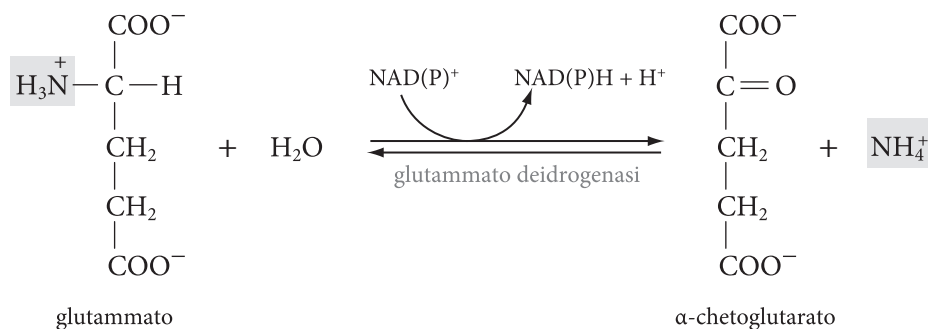


Capitolo 8 IL METABOLISMO DEI COMPOSTI AZOTATI

- 1 Gli amminoacidi sono coinvolti prevalentemente in processi plastici di sintesi e di degradazione, grazie ai quali le cellule rinnovano continuamente le loro proteine, e sono usati solo in minima parte a scopi energetici: il catabolismo degli amminoacidi fornisce solo il 15% dell'energia necessaria giornalmente all'organismo umano. (*Suggerimento*: si veda pag. 107)
- 2 Il bilancio azotato è dato dalla sommatoria dei processi anabolici e catabolici che coinvolgono gli amminoacidi e gli altri composti azotati. In un uomo adulto sano questo valore è pari a zero, perché i livelli intracellulari delle proteine e degli altri composti azotati rimangono costanti nel tempo; si può avere invece un bilancio azotato positivo, quindi una prevalenza di processi anabolici, nei bambini e nelle donne in gravidanza (dovuto ai processi di accrescimento), o un bilancio azotato negativo, con prevalenza di processi catabolici, in corso di gravi malattie o durante il digiuno prolungato. (*Suggerimento*: si veda pag. 107)
- 3 Gli amminoacidi sono destinati prima di tutto alla biosintesi delle proteine, ma possono anche essere degradati per produrre energia; inoltre possono essere utilizzati per produrre intermedi di altre vie metaboliche, convertiti in altri amminoacidi, oppure utilizzati per produrre alcune sostanze di notevole importanza biologica. (*Suggerimento*: si veda pag. 107)
- 4 Gli alimenti a maggior contenuto proteico sono: carne, pesce, uova, latte e derivati, fra gli alimenti di origine animale, cereali e legumi, fra gli alimenti di origine vegetale. (*Suggerimento*: si veda pag. 108)
- 5 Il valore biologico di una proteina è un parametro che indica i livelli di assimilazione dell'azoto contenuto in essa. Una proteina a elevato valore biologico, come quelle contenute negli alimenti di origine animale, contiene tutti gli amminoacidi essenziali in proporzioni adeguate alle esigenze dell'organismo; le proteine a basso valore biologico, invece, come quelle contenute negli alimenti di origine vegetale, sono generalmente prive di uno o più amminoacidi essenziali. (*Suggerimento*: si vedano pagg. 108-109)
- 6 La digestione delle proteine alimentari inizia nello stomaco e si completa nel duodeno: nello stomaco agisce il succo gastrico, ricco di HCl e dell'enzima proteolitico pepsina; nel duodeno agisce il succo pancreatico, ricco di ioni bicarbonato, enzimi proteolitici e altri enzimi secreti dalle cellule intestinali. (*Suggerimento*: si veda pag. 110)
- 7 Gastric juice is made of HCl 0,15 M and pepsin, an enzyme that degrades proteins into peptides. Gastric cells release pepsinogen, pepsin's precursor, whose activation is induced by gastric acid pH; moreover acid pH helps protein denaturation. (*Suggerimento*: si veda pag. 110)
- 8 Il succo pancreatico viene prodotto dal pancreas e riversato nel duodeno; contiene ioni bicarbonato ed enzimi proteolitici quali tripsina, chimotripsina ed elastasi e ha un valore di pH vicino a 8. (*Suggerimento*: si veda pag. 110)
- 9 I più importanti enzimi coinvolti nella digestione delle proteine si trovano nello stomaco e nel duodeno; nello stomaco il principale enzima è la pepsina, prodotta dalle cellule gastriche, che ha la funzione di idrolizzare le proteine

in frammenti polipeptidici; nel duodeno vi sono diversi enzimi contenuti nel succo pancreatico, fra cui tripsina, chimotripsina, elastasi, carbossipeptidasi, che riducono i frammenti polipeptidici in oligopeptidi, amminopeptidasi e dipeptidasi, che riducono gli oligopeptidi e i dipeptidi in singoli amminoacidi. (*Suggerimento*: si veda pag. 111)

- 10 Gli amminoacidi prodotti dalla digestione delle proteine alimentari vengono assorbiti dalle cellule intestinali e sono riversati nel circolo sanguigno della vena porta, mediante la quale giungono al fegato; da qui verranno poi distribuiti a tutti gli altri organi. (*Suggerimento*: si veda pag. 111)
- 11 Gli amminoacidi sono caratterizzati tutti da catene laterali diverse, quindi seguono percorsi metabolici distinti; nonostante questo, l'inizio della via metabolica è comune a tutti gli amminoacidi e consiste nella perdita del gruppo α -amminico. Questa prima reazione si realizza mediante la combinazione di due processi: la transaminazione e la deaminazione ossidativa del glutammato. (*Suggerimento*: si veda pag. 112)
- 12 La transaminazione consiste nel trasferimento reversibile del gruppo α -amminico da un amminoacido donatore a un α -chetoacido accettore. Con questa reazione l'amminoacido donatore si trasforma nell' α -chetoacido corrispondente, mentre l' α -chetoacido accettore genera l'amminoacido corrispondente; gli enzimi che catalizzano queste reazioni sono chiamati transaminasi. (*Suggerimento*: si veda pag. 112)
- 13 The most-common acceptor of amino group in transaminase reactions is α -ketoglutarate, which accepts amino group and converts into glutamate. Others acceptors of amino group in transaminase reactions are oxaloacetate and pyruvate. (*Suggerimento*: si veda pag. 112)
- 14 Il glutammato va incontro a deaminazione grazie all'azione della glutammato deidrogenasi, un enzima dipendente da NAD^+ o NADP^+ , localizzato nei mitocondri; il glutammato libera l'azoto amminico sotto forma di ione ammonio NH_4^+ , e si trasforma in α -chetoglutarato. (*Suggerimento*: si veda pag. 112)



- 15 Solo il glutammato può eliminare il gruppo α -amminico in modo diretto, mentre per gli altri amminoacidi non esistono deidrogenasi analoghe. Per eliminare il gruppo amminico di quasi tutti gli altri amminoacidi si utilizzano due reazioni: la reazione di transaminazione, che sposta il gruppo amminico da un amminoacido all' α -chetoglutarato, trasformandolo in glutammato, e la reazio-

ne di deidrogenazione catalizzata dalla glutammato deidrogenasi, che elimina lo ione ammonio dal glutammato, rigenerando l' α -chetoglutarato. Questo accoppiamento fra le reazioni di transaminazione e deaminazione ossidativa del glutammato viene chiamato ciclo del glutammato. (*Suggerimento*: si veda pag. 113)

- 16** In seguito alla deaminazione, gli amminoacidi vanno incontro ad altre reazioni a carico della catena laterale, che portano ad ottenere una molecola più semplice. In base al tipo di intermedio prodotto dalla demolizione della catena carboniosa gli amminoacidi sono classificati in due tipi: quelli che portano alla formazione di piruvato, ossalacetato o di qualsiasi altra sostanza utilizzabile dal fegato per sintetizzare glucosio sono detti glucogenici, quelli invece dal cui catabolismo si ottiene acetyl-CoA o acetoacetato vengono chiamati chetogenici. (*Suggerimento*: si vedano pagg. 113-114, paragrafo 8.5)
- 17** Lo ione ammonio prodotto dalle reazioni di deaminazione degli amminoacidi deve essere continuamente allontanato dalle cellule, altrimenti l'equilibrio della reazione catalizzata dalla glutammato deidrogenasi si sposterebbe verso sinistra, riducendo nei mitocondri la quantità α -chetoglutarato, necessario per la respirazione cellulare; questo avrebbe conseguenze molto negative sul bilancio energetico delle cellule degli organi più sensibili, come il cervello. (*Suggerimento*: si veda pag. 114, paragrafo 8.6)
- 18** Lo ione ammonio può essere allontanato dalle cellule con due diversi processi metabolici. Nelle cellule del cervello e di altri organi e tessuti, lo ione ammonio reagisce con una molecola di glutammato formando glutammina, un amminoacido; la glutammina viene immessa in circolo e captata dal fegato, dove subisce una reazione di idrolisi, rigenerando glutammato e liberando ione ammonio, che viene utilizzato dal fegato per sintetizzare urea. Nel muscolo, invece, i gruppi amminici degli amminoacidi vengono trasferiti sul piruvato mediante reazioni di transaminazione, con formazione di alanina; questa viene immessa in circolo e captata dal fegato, dove subisce una reazione di transaminazione con l' α -chetoglutarato, generando glutammato e piruvato; il primo subisce una reazione di deidrogenazione e forma lo ione ammonio destinato alla sintesi dell'urea, il secondo viene utilizzato nella gluconeogenesi per formare glucosio, che potrà poi tornare al muscolo ed essere utilizzato come fonte di energia. (*Suggerimento*: si vedano pagg. 114-115)
- 19** Il ciclo glucosio-alanina è un ciclo metabolico che avviene tra due organi distinti, i muscoli e il fegato: nel muscolo gli amminoacidi reagiscono con il piruvato per transaminazione generando alanina, questa poi viene trasferita al fegato, dove, tramite reazioni di transaminazione e deidrogenazione, rigenera lo ione ammonio, e produce precursori per la sintesi di glucosio, che ritornerà poi al muscolo. Questo processo ha quindi due scopi metabolici: l'eliminazione dello ione ammonio prodotto dal catabolismo degli amminoacidi nel muscolo e il recupero del piruvato prodotto dalla glicolisi muscolare. (*Suggerimento*: si veda pag. 115)

- 20 Negli animali, l'eliminazione dei prodotti azotati del catabolismo degli amminoacidi può seguire strategie diverse e, in base alla molecola escreta, gli animali vengono classificati come ammoniotelici, uricotelici o ureotelici. Gli organismi ammoniotelici (pesci e animali acquatici) eliminano l'azoto direttamente come ione ammonio; gli organismi uricotelici (uccelli e rettili) trasformano l'ammonio in acido urico, che viene eliminato sotto forma di un escreto denso e pastoso contenente pochissima acqua; gli animali ureotelici (mammiferi e anfibi) eliminano lo ione ammonio sotto forma di urea, la cui escrezione richiede l'eliminazione di quantità notevoli di acqua. (*Suggerimento*: si veda pag. 116)
- 21 Prima di entrare nel ciclo dell'urea, lo ione ammonio deve essere attivato attraverso la trasformazione in un composto ad alta energia di idrolisi: il carbamilfosfato. La carbamilfosfato sintetasi I catalizza la reazione di sintesi di carbamilfosfato, che avviene nei mitocondri e richiede l'idrolisi di due molecole di ATP. (*Suggerimento*: si veda pag. 117)
- 22 Il ciclo dell'urea avviene nei mitocondri e nel citoplasma delle cellule epatiche e ha lo scopo di trasformare lo ione ammonio in urea. All'interno dei mitocondri il carbamilfosfato reagisce con una molecola di ornitina, producendo citrullina, quindi un trasportatore della membrana mitocondriale interna trasferisce la citrullina nel citoplasma, dove avvengono le ulteriori trasformazioni del ciclo, fino alla formazione dell'urea, ottenuta per parziale idrolisi della catena laterale dell'arginina. Il secondo dei due atomi di azoto dell'urea viene fornito da una molecola di aspartato, che si genera attraverso reazioni di transaminazione fra un qualsiasi amminoacido e l'ossalacetato. (*Suggerimento*: si veda pag. 117)
- 23 L'urea prodotta dal fegato viene immessa in circolo ed eliminata per via urinaria, e la sua escrezione è accompagnata dall'eliminazione di notevoli quantità di acqua. Gli organismi ureotelici (cioè che eliminano urea come principale prodotto azotato) devono quindi essere in grado di accumulare riserve idriche e devono vivere in ambienti in cui l'acqua è disponibile. (*Suggerimento*: si vedano pagg. 117-118, paragrafo 8.7)
- 24 Oltre a rappresentare le unità costitutive delle proteine, gli amminoacidi possono agire anche come precursori di molecole di importanza fisiologica. Per esempio gli amminoacidi possono subire una reazione di decarbossilazione e formare le ammine. Inoltre gli ormoni tiroidei derivano da un amminoacido, la tirosina, mentre l'eme dell'emoglobina e dei citocromi deriva dalla glicina. Le basi azotate che costituiscono i nucleotidi degli acidi nucleici vengono sintetizzate con il contributo di amminoacidi quali aspartato, glutammina e glicina. La fosfocreatina contenuta nelle cellule muscolari deriva da glicina e arginina. (*Suggerimento*: si vedano pagg. 118-119, paragrafo 8.8)
- 25 Si definiscono ammine biogene quelle ammine, prodotte dagli amminoacidi per decarbossilazione, che svolgono importanti attività fisiologiche. (*Suggerimento*: si veda pag. 118, paragrafo 8.8)
- 26 Un'importante ammina biogena è l'istamina, che deriva dall'istidina ed è coinvolta nei processi infiammatori. Fra i neurotrasmettitori vi sono diverse ammine biogene, quali la serotonina, un neurotrasmettitore che deriva dal tripto-

fano, le catecolammine (dopamina, noradrenalina e adrenalina), che derivano dalla tirosina, il γ -amminobutirrato, che deriva dal glutammato. Altre ammine biogene sono l'etanolammina, che deriva dalla serina ed è un componente dei fosfogliceridi di membrana, e la cadaverina, coinvolta nei processi di putrefazione, che deriva dalla lisina. (*Suggerimento*: si veda pag. 118, paragrafo 8.8)

- 27** Le basi puriniche, adenina e guanina, sono componenti essenziali dei nucleotidi che formano DNA e RNA. Queste molecole vengono sintetizzate a partire dal fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP), uno zucchero fosfato che deriva dal ribosio 5-fosfato; in una serie di dieci reazioni vengono aggiunti al PRPP vari frammenti fino ad arrivare alla produzione del nucleotide inosinmonofosfato (IMP); in queste reazioni sono coinvolti amminoacidi (glicina, glutammina e aspartato), frammenti monocarboniosi e CO_2 , e l'energia necessaria al processo viene fornita da diverse molecole di ATP. Successivamente l'IMP viene trasformato nei nucleotidi trifosfato ATP e GTP. (*Suggerimento*: si veda pag. 119, paragrafo 8.9)
- 28** The salvage purine pathway is an important cellular pathway of purine production, that uses free bases deriving from nucleic acids degradation. In this pathway, adenine and guanine react with PRPP to produce the corresponding nucleotide (AMP and GMP). (*Suggerimento*: si veda pag. 119, paragrafo 8.9)
- 29** La biosintesi delle basi pirimidiniche parte dalla molecola carbamilsfosfato, che viene sintetizzata nel citosol a partire da glutammina, ATP e HCO_3^- , grazie all'enzima carbamilsfosfato sintetasi II. Il carbamilsfosfato reagisce con una molecola di aspartato, formando *N*-carbamilaspartato, questo subisce una serie di reazioni e alla fine genera orotidinmonosfosfato (OMP). Dall'OMP si produce uridinmonosfosfato (UMP), dal quale si possono ottenere uridintrifosfato (UTP), timidintrifosfato (TTP) e citidintrifosfato (CTP). (*Suggerimento*: si veda pag. 120, paragrafo 8.9)
- 30** Le basi puriniche guanina e adenosina vengono catabolizzate attraverso una serie di reazioni di deaminazione e ossidazione, che portano a produrre prima xantina e poi acido urico; quest'ultimo rappresenta la seconda forma di eliminazione dell'azoto nei primati. (*Suggerimento*: si veda pag. 120, paragrafo 8.10)
- 31** Si parla di iperuricemia quando si ha un'eccessiva concentrazione di acido urico nel sangue (iperuricemia, $> 6,5 \text{ mg}/100 \text{ mL}$), dovuta ad anomalie del catabolismo delle basi puriniche; questa condizione può causare l'insorgenza della gotta, una malattia infiammatoria che colpisce articolazioni e reni a causa del deposito di cristalli insolubili di urato di sodio. (*Suggerimento*: si veda pag. 120, paragrafo 8.10)