

# 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

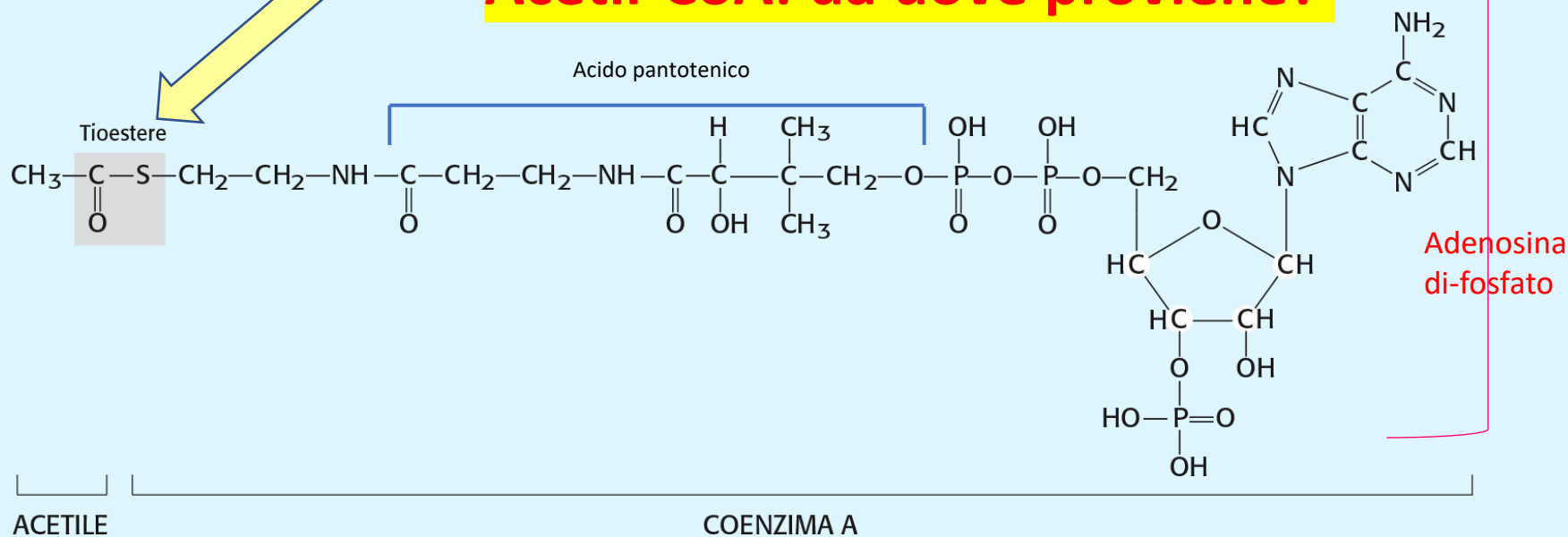
## **BIOSINTESI ACIDI GRASSI-LIPOGENESI**

- 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**

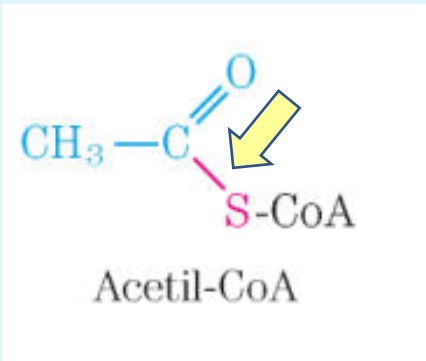
- Ogni ciclo porta all'allungamento della catena idrocarburica di un frammento **bi-carbonioso** fornito da 1 molecola di acetil coenzima A (acetil-CoA) **che presenta un legame ad alta energia**

# 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'acetil 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.**



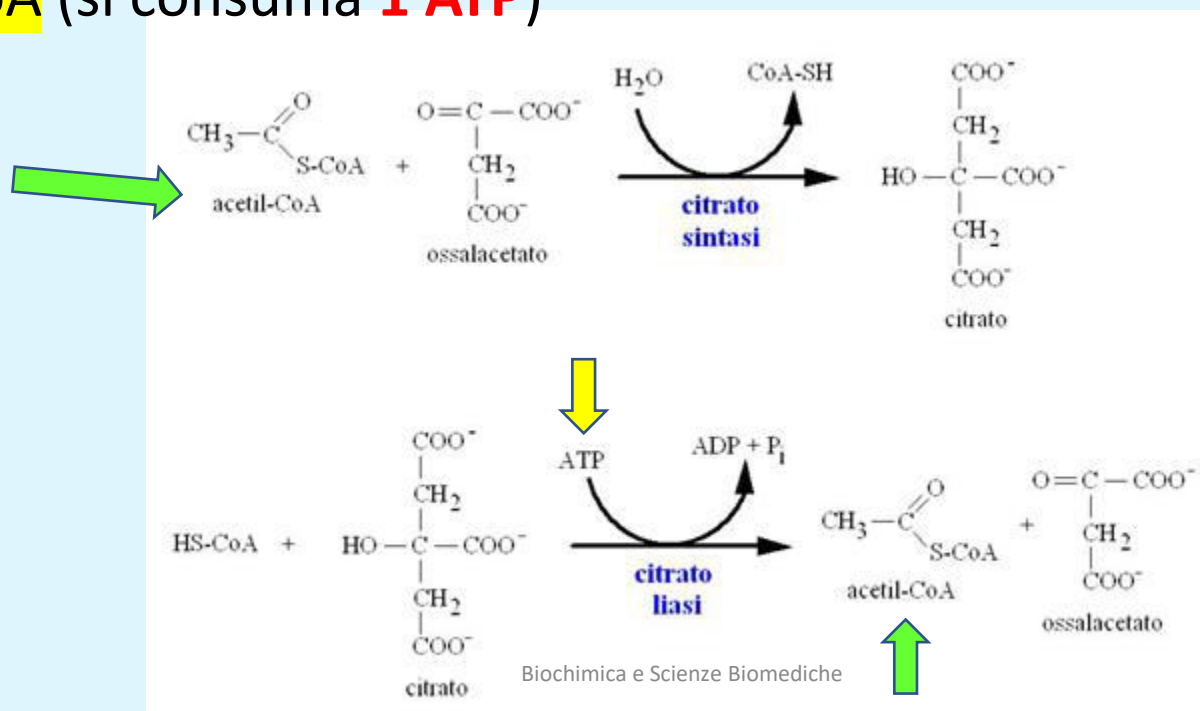


## Acetil-CoA: da dove proviene?

- 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**

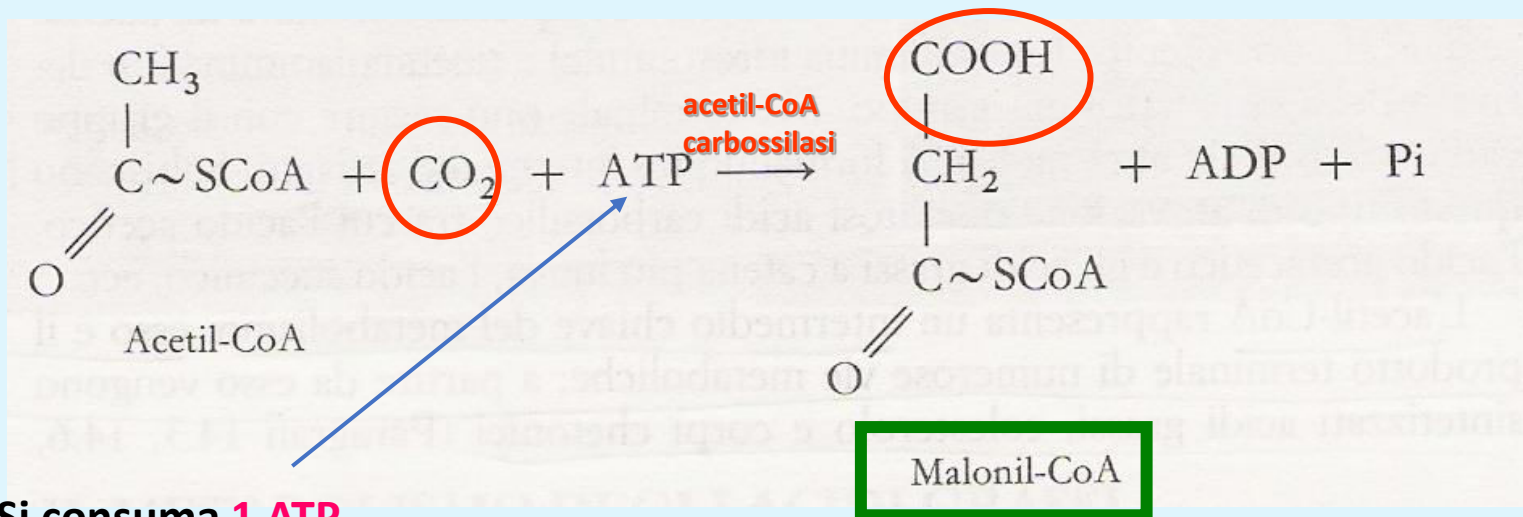
# Acetil-CoA: da dove proviene?

- **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** →

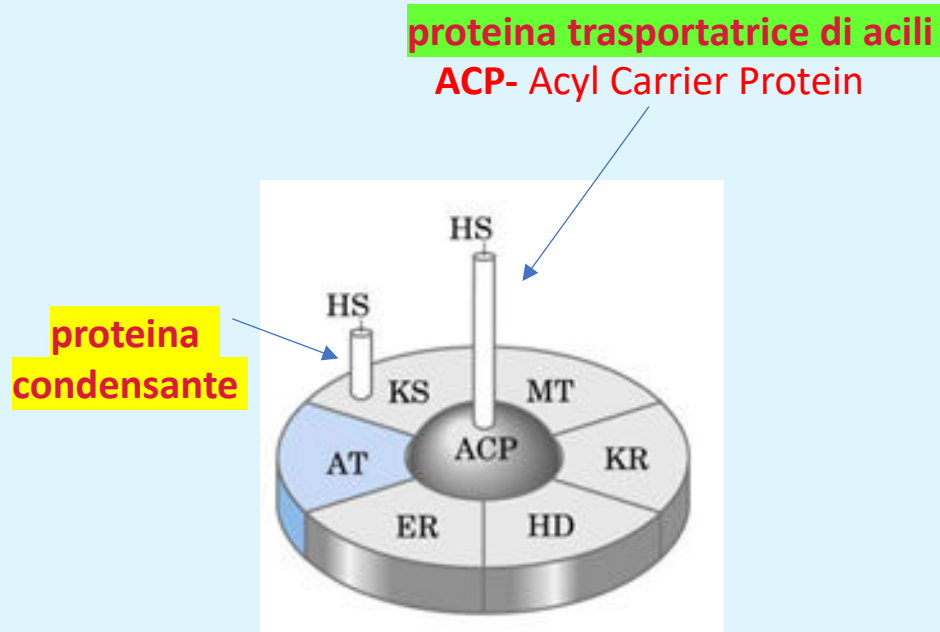


- Si consuma **1 ATP**

❑ 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

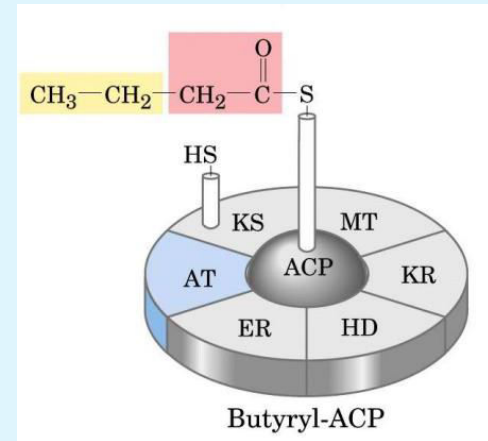
Catalizzata da **7 proteine strettamente associate** tanto da formare un complesso **multi-enzimatico** chiamato **ACIDO GRASSO SINTASI**



- 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.
- ✓ **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 **butirril- ACP** che resta legato all'ACP.

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

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

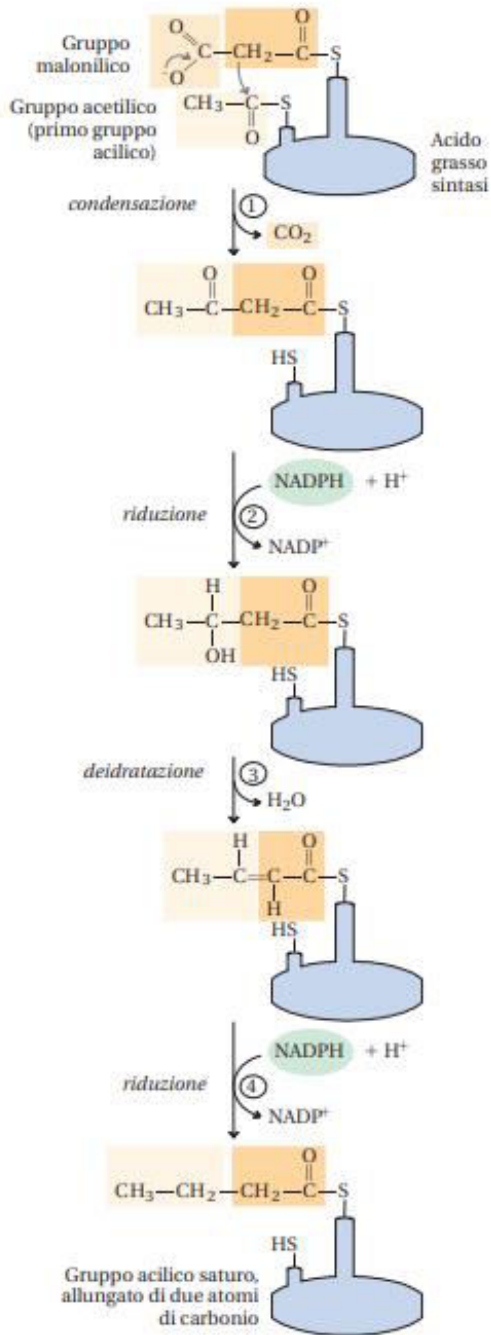
**Ad ogni ciclo si consumano: 1 ATP e 2 NADPH**

Per la sintesi del **dell'acido palmitico (C<sub>16</sub>)** occorrono sette cicli di reazioni catalizzate dall'acido grasso sintasi.

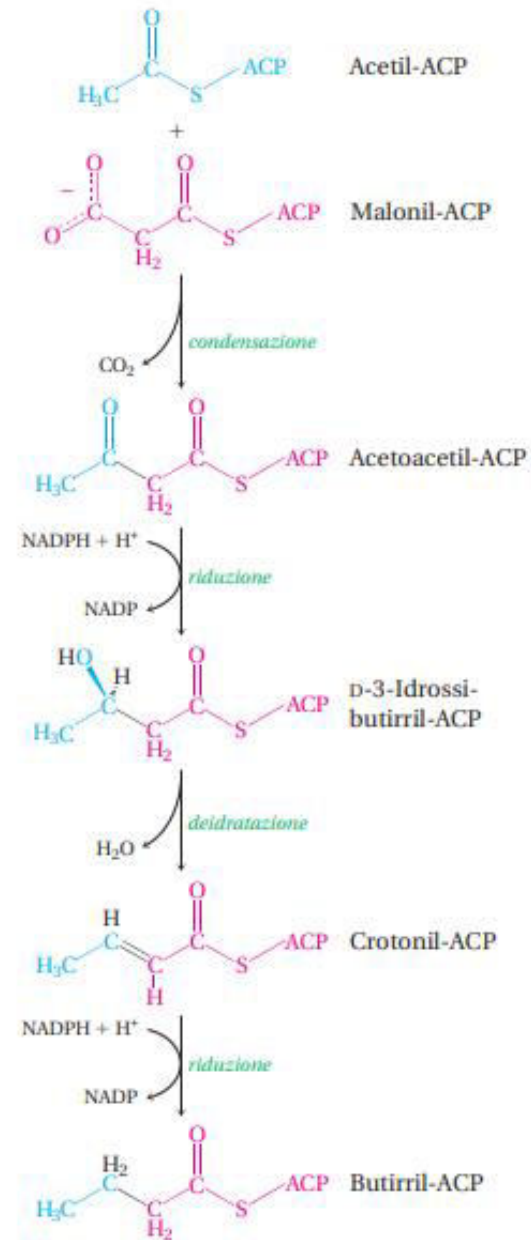
**Per sintetizzare una molecola di palmitato sono necessari i seguenti precursori:**

**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

---

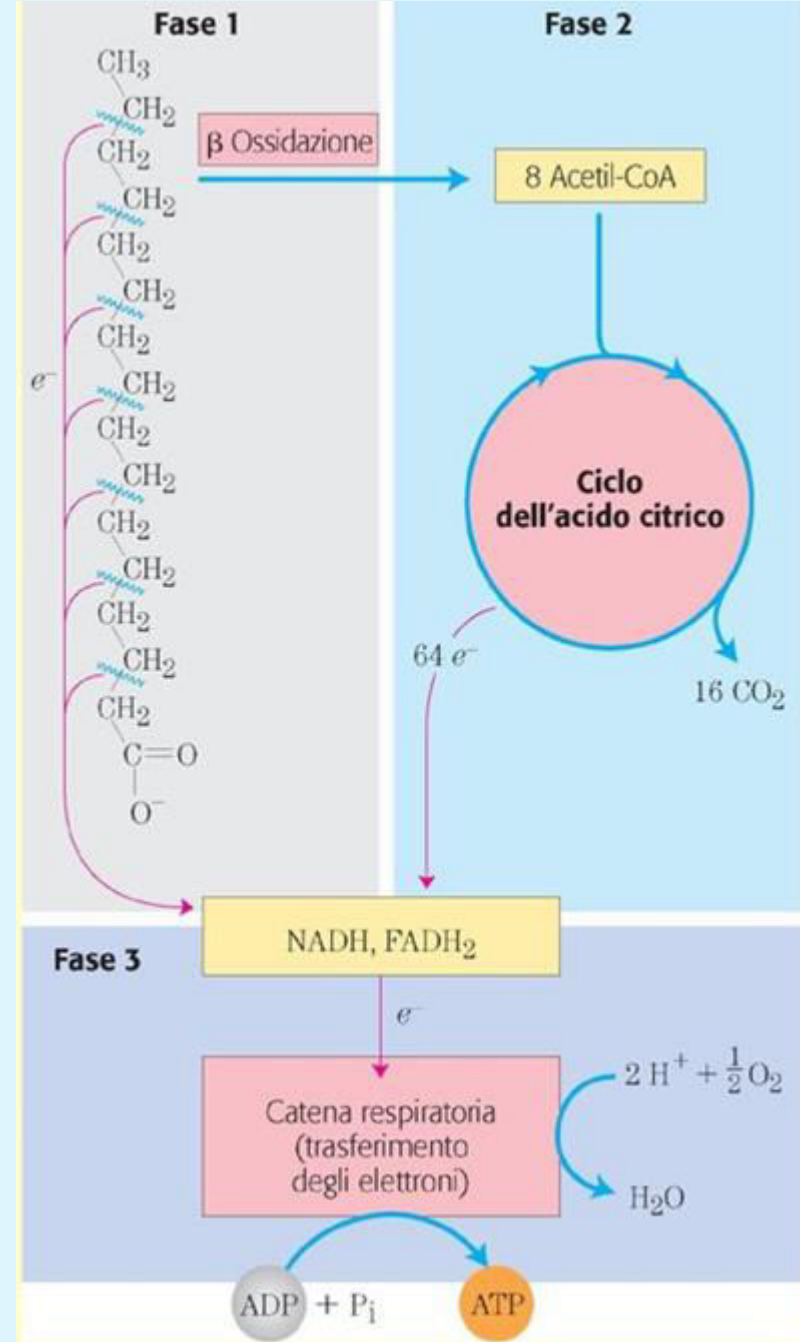
# CATABOLISMO ACIDI GRASSI

L'ossidazione degli acidi grassi avviene in tre fasi:

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

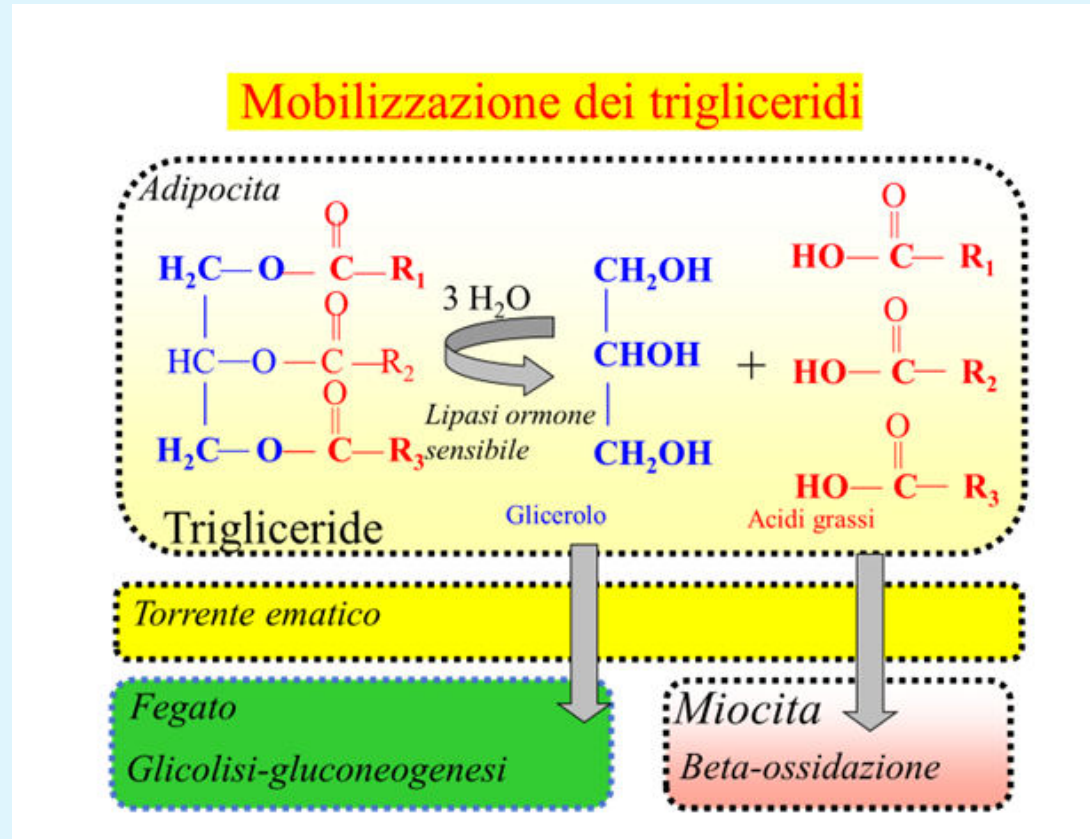
2) L'unità acetilica dell'acetil-CoA viene ossidata a  **$\text{CO}_2$  nel ciclo di Krebs**

3) I coenzimi ridotti  **$\text{NADH}$  e  $\text{FADH}_2$**  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.**



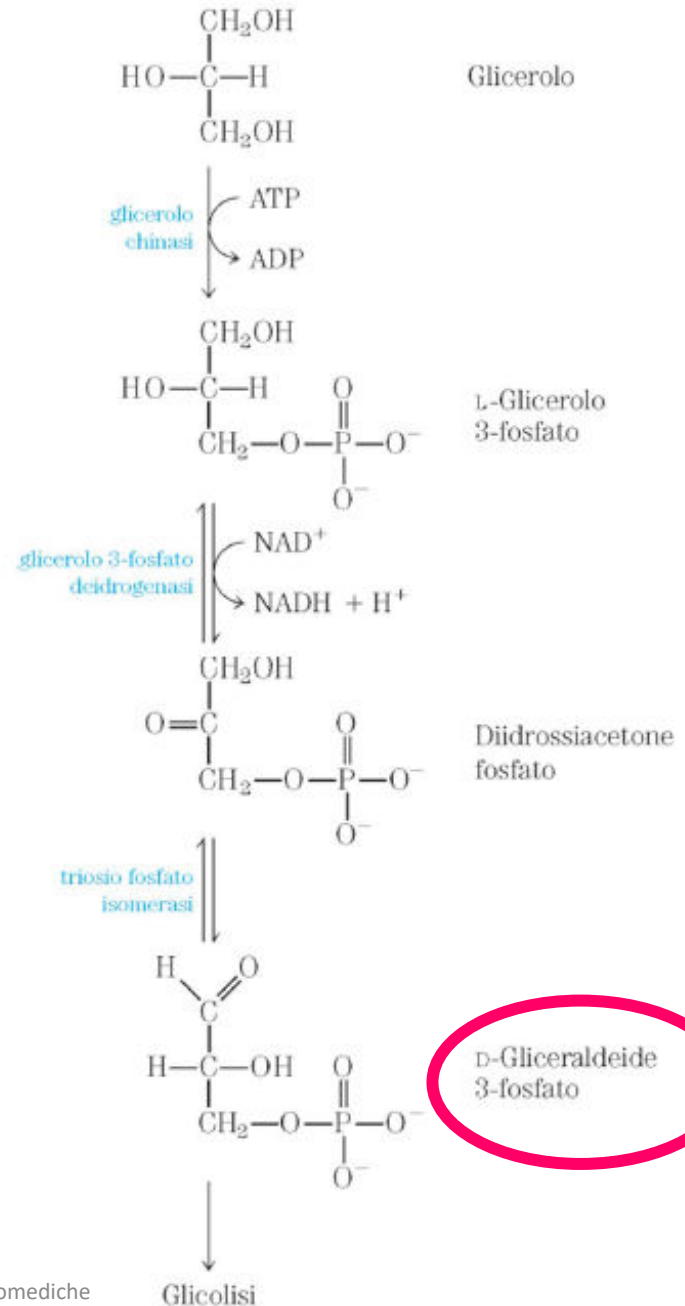
Il catabolismo e quindi l'utilizzo degli acidi grassi come fonte di energia (ATP) avviene seguendo questa sequenza:

- 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  $\beta$ -ossidazione



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

-----  
Anche ingresso nella **glugoneogenesi**



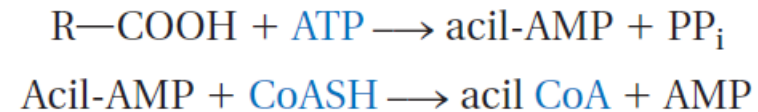
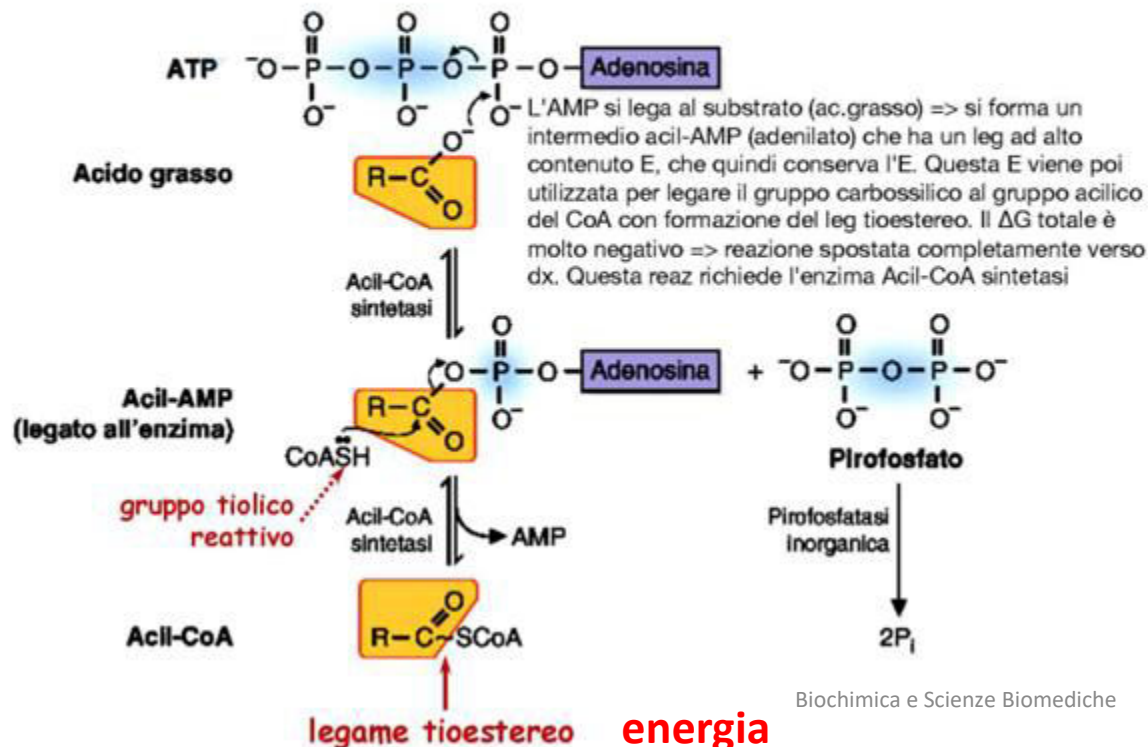
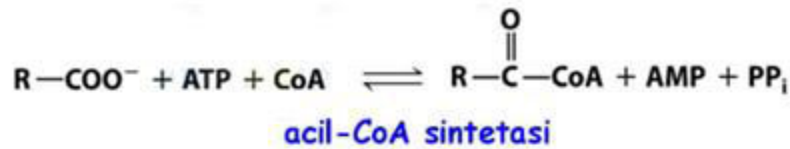


# Ingresso degli acidi grassi nei mitocondri

## 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

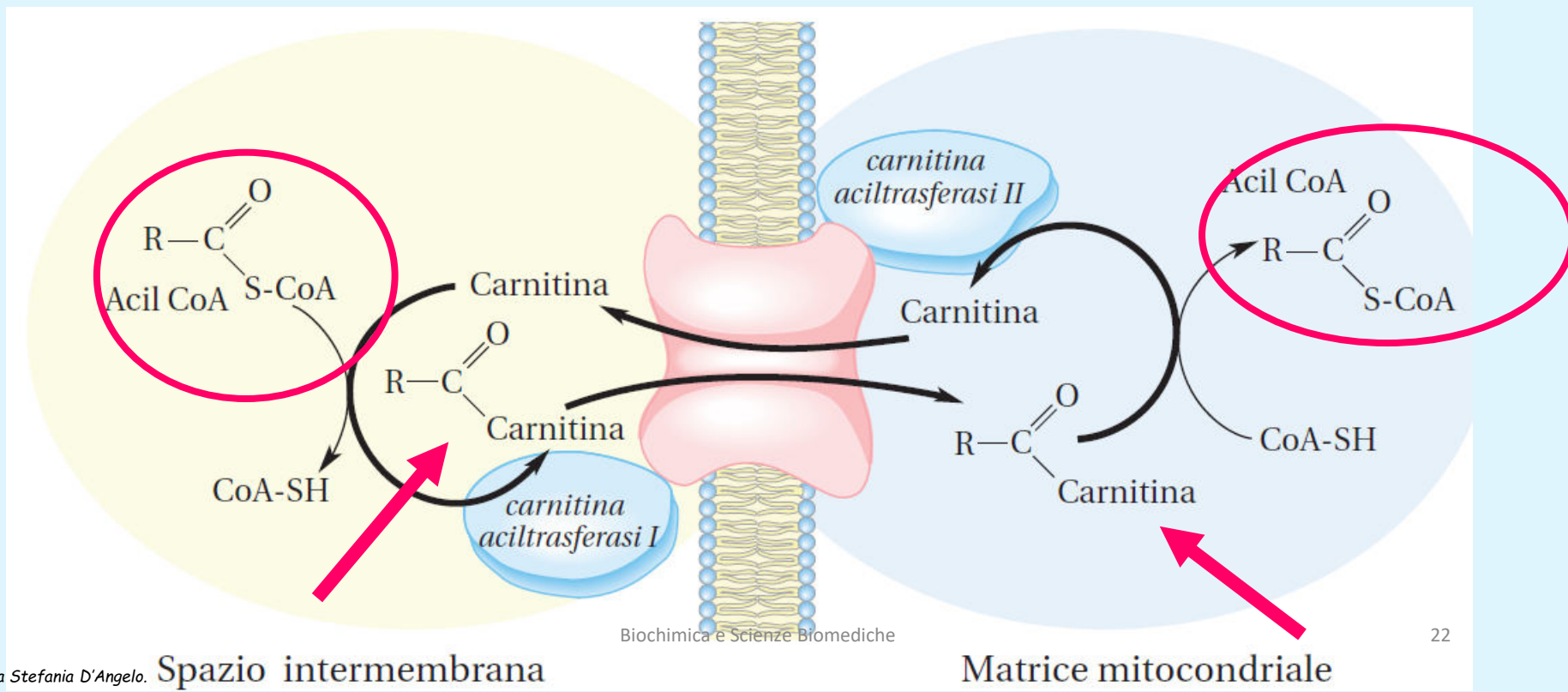
## 2. Tappa di trasferimento. Spostamento dell'Acil-CoA dal citosol alla matrice mitocondriale

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

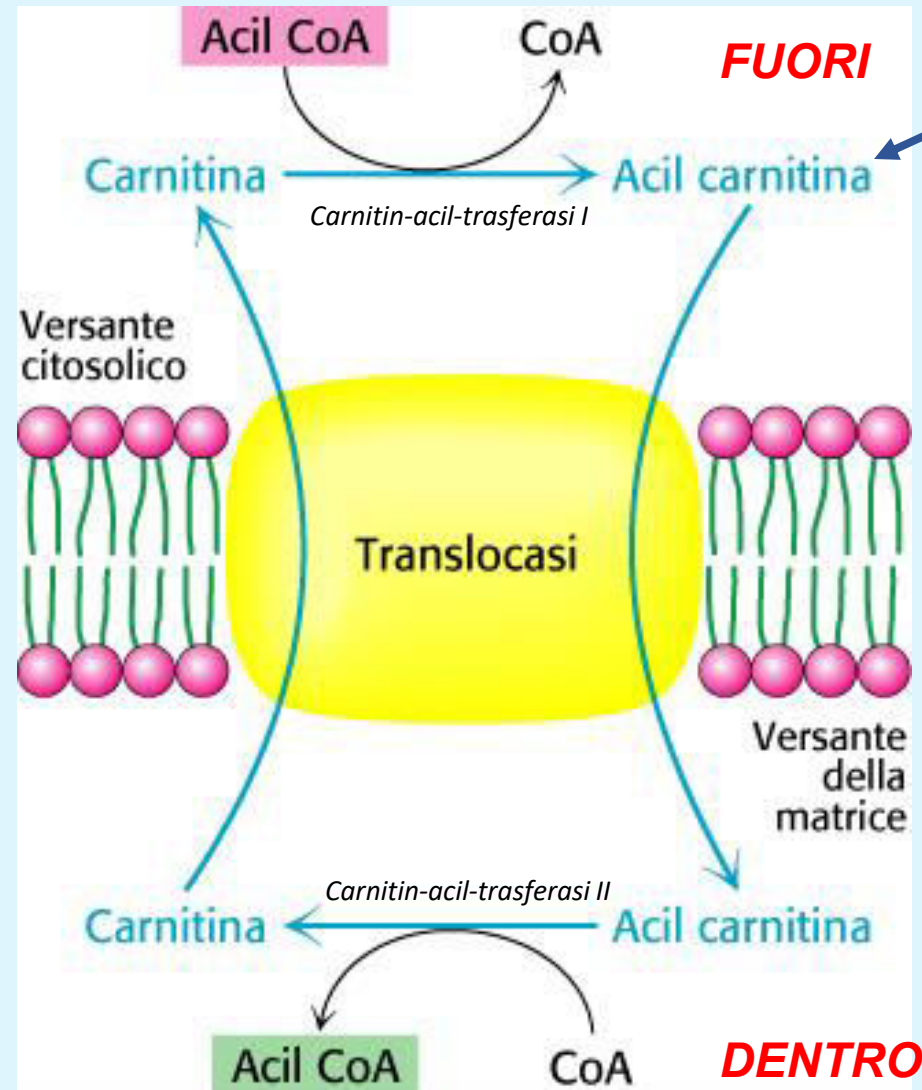
L'acido grasso viene perciò trasferito dal CoA su una **molecola trasportatrice**, la **carnitina**, in una reazione reversibile catalizzata dall'enzima **carnitina aciltrasferasi I**.

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, **reformando l'acil-CoA pronto per la  $\beta$ -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)

$\beta$ -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 ( $\beta$ )-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  **$\beta$ -ossidazione** non vengono prodotte direttamente molecole di ATP
- Prodotte molecole di acetil-CoA,  $\text{FADH}_2$  e  $\text{NADH}$ , la cui successiva ossidazione nei mitocondri si accompagna alla produzione di grandi quantità di ATP.

Le caratteristiche della  **$\beta$ -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  $\text{FAD}$  e  $\text{NAD}^+$

# $\beta$ -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 FADH<sub>2</sub> 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.***

# $\beta$ -OSSIDAZIONE

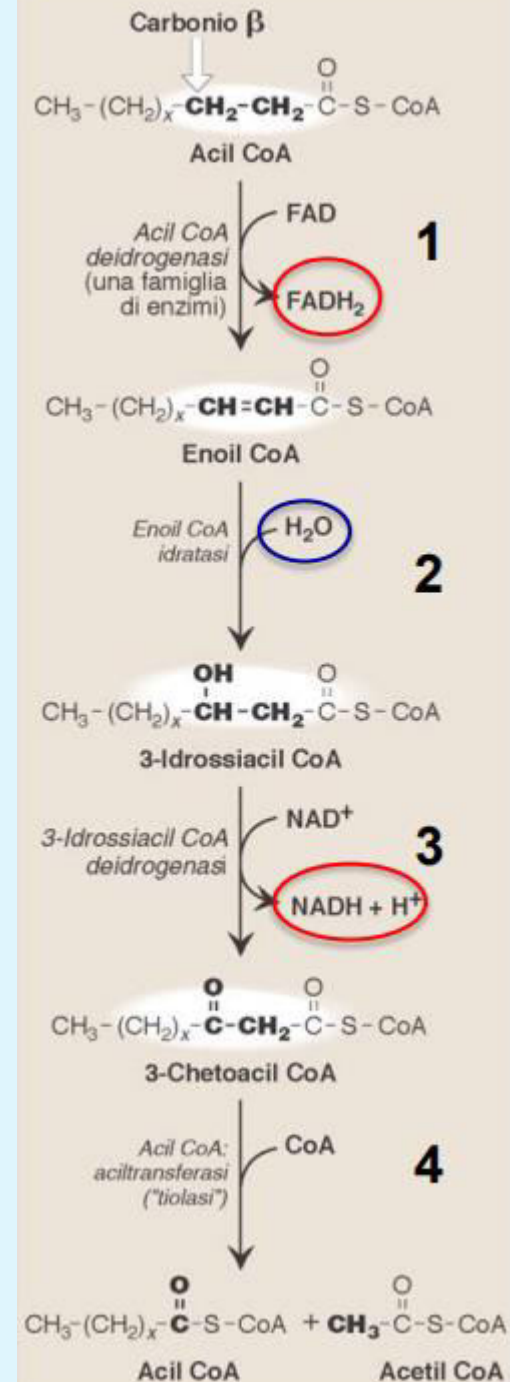
La molecola di Acil-CoA subisce una serie ciclica di 4 reazioni

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 FADH<sub>2</sub>

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 FADH<sub>2</sub>)**.



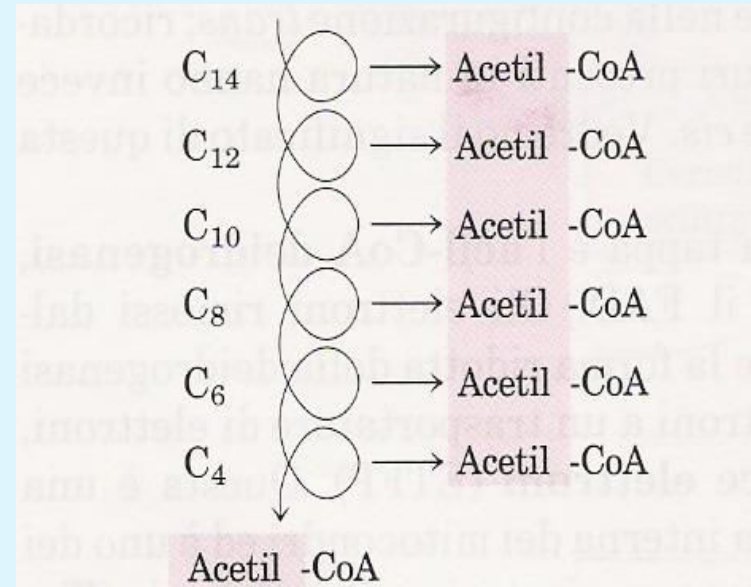
La  $\beta$ -ossidazione di 1 molecola di acido palmitico ( $C_{16}$ ) prevede 7 cicli.

Si ottengono:

8 molecole di acetil-CoA

7 NADH

7  $FADH_2$



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).

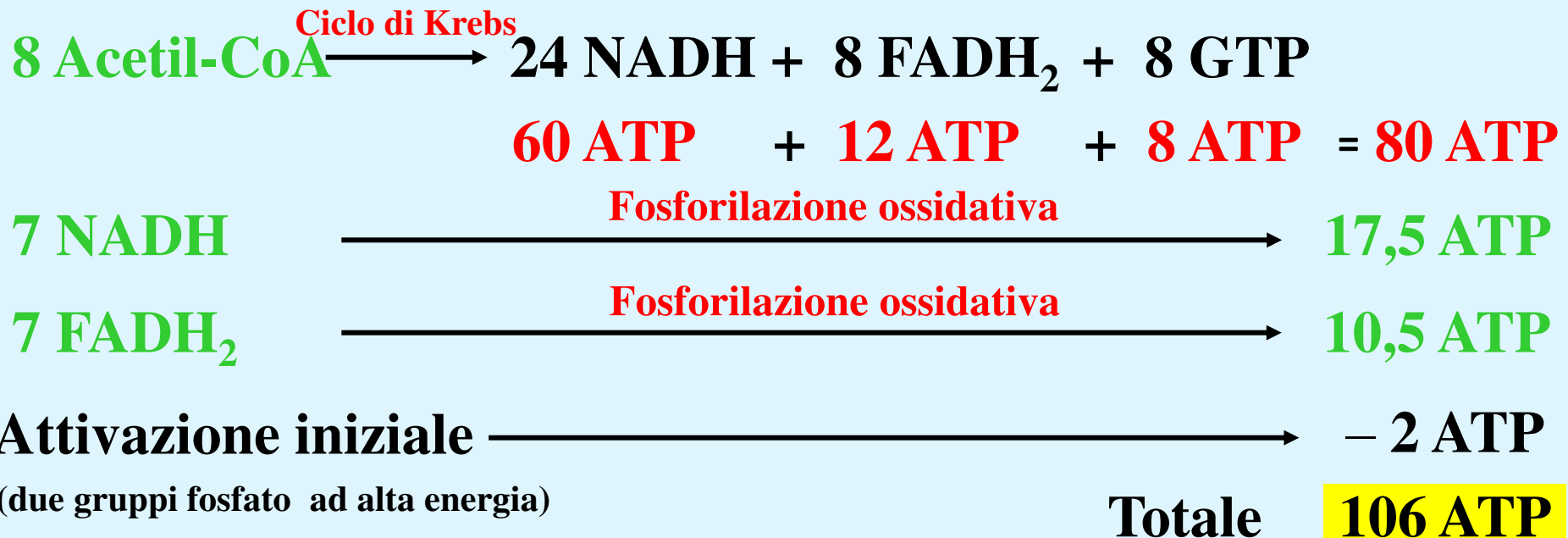
I **coenzimi ridotti** invece **cedono** gli **elettroni** (si ossidano) nella catena respiratoria e vengono riutilizzati nella loro forma ossidata.

# Bilancio energetico della $\beta$ -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 FADH<sub>2</sub>)**.

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



# 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  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi che la molecola di partenza della loro biosintesi (anche del **colesterolo** e dei **corpi chetonici**).



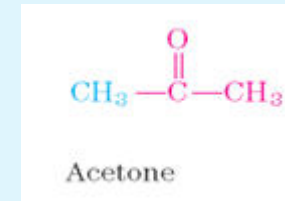
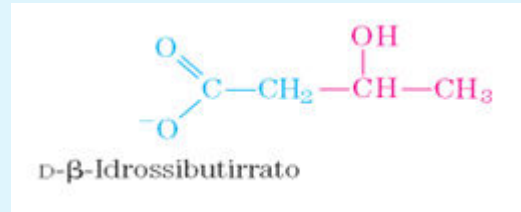
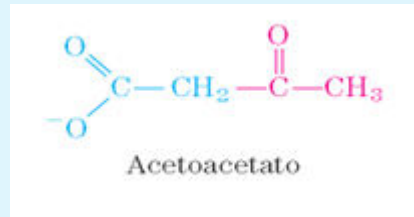
# CORPI CHETONICI

## I corpi chetonici sono:

acetoacetato

$\beta$ -idrossibutirrato (o 3-idrossibutirrato)

acetone



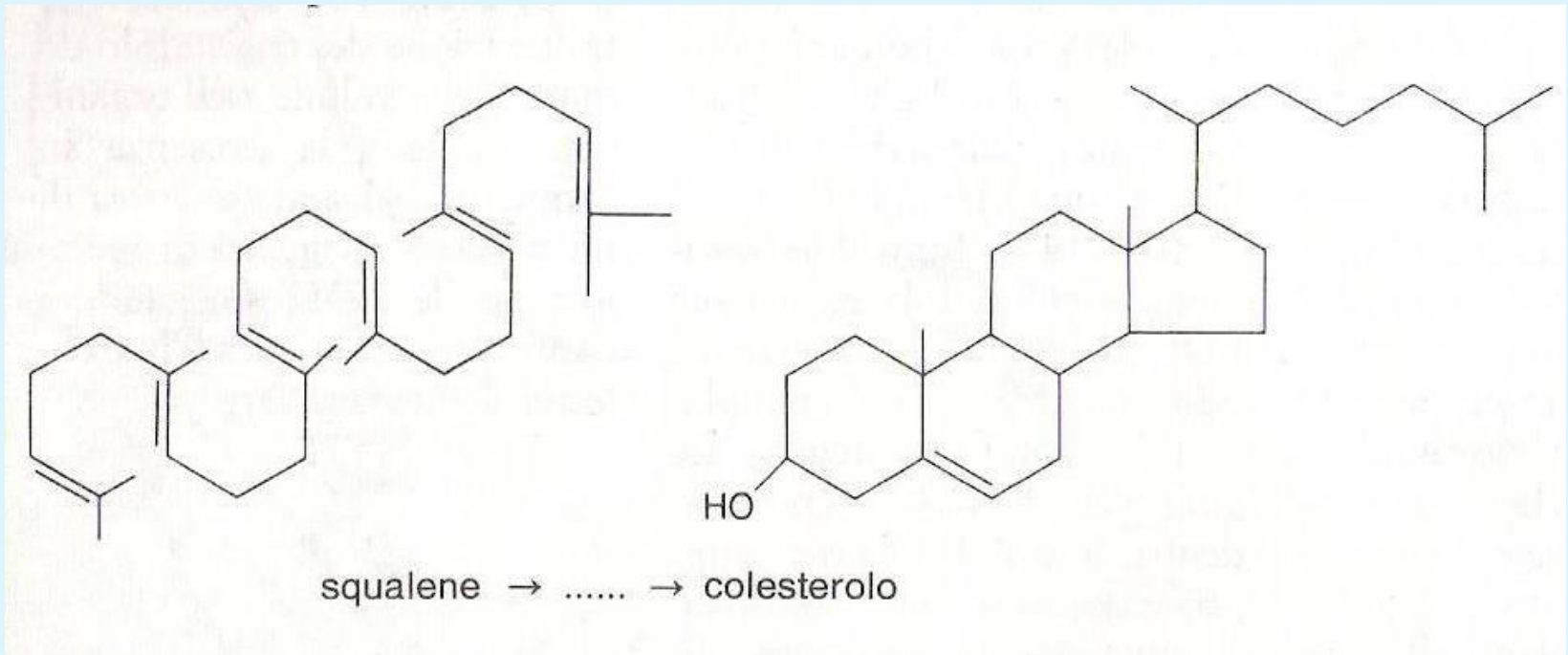
*Nel digiuno prolungato, il 75 % della richiesta energetica è soddisfatta dai corpi chetonici*

- 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**

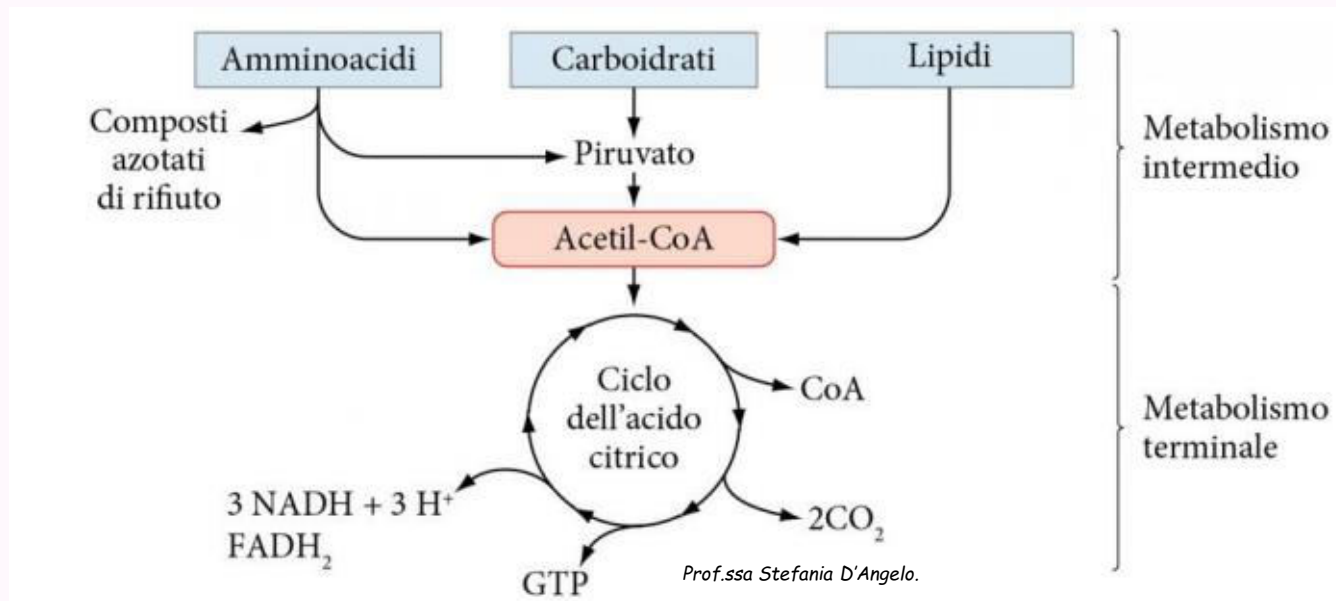
**METABOLISMO  
PROTEINE**

---

## 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



Assorbimento intestinale  
proteine esogena (dieta)

Turnover delle  
proteine tissutali

Biosintesi

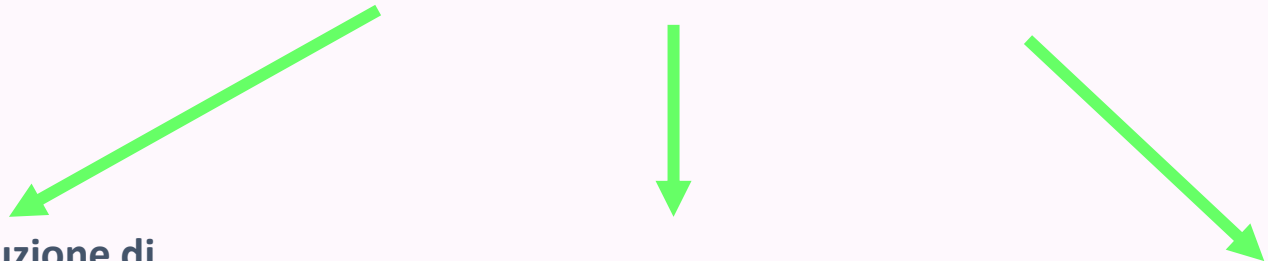


**Pool plasmatico amminoacidi**

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:

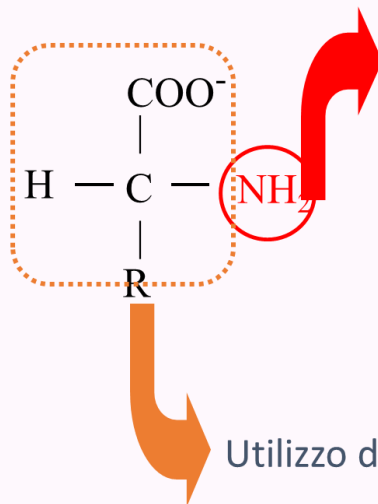
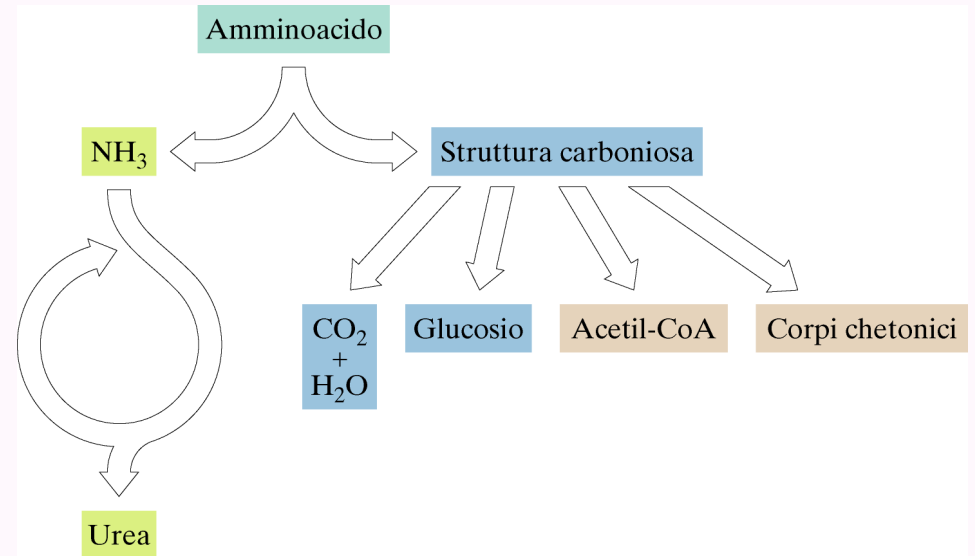
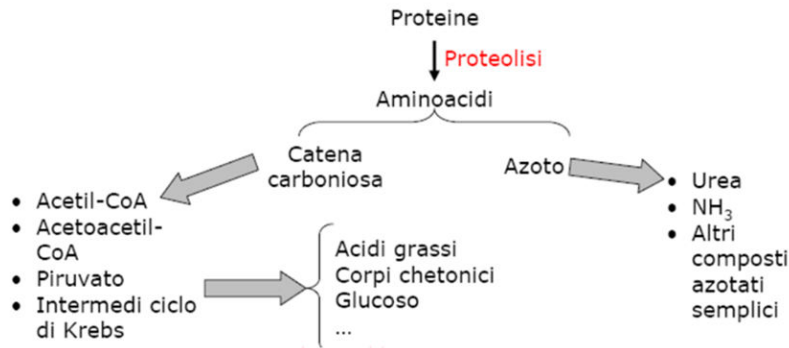
- per la sintesi di nuove proteine (turnover proteico)
- ossidati per produrre ATP
- conversione di un amminoacido in un altro
- produzione di intermedi di altre vie metaboliche o di loro derivati.

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**.



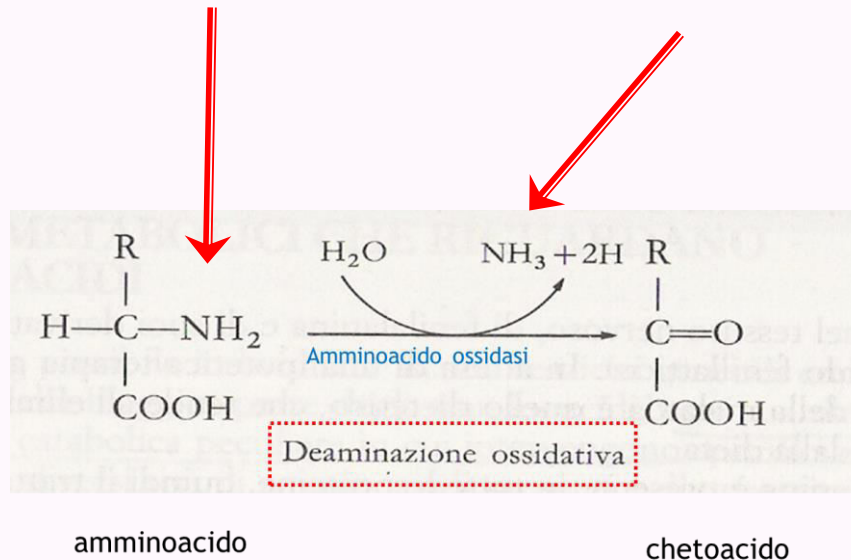
Al fegato arrivano direttamente sia gli amminoacidi dall'assorbimento intestinale sia quelli provenienti dalla degradazione delle proteine delle cellule costituenti l'organismo.

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**

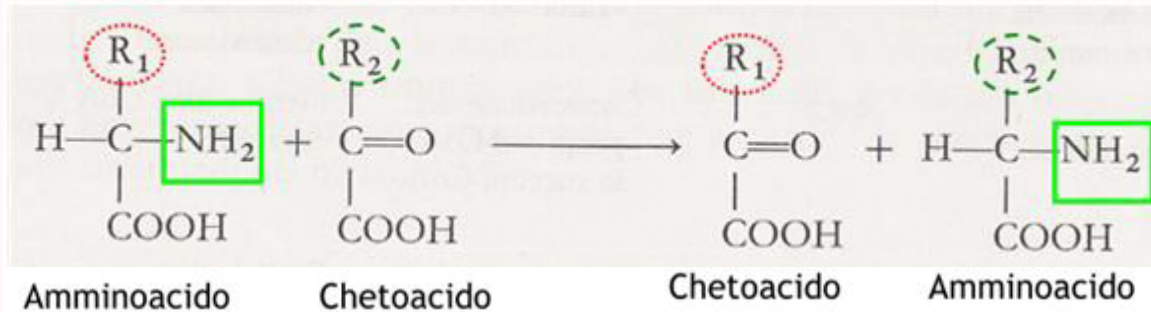
# 1. Deaminazione ossidativa



- Avviene prevalentemente nei **mitocondri**
- Con la **deaminazione ossidativa** un amminoacido PERDE il gruppo amminico sotto forma di **ammoniaca (NH<sub>3</sub>) (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 uno scarso valore metabolico.

## 2. Transaminazione

1. Trasferimento reversibile di un gruppo amminico da un aminoacido ad un  $\alpha$ -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.

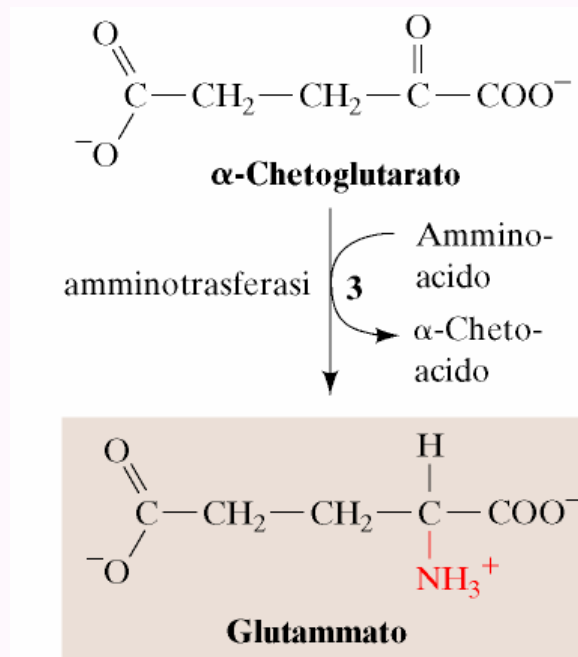
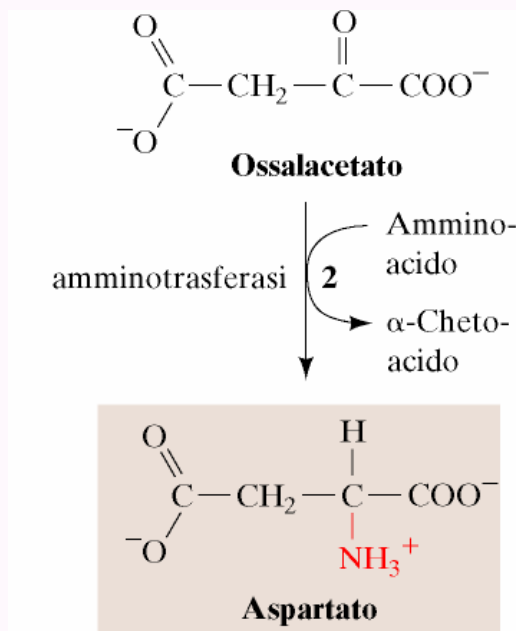
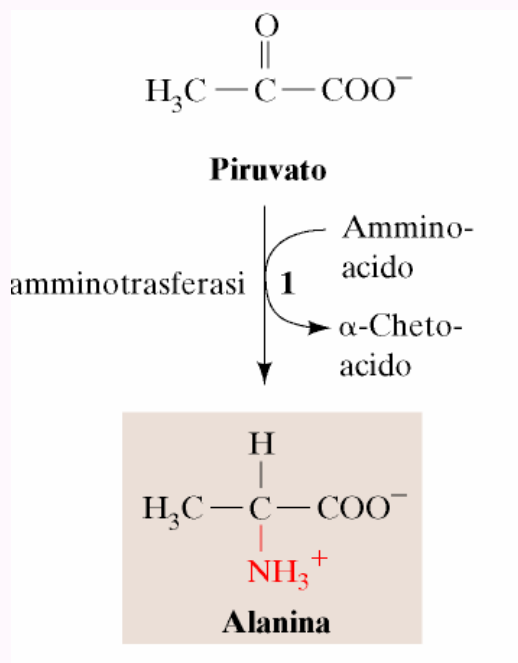
Gli aminoacidi **essenziali** sono quelli di cui **non esistono** i rispettivi alfa-chetoacidi

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

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

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

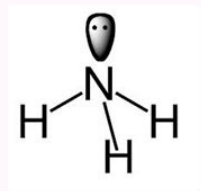
- Quasi tutti gli amminoacidi sono suscettibili a **transaminazione**
- Gli  **$\alpha$ -chetoacidi** metabolicamente più importanti (che ricevono più facilmente il gruppo amminico) e più abbondanti nelle cellule sono:
  - **acido piruvico (piruvato)**
  - **acido ossalacetico (ossalacetato)**
  - **acido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



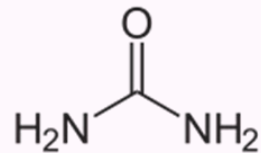
- **Le 3 transaminasi coinvolte sono:** glutammato transaminasi, alanina transaminasi, aspartato transaminasi **dal nome dei 3 amminoacidi che si formano**

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

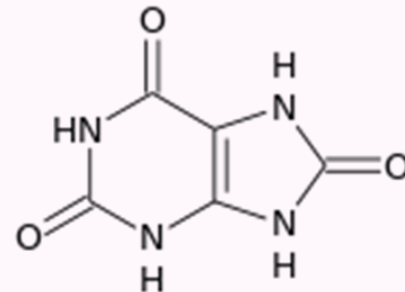
- A differenza del glucosio e degli acidi grassi (che contengono solo carbonio, idrogeno e ossigeno) questi composti presentano anche **azoto**.
- Il **catabolismo** degli amminoacidi produce quindi, oltre ad intermedi utilizzabili nel metabolismo terminale, anche **composti azotati** che devono essere 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

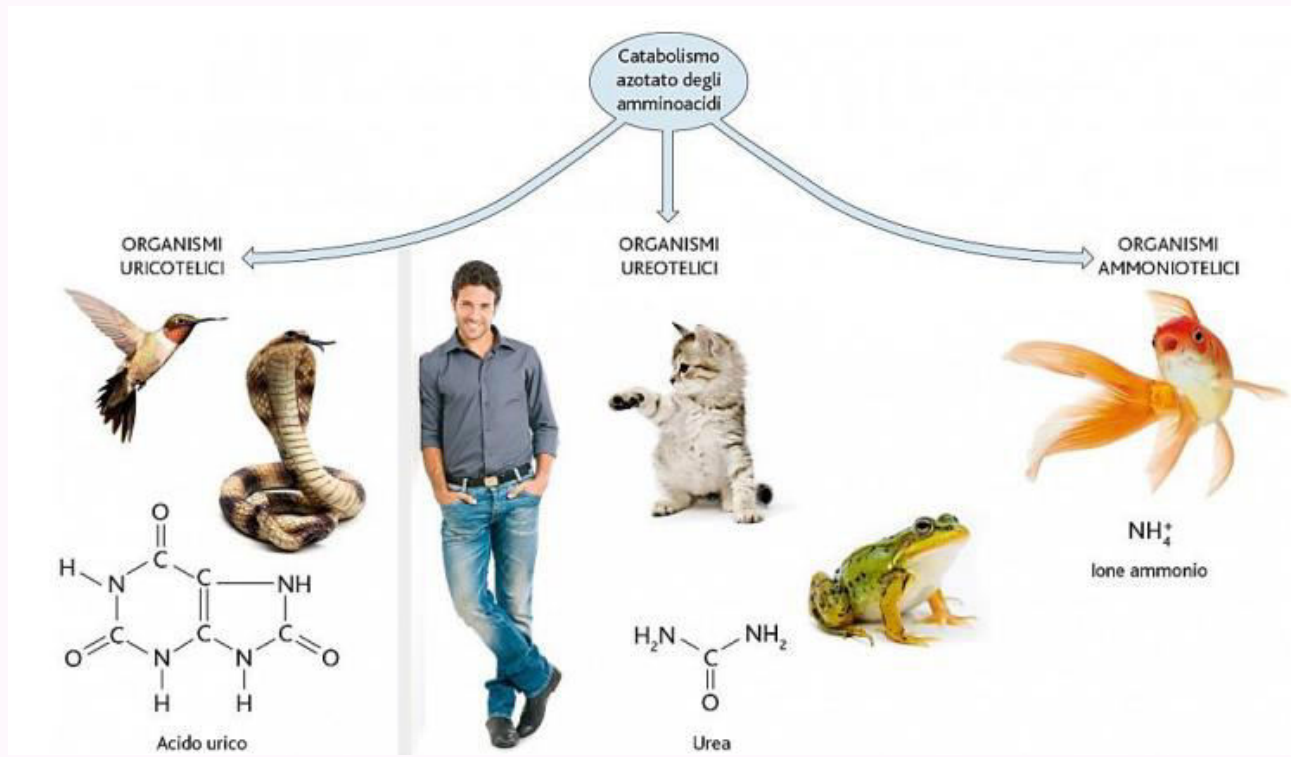


Acido urico



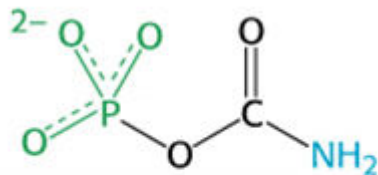
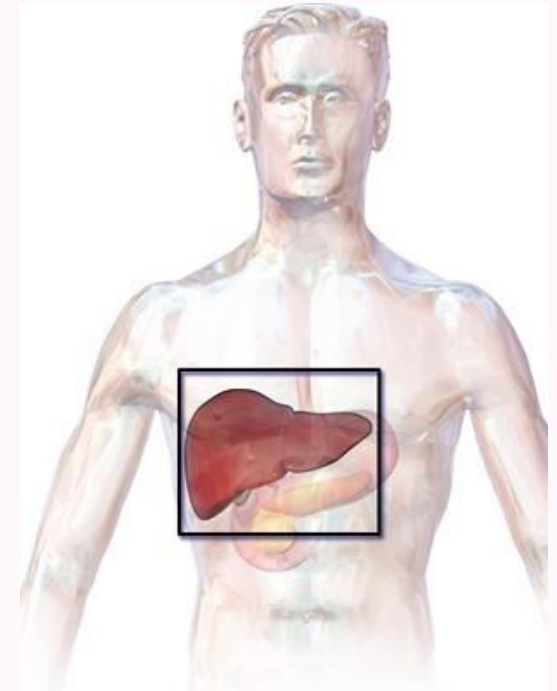
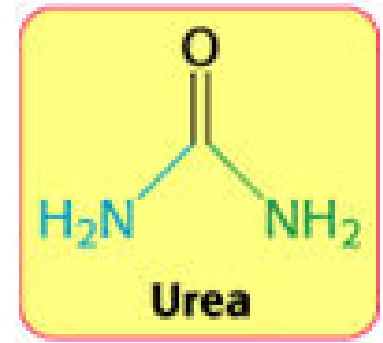
E' possibile classificare le specie animali in base al **prodotto di escrezione dell' azoto**:

- ✓ 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

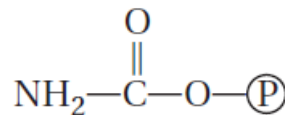


# Ciclo dell'urea

- 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**
- 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).

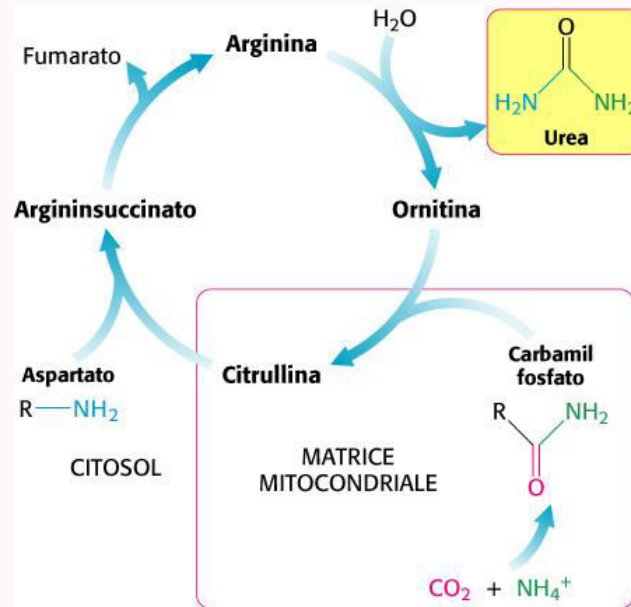


Carbamil fosfato



# 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  **$\alpha$ -chetoglutarato**, 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**

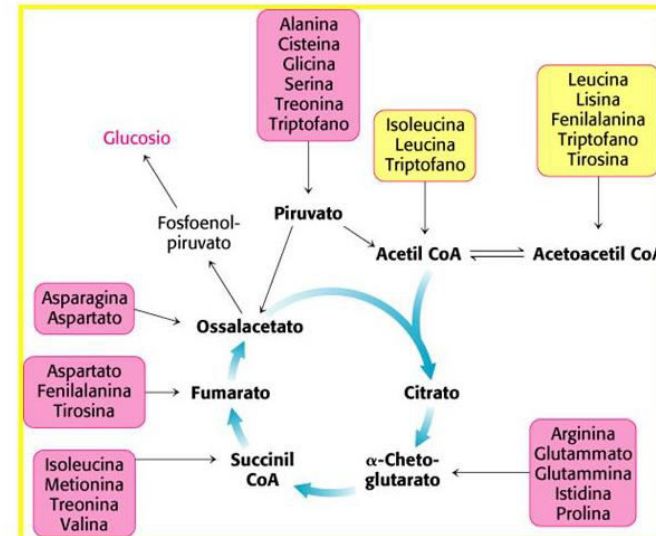
A seconda del tipo di intermedio prodotto dalla demolizione della loro catena carboniosa, si distinguono:

- **AA gluco-** **glucogenici**: produzione di intermedi utilizzabili per la biosintesi del glucosio attraverso la gluconeogenesi.
- **AA cheto-** **chetogenici**: produzione di intermedi 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 CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O.

- **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 aminoacidi
- 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

