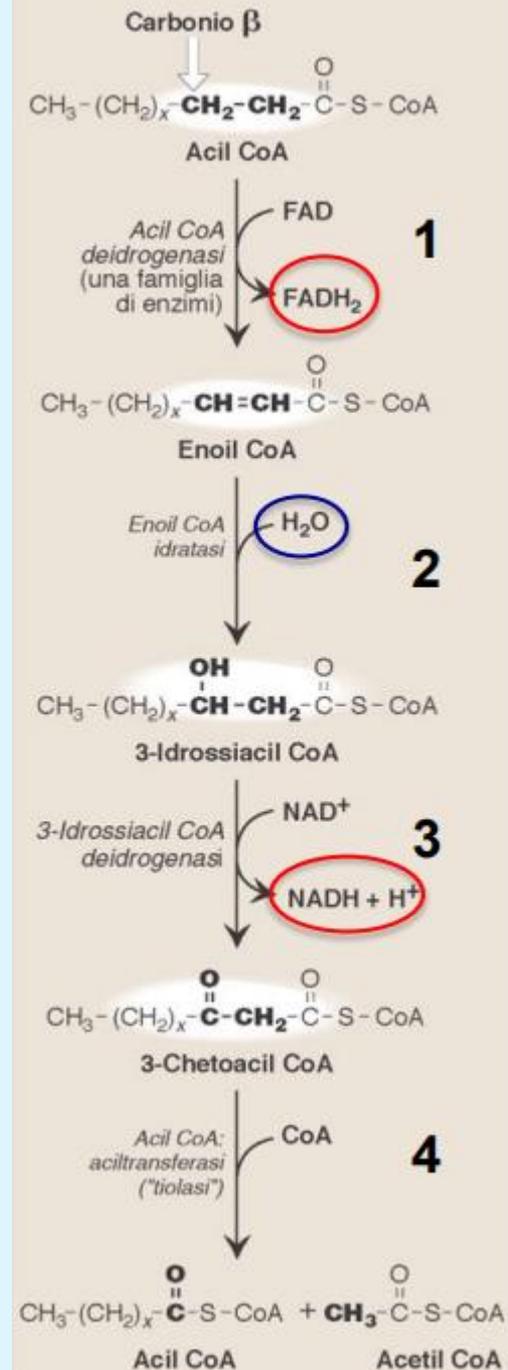
➤ **I reazione** = ossidazione/riduzione.

Si ottiene 1 FADH₂

➤ **II reazione** = idratazione.

➤ **III reazione** = ossidazione con riduzione del NAD⁺ (da questa reazione prende il **nome** la via metabolica). Si ottiene 1 NADH

➤ **IV reazione** = TIOLISI. Reazione catalizzata dall'enzima **Acil-CoA-acetiltransferasi** (TIOLASI). Il β-chetoacil-CoA reagisce con una molecola di CoA libera staccando una molecola di **acetil-CoA** a due atomi di carbonio dalla regione carbossi-terminale dell'acido grasso di partenza.



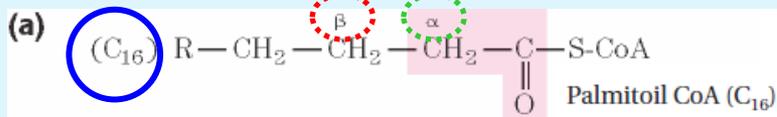
Ad ogni ciclo, la molecola di acido grasso viene accorciata di due atomi di carbonio

generando Acetil-CoA (2C)

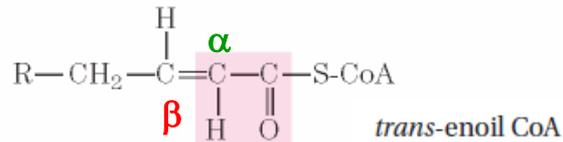
Ad ogni ciclo si ottengono coenzimi ricchi di energia:

1 NADH 1 FADH₂

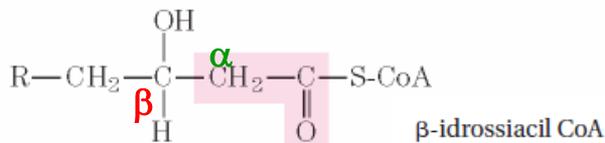
L'Acetil-CoA e i coenzimi ridotti portano alla formazione di ATP se proseguono il loro catabolismo nel **ciclo di Krebs (acetilCoA)** e nella **fosforilazione ossidativa (NADH e FADH₂)**.



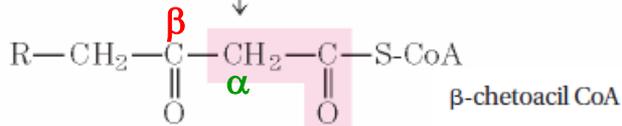
acil-CoA deidrogenasi
 FAD → FADH₂



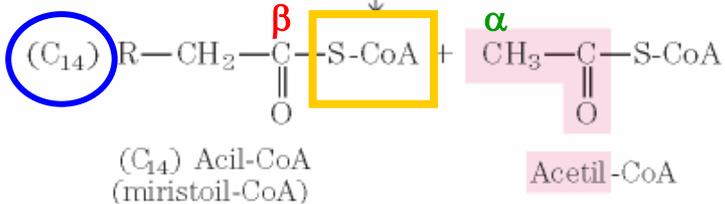
enoil-CoA idratasi
 H₂O



β-idrossiacil-CoA deidrogenasi
 NAD⁺ → NADH + H⁺



acil-CoA acetiltransferasi (tiolasi)
 CoA-SH



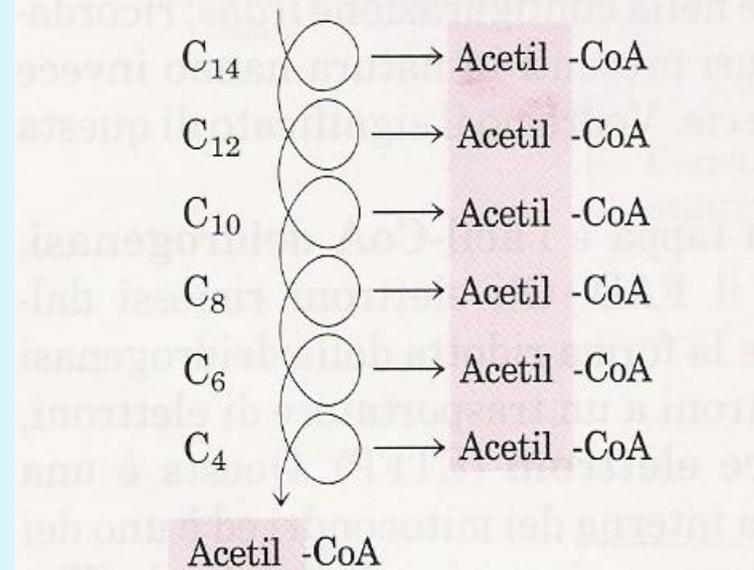
La β-ossidazione di 1 molecola di acido palmitico (C₁₆) prevede 7 cicli.

Si ottengono:

8 molecole di acetil-CoA

7 NADH

7 FADH₂



Possono essere ossidati anche acidi grassi poli-insaturi o a catena dispari di atomi di carbonio mediante specifici riarrangiamenti molecolari

L'acetil CoA prodotto nel catabolismo degli acidi grassi entra a far parte del **pool** mitocondriale di questa molecola, a cui contribuisce anche l'ossidazione dell'acido piruvico prodotto dalla glicolisi.

L'acetil CoA entra nel metabolismo terminale (ciclo dell'acido citrico).

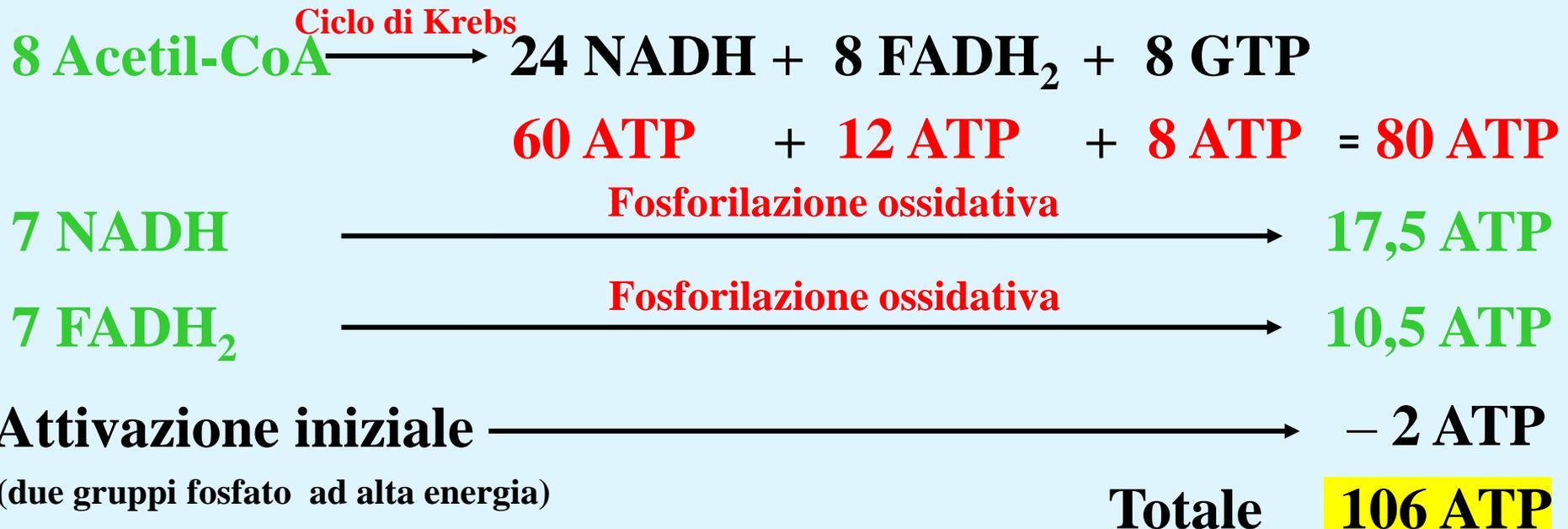
I **coenzimi ridotti** invece **cedono** gli **elettroni** (si ossidano) nella catena respiratoria e vengono riutilizzati nella loro forma ossidata.

Bilancio energetico della β -ossidazione

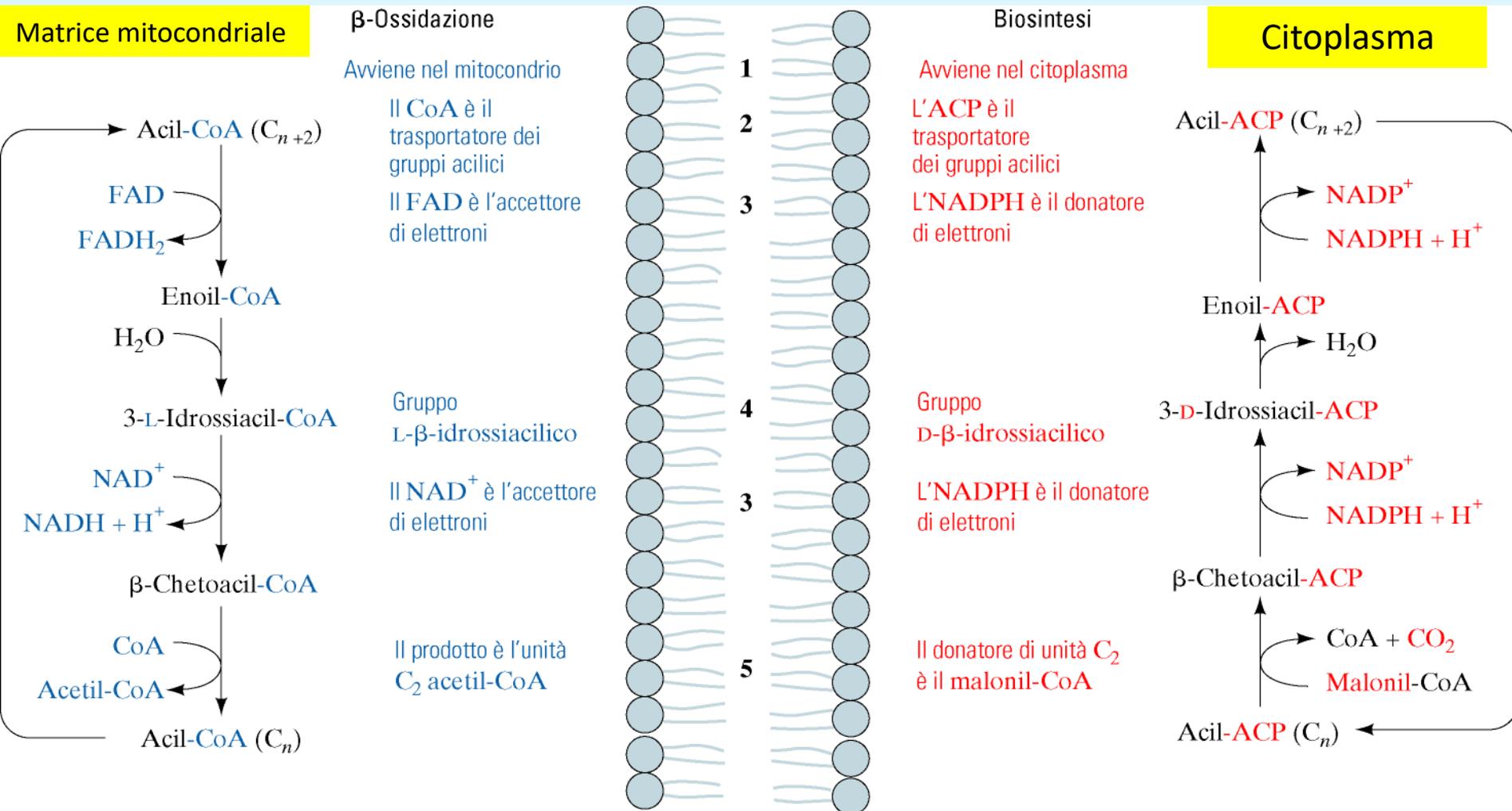
Il numero massimo di molecole di ATP prodotte dipende dal numero di atomi di carbonio dell'acido grasso e dalla eventuale presenza di doppi legami.

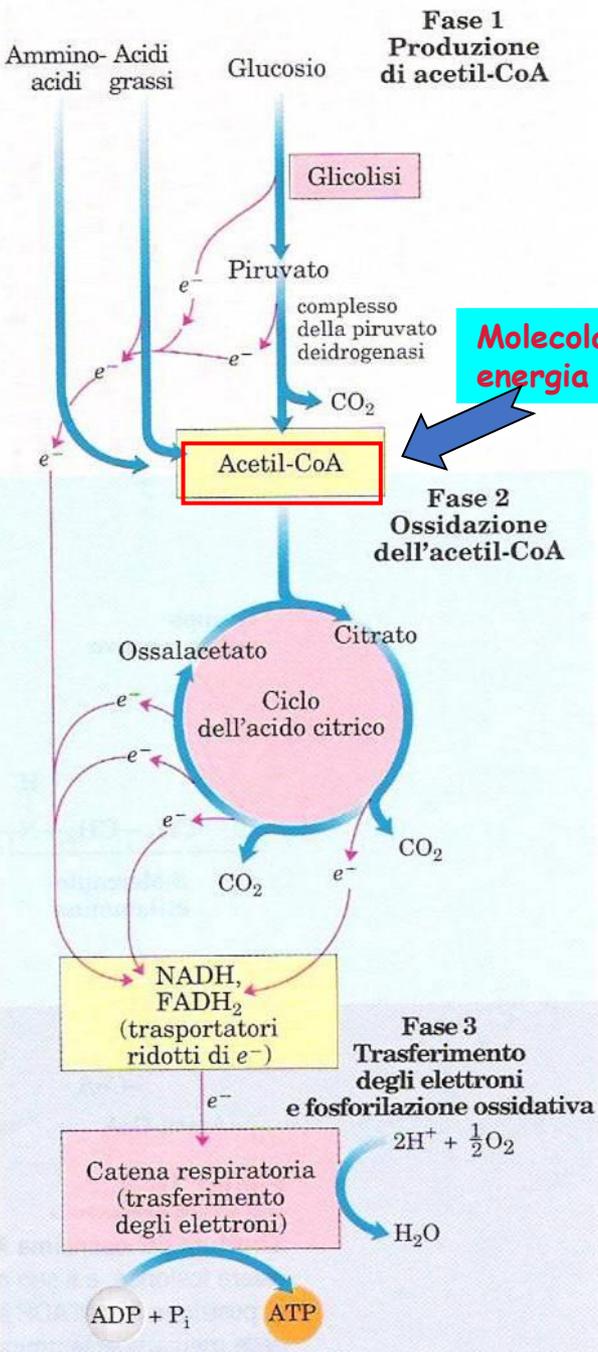
L' AcetilCoA e i coenzimi ridotti portano alla formazione di ATP se proseguono il loro catabolismo nel **ciclo di Krebs (acetil-CoA)** e nella **fosforilazione ossidativa (NADH e FADH₂)**.

Per esempio, dal **palmitato** (satturo - C16) in seguito a 7 cicli di β -ossidazione si possono ottenere (in condizioni di aerobiosi):



Compartimentazione del metabolismo dei trigliceridi





Il catabolismo delle proteine, dei grassi e dei carboidrati avviene nelle 3 fasi della respirazione cellulare.

- **Fase 1:** l'ossidazione degli acidi grassi, del glucosio e di alcuni amminoacidi porta alla formazione di *acetyl-CoA*.
- **Fase 2:** l'ossidazione dell'acetyl-CoA nel ciclo di Krebs comprende quattro fasi in cui si ha *sottrazione di elettroni*.
- **Fase 3:** gli elettroni trasportati dal NADH e dal FADH₂ sono incanalati in una catena mitocondriale di trasportatori di elettroni, la *catena respiratoria*, riducendo alla fine O₂ a H₂O. Questo flusso di elettroni guida la *sintesi di ATP* nel processo della *fosforilazione ossidativa*.

Metabolismo dei lipidi. Riassumendo:

- ✓ Le cellule sono in grado di sintetizzare acidi grassi e di ricavare energia dalla loro demolizione ossidativa.
- ✓ Tutti gli acidi grassi possono essere demoliti dall'organismo, non tutti possono essere sintetizzati.
- ✓ Acidi grassi essenziali devono essere introdotti con la dieta.

- ✓ Gli acidi grassi possono essere assemblati come **trigliceridi** ed essere, sotto questa forma, depositati nel tessuto adiposo.
- ✓ I **trigliceridi** sono una fondamentale fonte di energia per l'organismo: possono essere immagazzinati in notevole quantità in ambiente quasi anidro. La loro ossidazione fornisce un apporto energetico superiore a qualsiasi altro nutriente.

L'**acetil-CoA** è sia il prodotto della β -ossidazione degli acidi grassi che la molecola di partenza della loro biosintesi (anche del **colesterolo** e dei **corpi chetonici**).

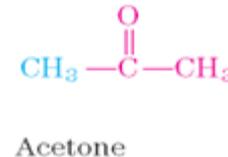
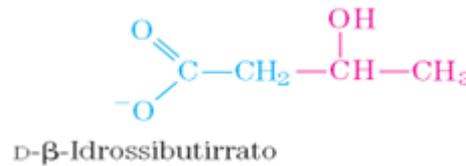
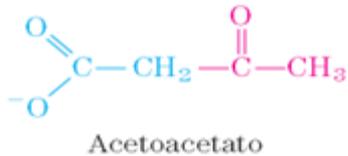
CORPI CHETONICI

I corpi chetonici sono:

acetoacetato

β -idrossibutirrato (o 3-idrossibutirrato)

acetone



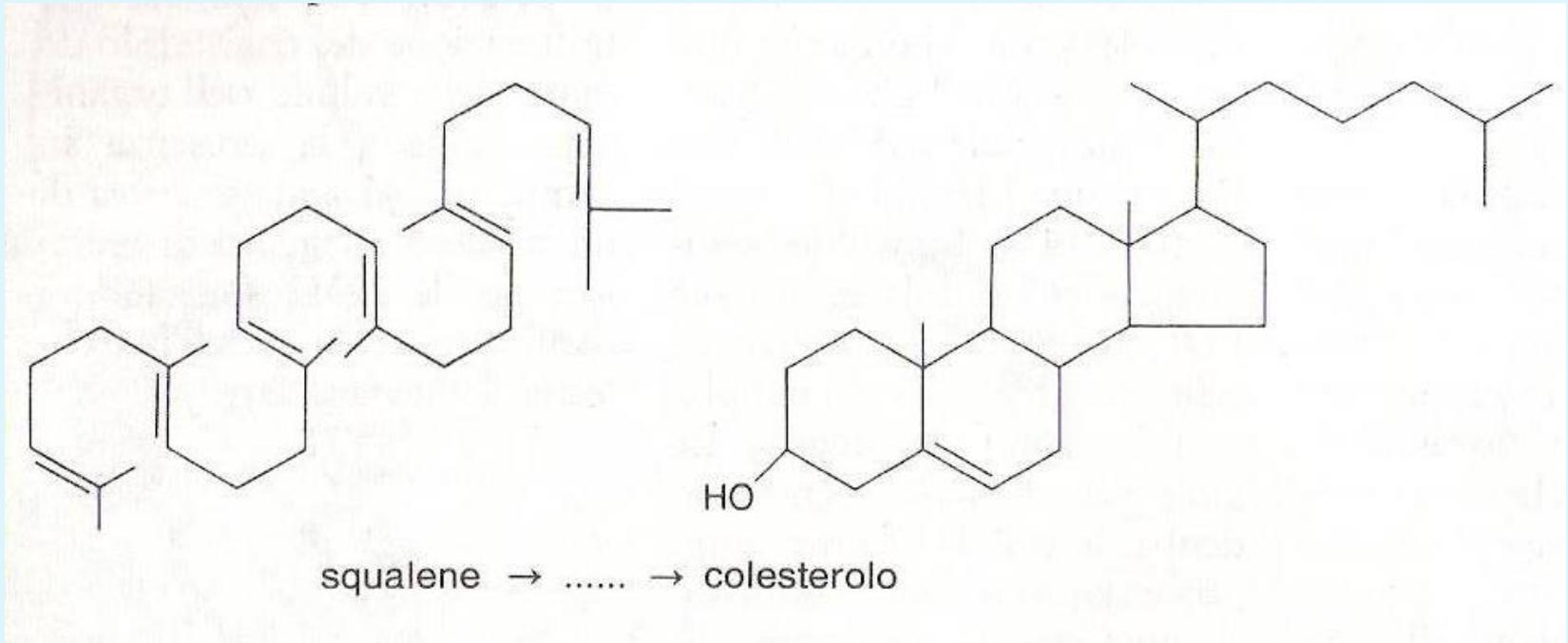
Nel digiuno prolungato, il 75 % della richiesta energetica è soddisfatta dai corpi chetonici

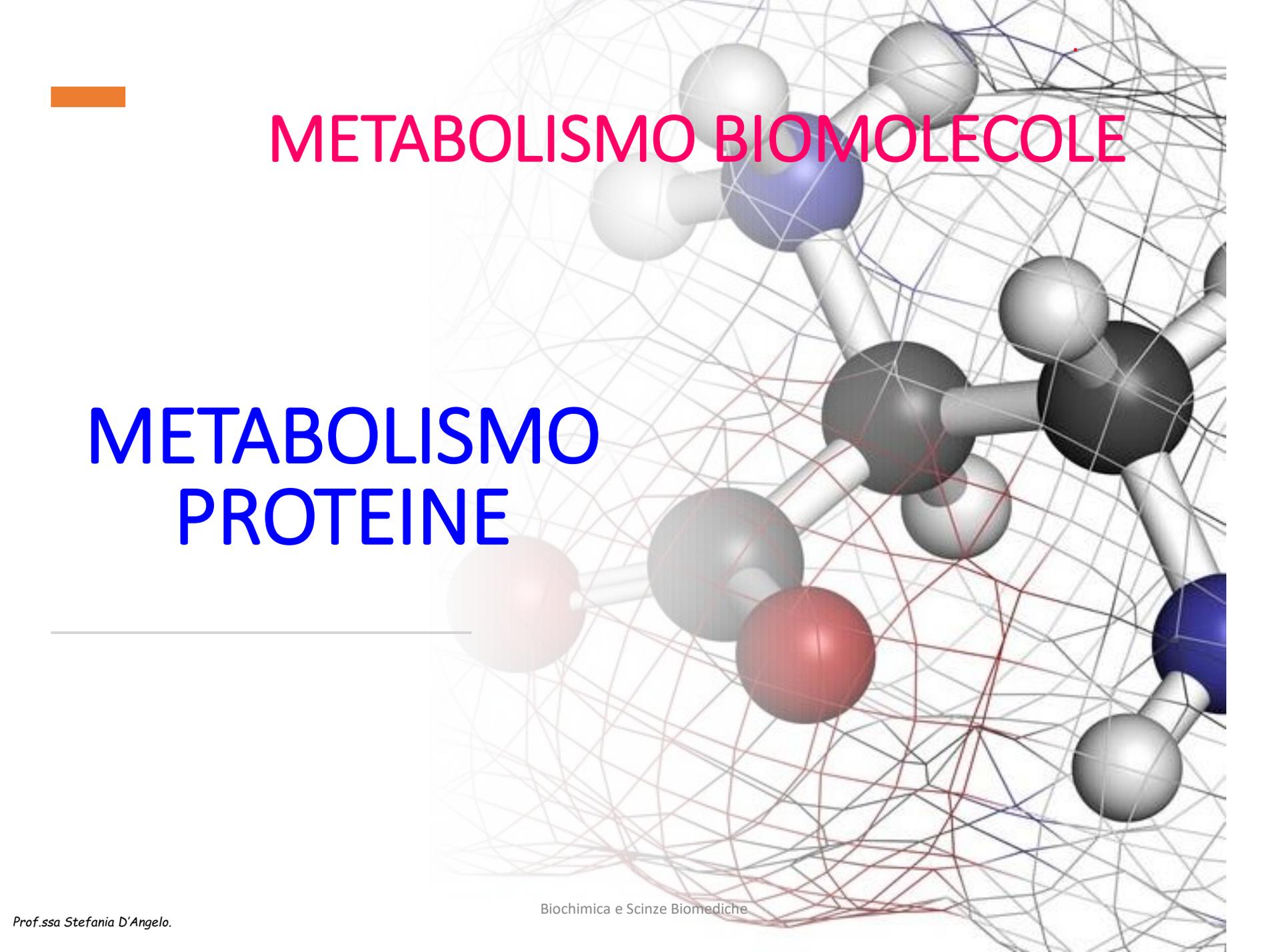
- La **chetogenesi** (sintesi dei corpi chetonici) avviene prevalentemente nei mitocondri epatici
- Es. Muscolo, rene, cuore, cervello, testicoli possiedono enzimi atti ad utilizzarli per la produzione di glucosio (gluconeogenesi); quindi costituiscono importanti carburanti metabolici per questi organi quando l'apporto di glucosio si riduce.

I corpi chetonici sono acidi moderatamente forti, per cui un loro accumulo provoca acidosi (chetoacidosi)

- Colesterolo **esogeno** (origine alimentare)
Colesterolo **endogeno** (fegato)
- La biosintesi avviene a partire da unità di **acetilCoA**
- Il NADPH fornisce gli equivalenti riducenti
- Enzimi nel **CITOSOL** e nel reticolo endoplasmatico
- Le reazioni iniziali sono **identiche** a quelle che portano alla **sintesi dei corpi chetonici**

- Attraverso numerosi passaggi (formazione di unità isopreniche attivate, condensazione di 6 unità, etc.) l'acido mevalonico viene trasformato in **squalene** e da questo si ottiene il **colesterolo**



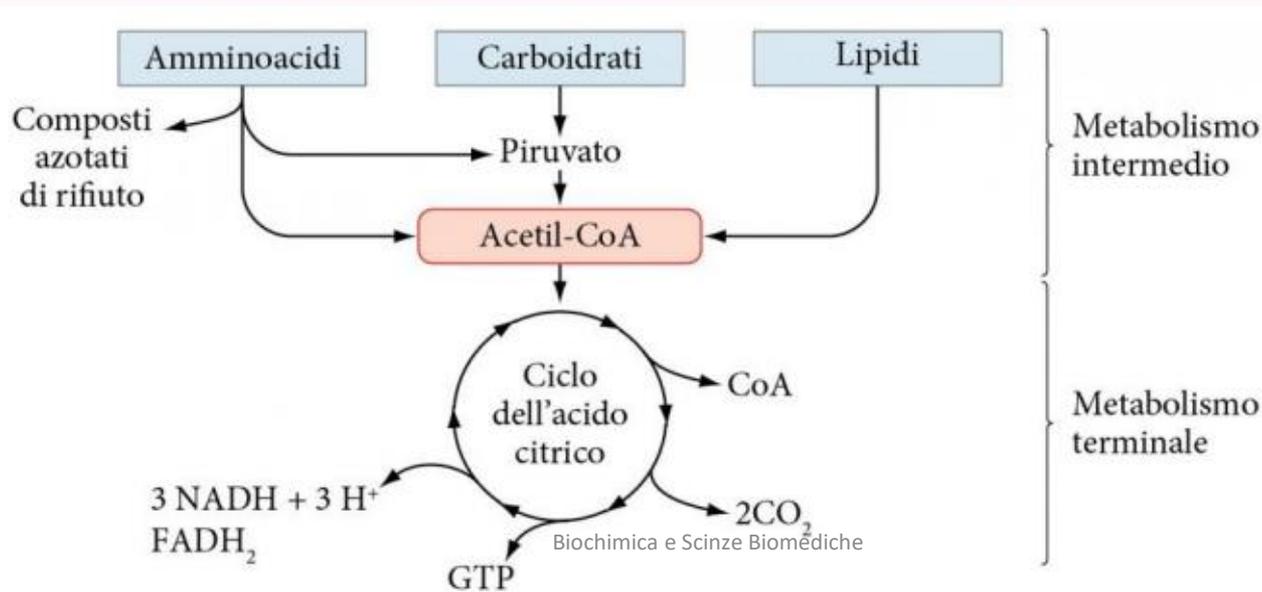


METABOLISMO BIOMOLECOLE

**METABOLISMO
PROTEINE**

CONTINUO RICAMBIO PROTEICO - TURNOVER PROTEICO

- ✓ La continua demolizione e sintesi è fondamentale per degradare e rimpiazzare proteine danneggiate
 - ✓ Modificare la quantità relativa di differenti proteine in base alle necessità nutrizionali e fisiologiche
 - ✓ La regolazione del turnover proteico è influenzata da: stato nutrizionale (energetico e proteico), ormoni (insulina, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, ormone della crescita, citochine)
-
- ✓ L'azoto è presente negli **amminoacidi** e nelle **basi azotate**
 - ✓ L'organismo può interscambiare l'azoto tra questi composti
 - ✓ Il catabolismo degli amminoacidi riveste una grande importanza
 - ✓ L'ossidazione completa dalla catena carboniosa fornisce circa il 15% del fabbisogno energetico giornaliero dell'individuo



Digestione ed assorbimento delle proteine

- Nell'uomo la degradazione delle proteine ingerite con la dieta nei loro costituenti aminoacidici avviene nel **tratto gastrointestinale** (una % viene eliminata con le feci).
- Proteine giunte nello **stomaco**: stimolano la mucosa gastrica a secernere l'ormone **GASTRINA**, che stimola la secrezione di **acido cloridrico** e di **pepsinogeno (forma enzimatica inattiva)**.

- **Acidità** del succo gastrico (pH medio 1,5-2,5) ha un'azione **antisettica**: uccide la maggior parte di batteri ed altre cellule estranee.
- Le **proteine globulari** si denaturano per il **basso pH**: legami peptidici interni accessibili.

- Il **pepsinogeno** viene convertito in **pepsina (forma enzimaticamente attiva)**
- La pepsina idrolizza legami con NH_2 di aminoacidi Tyr, Phe, Trp
- **Risultato**: trasformazione della catena polipeptidica originale in una miscela di peptidi

Digestione ed assorbimento delle proteine

- Il contenuto dello stomaco passa **nell'intestino tenue**: il basso pH induce la secrezione dell'ormone **secretina**.

- La **secretina** stimola il **pancreas** a rilasciare **bicarbonato** nell'intestino tenue (neutralizzare l'acido cloridrico presente nel succo gastrico): il pH viene elevato a circa 7.
- La digestione delle proteine continua **nell'intestino tenue**.

- L'ingresso di aminoacidi nel **duodeno** determina il rilascio dell'ormone **colecistochinina**, che stimola la secrezione di diversi enzimi pancreatici.
- Gli enzimi **tripsina, chimotripsina e carbossipeptidasi** sono sintetizzati dalle **cellule esocrine del pancreas**, sotto forma di **zimogeni** (inattivi), rispettivamente → tripsinogeno, chimotripsinogeno e pro-carbossipeptidasi.

Perché precursori inattivi?

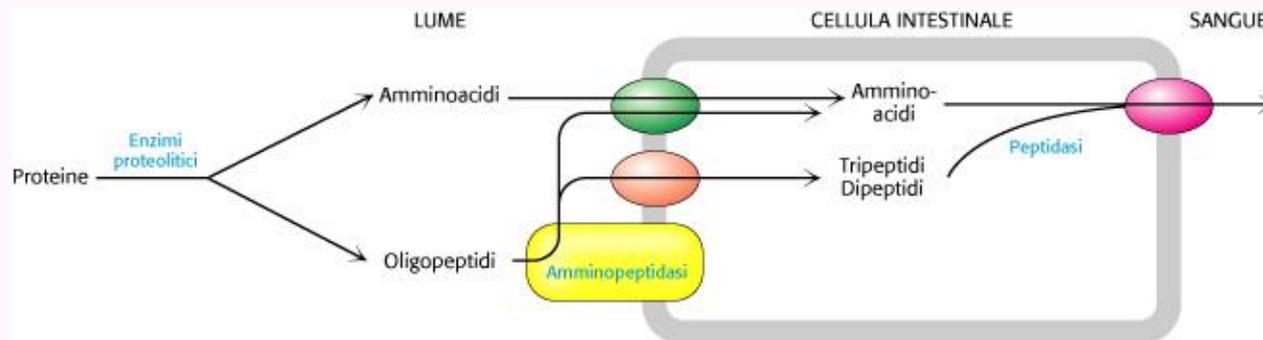
- **Impedire** attacco proteolitico da parte degli stessi enzimi all'interno della cellula in cui sono stati sintetizzati.
- L'azione combinata di questi enzimi idrolizza i peptidi rilasciati dallo stomaco in peptidi sempre più piccoli ed infine in singoli aminoacidi.

La digestione è dovuta principalmente all'attività di enzimi secreti dal **pancreas**.

In seguito, vi è l'intervento di ammino-peptidasi associate **all'epitelio intestinale**.

Gli aminoacidi, i dipeptidi ed i tripeptidi sono assorbiti all'interno delle cellule intestinali tramite specifici trasportatori.

Gli aminoacidi liberi sono rilasciati nel **sangue**, a disposizione di altri tessuti.

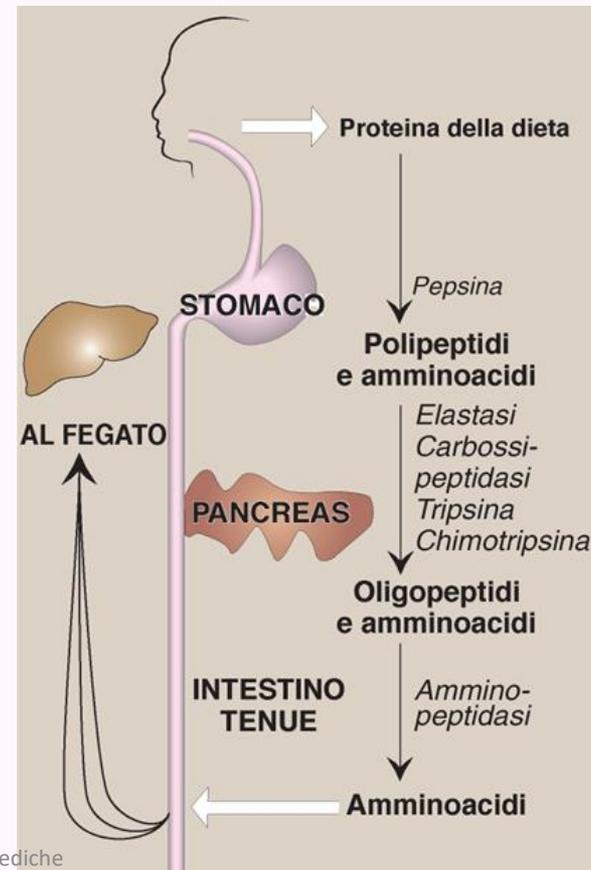


- **Problemi connessi alla digestione:** idrolizzare in tempi brevi i legami peptidici, condizioni denaturanti presenti in certi tratti del tubo gastroenterico, strategia idrolitica.

Digestione dei protidi

Sede di azione	Sede di produzione	Nome dell'enzima	Substrato	Prodotti
Cavità orale	–	–	–	–
Stomaco	Ghiandole gastriche	Pepsina	Proteine	Polipeptidi
Intestino tenue	Pancreas	Proteasi pancreatiche (tripsina, chimotripsina, carbosi-peptidasi)	Proteine e polipeptidi	Oligopeptidi
	Ghiandole intestinali	Peptidasi Amminopeptidasi	Peptidi Dipeptidi	Oligopeptidi Amminoacidi

Schema della digestione delle proteine della dieta da parte degli enzimi proteolitici del tratto gastro-intestinale



Assorbimento intestinale
proteine esogena (dieta)

Turnover delle
proteine tissutali

Biosintesi

Pool plasmatico amminoacidi

Produzione di
Energia

Sintesi di composti
azotati

Sintesi proteica

METABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

- Contrariamente ai carboidrati ed ai lipidi, gli amminoacidi **NON** possono essere immagazzinati.

Vengono utilizzati:

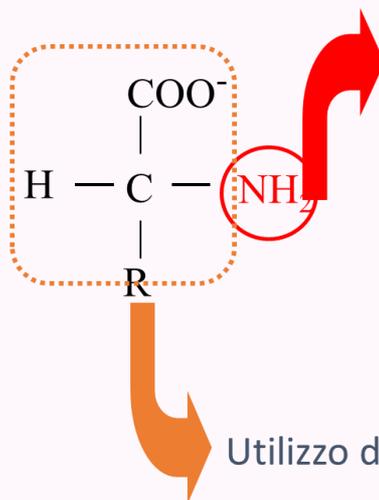
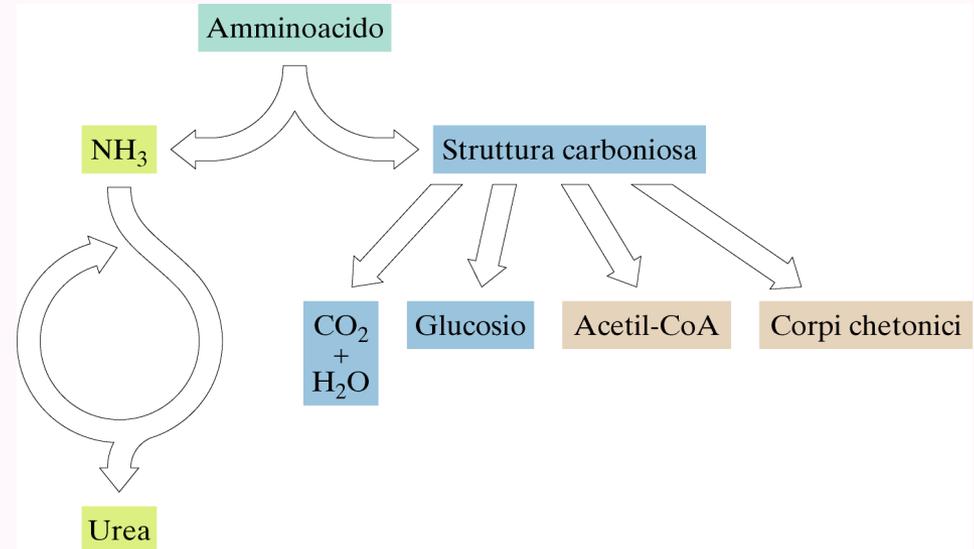
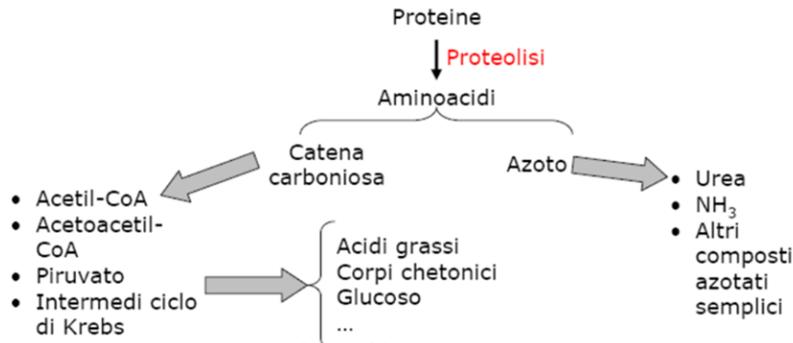
- per la sintesi di nuove proteine (turnover proteico)
- ossidati per produrre ATP
- conversione di un amminoacido in un altro
- produzione di intermedi di altre vie metaboliche o di loro derivati.

I 20 amminoacidi sono degradati in 7 composti principali, i quali possono entrare nel ciclo di Krebs o diventare corpi chetonici.

In base al metabolita che si ottiene dalla demolizione della loro catena carboniosa e al loro possibile destino si distinguono in **GLUCOGENETICI**, **CHETOGENETICI** E **AMMINO GLUCO-CHETOGENETICI**.

Ad esempio: il catabolismo degli amminoacidi glucogenetici porta alla produzione di intermedi (es. piruvato, ossalacetato) che possono essere utilizzati nella gluconeogenesi per la sintesi del glucosio.

Catabolismo degli amminoacidi



Rimozione del gruppo alfa-amminico mediante reazioni di transaminazione e deaminazione.

Eliminazione dell'N alfa-amminico sotto forma di ione ammonio o acido urico o urea, a seconda degli organismi.

Utilizzo dello scheletro carbonioso per scopi metabolici

Degradazione degli alfa-amminoacidi

- La **degradazione** degli amminoacidi avviene:
 - prevalentemente nel fegato
 - nel muscolo, in condizioni di digiuno ed esercizio fisico prolungato; sono degradati preferenzialmente gli amminoacidi a catena ramificata, (BCAA branched-chain amino acids: leucina, isoleucina e valina)
 - negli altri tessuti

La rimozione del gruppo amminico nel fegato prevede l'utilizzo dello ione ammonio per la sintesi dell'urea. L'urea è poi immessa nel torrente ematico ed escreta a livello renale nelle urine

Degradazione degli alfa-amminoacidi

- Ogni amminoacido presenta vie **metaboliche peculiari** in cui intervengono specifici enzimi.
- A causa dei differenti amminoacidi presenti nelle proteine è elevato il **numero degli enzimi** che partecipano complessivamente al loro catabolismo.
- E' possibile comunque individuare alcuni **tipi di reazioni** comuni nel metabolismo più o meno di tutti gli amminoacidi:
 1. Reazione a carico del gruppo carbossilico: *decarbossilazione* (distacco del $-\text{COOH}$)
 2. Reazioni a carico del gruppo amminico: *deamminazione* (distacco del $-\text{NH}_2$)
 3. Reazioni di interconversione: *transamminazione* (un $-\text{NH}_2$ viene trasferito a una molecola con un $-\text{COOH}$ per dare un nuovo amminoacido). Molti amminoacidi possono essere trasformati uno nell'altro in modo che tutti i 20 siano disponibili per la sintesi proteica

Deamminazione e destino dell'azoto:

L'azoto non viene utilizzato per scopi energetici e prende parte solo in misura ridotta alla biosintesi delle basi azotate dei nucleotidi

Per la maggior parte viene **eliminato**.



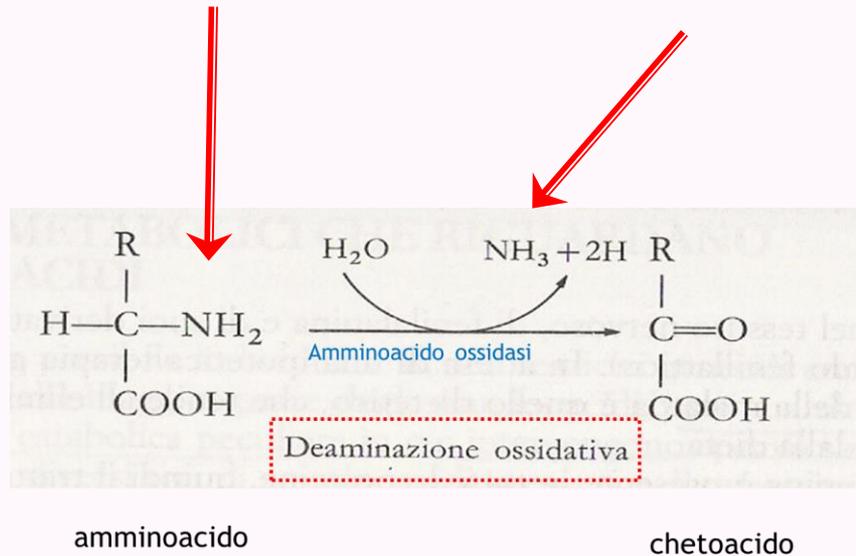
Al fegato arrivano direttamente sia gli amminoacidi dall'assorbimento intestinale sia quelli provenienti dalla degradazione delle proteine delle cellule costituenti l'organismo.

Tutti gli amminoacidi entrano nelle **cellule epatiche**

Il primo passo per il catabolismo di un amminoacido è la **perdita del gruppo amminico**:

il **distacco** del gruppo amminico degli amminoacidi (tappa fondamentale per orientare gli amminoacidi al catabolismo) può avvenire per **deamminazione o transaminazione**

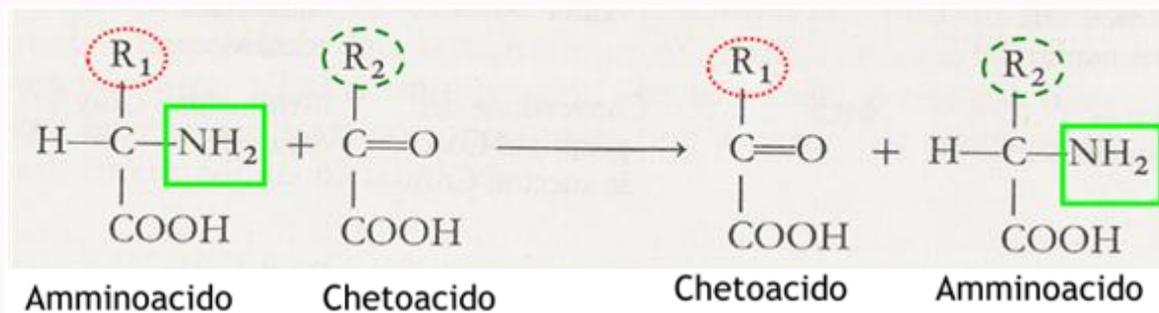
1. Deaminazione ossidativa



- Avviene prevalentemente nei **mitocondri**
- Con la **deaminazione ossidativa** un amminoacido PERDE il gruppo amminico sotto forma di **ammoniaca (NH₃) (potente veleno cellulare)**.
- Si ottiene così un **chetoacido** (l'amminoacido privato del gruppo amminico)
- In generale: **efficienza catalitica ridotta**. Gli enzimi specifici per questa reazione sono scarsamente attivi quindi tali reazioni hanno un scarso valore metabolico.

2. Transaminazione

1. Trasferimento reversibile di un gruppo amminico da un aminoacido ad un α -chetoacido.
2. L'**aminoacido** si trasforma nell' **alfa-chetoacido** corrispondente ed il **chetoacido** nell'**aminoacido** corrispondente.
3. Non vi è una deaminazione netta \rightarrow i gruppi amminici vengono trasferiti, non eliminati.



Mediante le reazioni di transaminazione molti aminoacidi possono essere prodotti a partire dal corrispondente chetoacido.

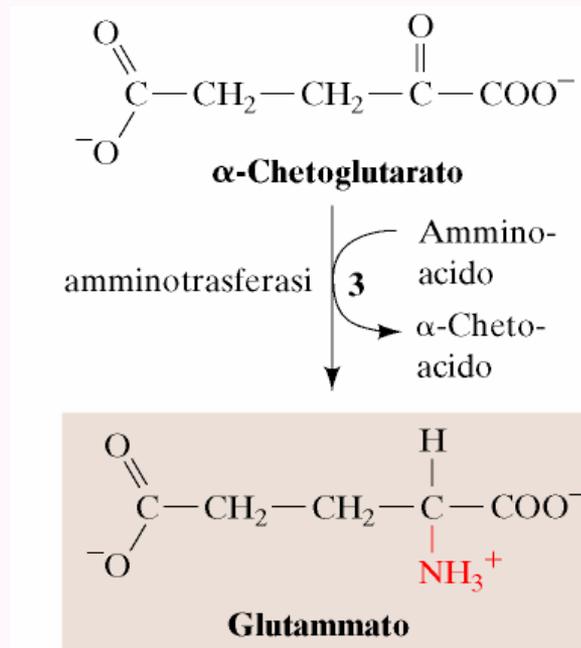
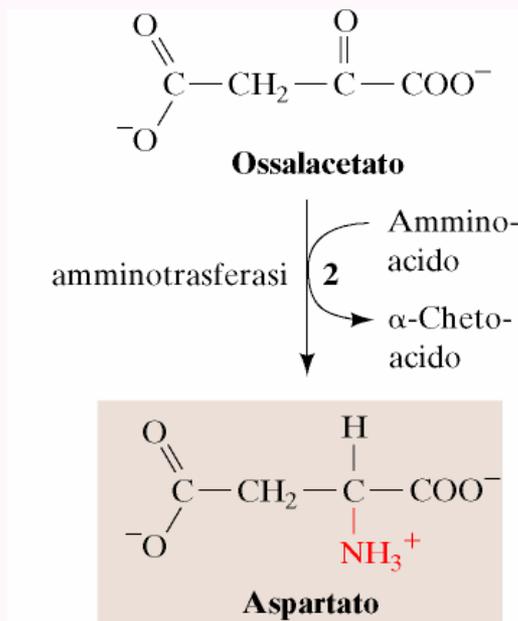
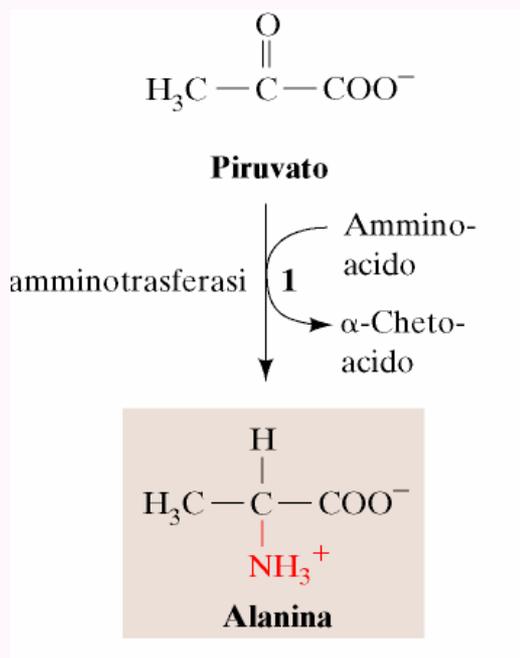
Gli aminoacidi **essenziali** sono quelli di cui **non esistono** i rispettivi alfa-chetoacidi

Gli enzimi che catalizzano queste reazioni **sono le transaminasi (dette anche aminotransferasi)**.

Si trovano nel **citofosfo** di **tutte le cellule (in particolare cellule epatiche, renali, muscolari, intestinali)**

Non posseggono una stretta specificità e possono catalizzare la transaminazione di diversi aminoacidi.

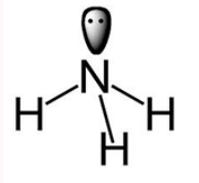
- Quasi tutti gli amminoacidi sono suscettibili a **transaminazione**
- Gli **α -chetoacidi** metabolicamente più importanti (che ricevono più facilmente il gruppo amminico) e più abbondanti nelle cellule sono:
- **acido piruvico (piruvato)**
- **acido ossalacetico (ossalacetato)**
- **acido α -chetoglutarico (α -chetoglutarato)** ← **Più attivo**



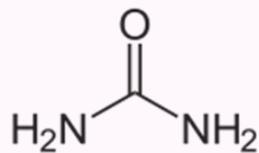
- **Le 3 transaminasi coinvolte sono:** glutammato transaminasi, alanina transaminasi, aspartato transaminasi **dal nome dei 3 amminoacidi che si formano**

L'organismo ha bisogno di un apporto alimentare di azoto e di amminoacidi essenziali.

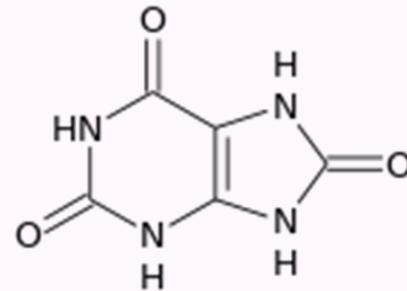
- Nell'uomo il catabolismo proteico fornisce **solo** il **15%** dell'energia necessaria e si attiva solo in presenza di un **eccesso** di proteine nella dieta o nei periodi di digiuno prolungato.
- L'uso **ridotto** delle proteine come fonte di **energia** si spiega col fatto che esse sono prevalentemente **utilizzate per ricavarne amminoacidi per il turnover di altre proteine (processo non efficiente al 100%)**.
- A differenza del glucosio e degli acidi grassi (che contengono solo carbonio, idrogeno e ossigeno) questi composti presentano anche **azoto**.
- Il **catabolismo** degli amminoacidi produce quindi, oltre ad intermedi utilizzabili nel metabolismo terminale, anche **composti azotati** che devono essere eliminati.
- **L'azoto non viene utilizzato a fini energetici**. In piccola parte viene usato per la sintesi delle basi azotate dei nucleotidi. La maggior parte deve essere eliminato sotto forma di **AMMONIACA, UREA O ACIDO URICO a seconda della specie**



ammoniaca



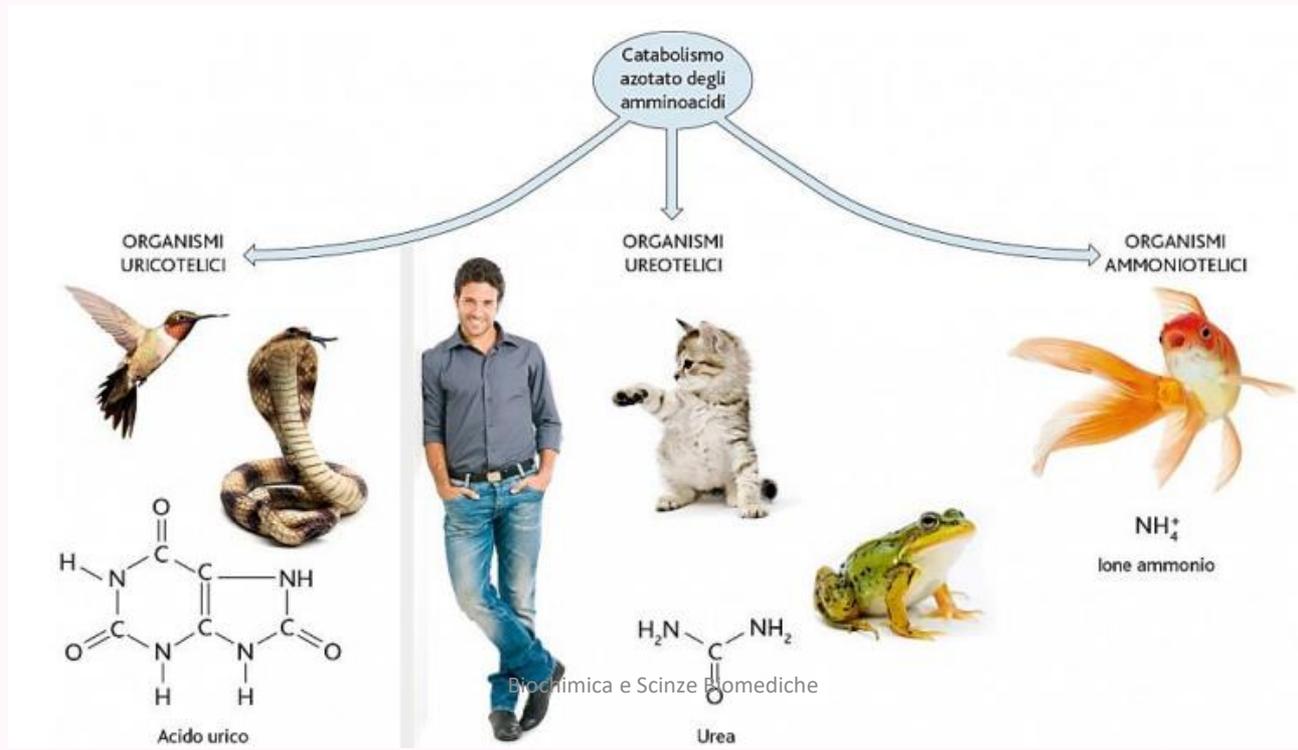
urea



Acido urico

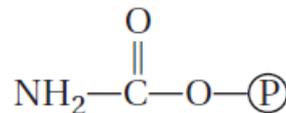
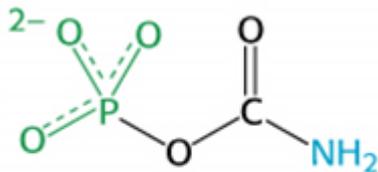
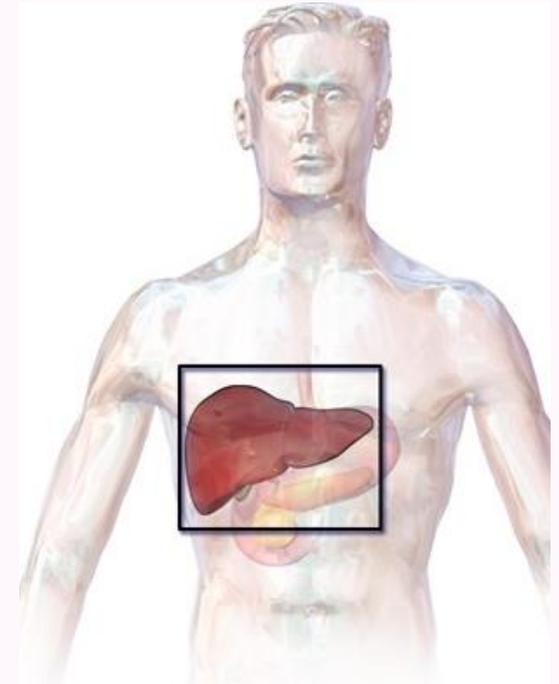
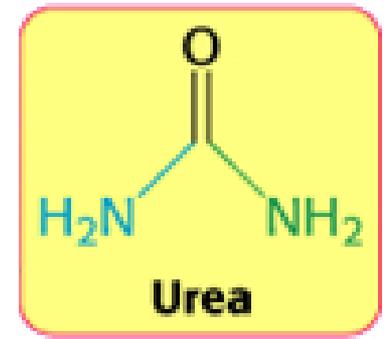
E' possibile classificare le specie animali in base al **prodotto di escrezione dell' azoto**:

- ✓ Gli animali **ammoniotelici** eliminano l' azoto direttamente sotto forma di **ammoniaca o ione ammonio** (animali acquatici come i pesci), che può essere diluito nell'ambiente acquoso in cui vivono)
- ✓ Gli animali **ureotelici** eliminano l' azoto sotto forma di **urea** (mammiferi e anfibi adulti)
- ✓ Gli animali **uricotelici** eliminano l' azoto sotto forma di **acido urico** (uccelli e rettili)
- ✓ Le piante **riciclano** i gruppi amminici senza alcun tipo di escrezione



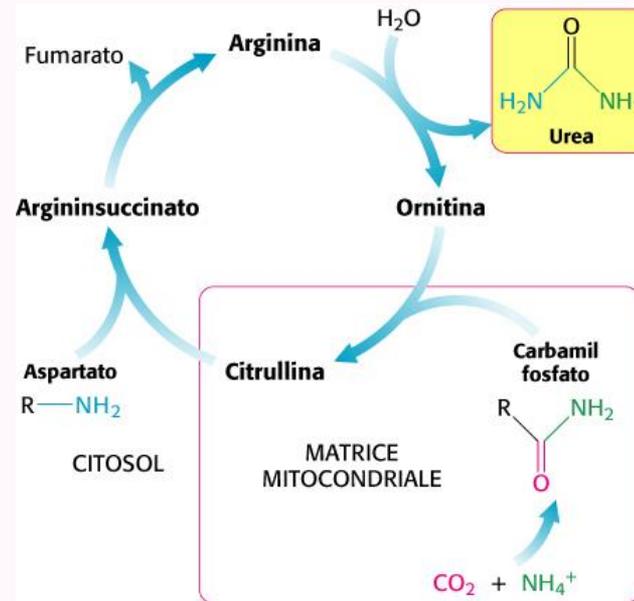
Ciclo dell'urea

- Trasformazione dell'ammoniaca in urea
- Avviene attraverso una **serie ciclica di reazioni**, in cui il primo reagente e l'ultimo prodotto sono rappresentati dalla stessa molecola.
- Queste reazioni avvengono in parte nei **mitocondri** e in parte nel **citoplasma** delle **cellule epatiche**
- Rappresentano una tappa importante per la biochimica in quanto è la prima via metabolica completamente chiarita (1932).
- Per poter entrare nel ciclo dell'urea, **l'ammoniaca** deve essere **attivata** e si trasforma in un composto ad alta energia **il carbamil-fosfato** (intermedio metabolico essenziale in quanto partecipa anche alla biosintesi delle basi azotate pirimidiniche).



Ciclo dell'urea

L'UREA possiede 2 gruppi amminici



• L'urea: dal fegato va nel sangue, arriva nei reni dove viene **escreta** tramite le urine

- Nei mammiferi, la biosintesi dell'urea è un processo fortemente **dispendioso** da un punto di vista **energetico**
- Fisiologicamente è **essenziale** (non esistono vie alternative)
- Ogni molecola di urea contiene **2** atomi di azoto (2 gruppi amminici)

Le secrezione di **urea aumenta** durante l'esercizio e la captazione di aminoacidi da parte del muscolo che lavora si fa più intensa indicando un **aumento del turnover proteico**.

Destino della catena carboniosa

Gli atomi di carbonio possono essere utilizzati per:

1. formazione di **prodotti** in grado di entrare nel ciclo **dell'acido citrico** (in prevalenza).

Es. 5 AA sono convertiti in **α -chetogluturato**, 4 in **succinil-CoA**, 2 in **fumarato** e 2 in **ossalacetato**, ognuno dei quali punterà su uno specifico punto d'ingresso dell'acido citrico.

2. **gluconeogenesi** o **chetogenesi**

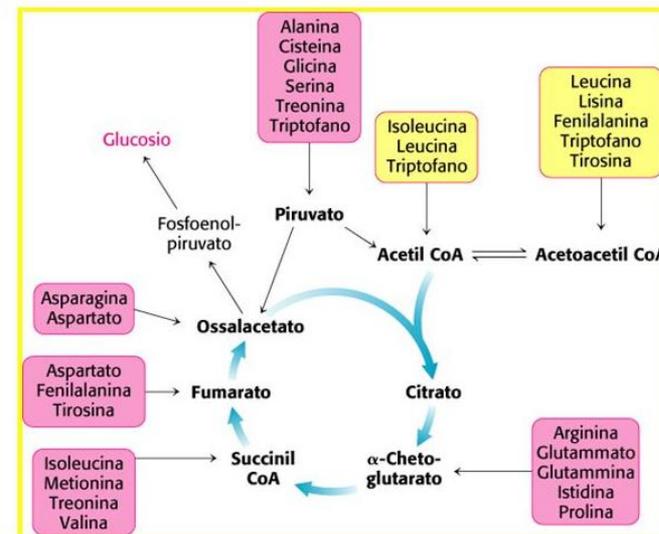
A seconda del tipo di intermedio prodotto dalla demolizione della loro catena carboniosa, si distinguono:

- **AA glucogenici**: produzione di intermedi (α -chetogluturato, piruvato, ossalacetato e succinil-CoA) utilizzabili per la biosintesi del glucosio attraverso la gluconeogenesi.
- **AA chetogenici**: produzione di intermedi (acetil-CoA e acetoacetato) che possono essere ulteriormente degradati oppure utilizzati per la biosintesi di acidi grassi, colesterolo o corpi chetonici.
- **AA sia gluco- che chetogenetici**.

3. possono essere **ossidati** completamente a CO₂ e H₂O.

- **20 amminoacidi** standards, tutti con scheletri carboniosi diversi: vi sono **20 vie cataboliche** per la degradazione degli amminoacidi.
- Queste vie sono in grado di produrre circa il **10-15%** dell'energia totale necessaria al corpo.
- **Non paragonabile** alla glicolisi o alla β-ossidazione, come capacità di produrre energia.

Destino scheletro carbonioso

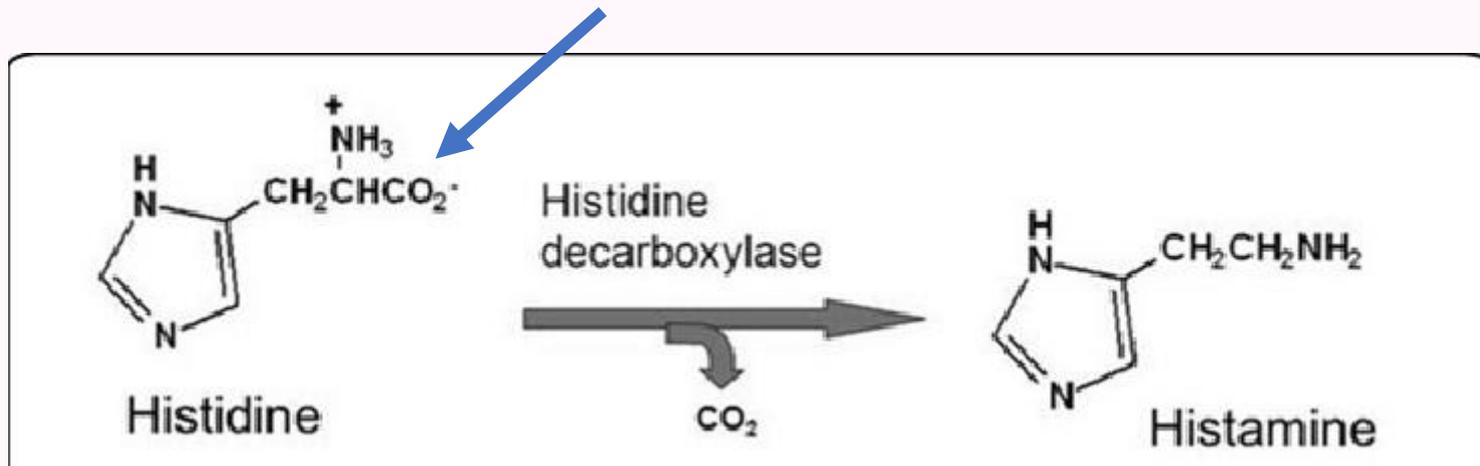


Amminoacidi glucogenici = rosa

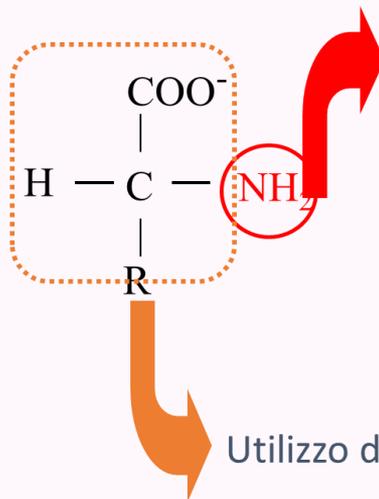
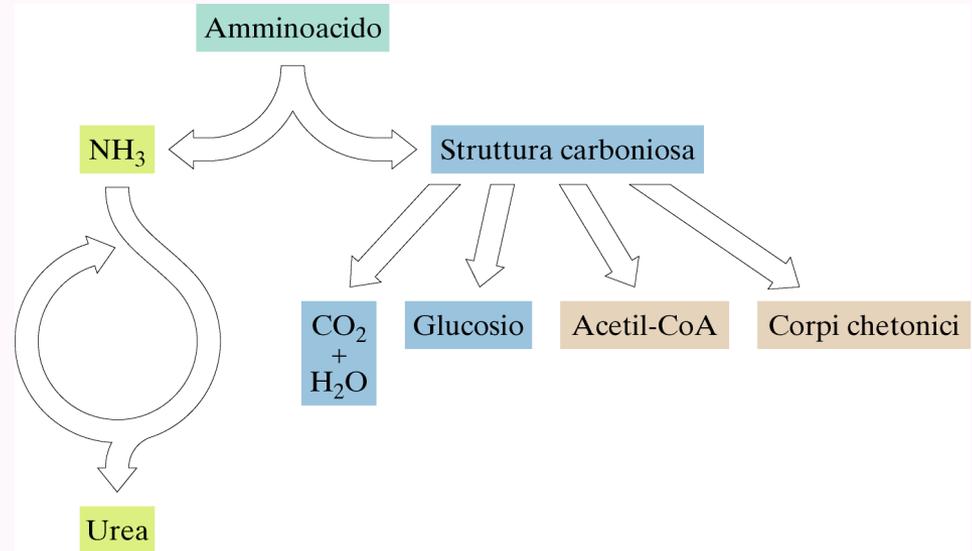
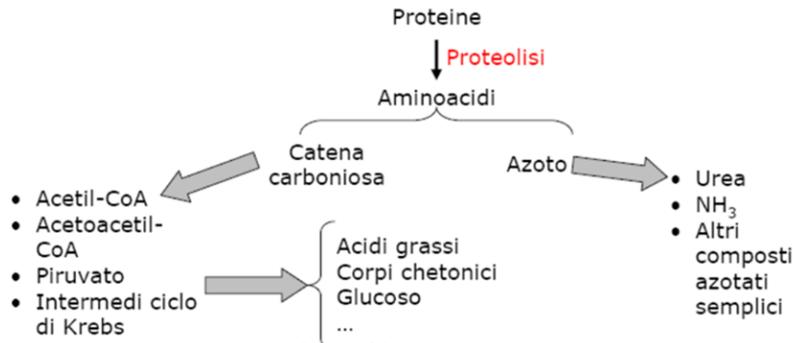
Amminoacidi chetogenici = giallo

Distacco gruppo carbossilico: decarbossilazione

- Via **alternativa** di utilizzo degli amminoacidi
- Distacco del gruppo **COOH** mediante la reazione catalizzata dall'enzima **amminoacido decarbossilasi**.
- Prodotti ottenuti sono indicate come **AMINE BIOGENE** (sostanze estremamente reattive, grande importanza biochimica e fisiologica)
- Es. istamina



Catabolismo degli amminoacidi



Rimozione del gruppo alfa-amminico mediante reazioni di transaminazione e deaminazione.

Eliminazione dell'N alfa-amminico sotto forma di ione ammonio o acido urico o urea, a seconda degli organismi.

Utilizzo dello scheletro carbonioso per scopi metabolici