

## WWW. IL METABOLISMO DELLE PROTEINE

---

Un individuo, in condizioni normali, introduce giornalmente circa 50-60 g di protidi sotto forma di *proteine alimentari* o *esogene*, che, prima di essere assorbite dall'organismo, devono subire l'azione degli enzimi digestivi. Una quota di protidi, pari a circa la metà di quelle della dieta, deriva, tuttavia, da altre fonti, come la desquamazione delle cellule della mucosa intestinale, la secrezione ghiandolare e la flora batterica (*proteine endogene*).

Nelle cellule dell'organismo umano, vi è un continuo ricambio delle proteine; infatti, esse sono "demolite" e "ricostruite" ininterrottamente, con un processo denominato **turnover proteico**. L'emivita di una proteina è molto variabile, basti pensare che le proteine regolatrici hanno una vita media di pochi minuti (per esempio, quella dell'insulina nel sangue è di circa 10 minuti), l'actina e la miosina di circa 180 giorni e l'emoglobina di 120 giorni.

Il turnover proteico permette di:

- avere disponibilità di amminoacidi per le necessità metaboliche cellulari;
- eliminare le proteine atipiche, pericolose per la cellula;
- permettere una migliore regolazione del metabolismo cellulare.

Nell'uomo, le proteine introdotte con la dieta sono demolite, nei loro amminoacidi costituenti, lungo il tratto gastrointestinale per produrre un "pool" di amminoacidi liberi in cui confluiscono anche gli amminoacidi che derivano dalla degradazione tissutale, proteine endogene, nonché di nuova sintesi; a tale pool l'organismo si riferisce per il proprio fabbisogno.

Le funzioni nutrizionali delle proteine sono svolte nel corso del metabolismo. Le varie parti che le compongono assolvono a compiti diversi:

- gli **amminoacidi** manifestano ruoli anabolici (di sintesi) e catabolici (di demolizione) in alcuni momenti del metabolismo;
- l'**azoto** rappresenta l'elemento fondamentale per la biosintesi di sostanze azotate non-amminoacidiche (urea, purine, acido urico, creatina, creatinina, nitriti, nitrati, ecc.);
- la **catena carboniosa** è implicata anch'essa nella biosintesi, ma di composti organici non azotati (glucidi e lipidi), oltre a subire l'ossidazione totale con produzione di acqua, anidride carbonica ed energia, nel corso del metabolismo energetico (respirazione cellulare).


Il metabolismo delle proteine è descritto con quello degli amminoacidi, che, come accennato in precedenza, possono essere utilizzati sia nella sintesi delle proteine sia nel metabolismo dove, le loro diverse componenti chimiche, vanno incontro a vari tipi di trasformazioni chimiche.

## Il metabolismo degli amminoacidi

Gli amminoacidi che non sono utilizzati per la sintesi proteica sono trasportati, soprattutto, nel fegato e degradati (catabolismo) per ricavare l'energia in essi contenuta. Infatti, da questo punto di vista, gli amminoacidi non differiscono dai glucidi e dai lipidi, la cui funzione principale è quella energetica, rispettivamente di pronto uso e di riserva. Le cellule, prima di utilizzare lo scheletro carbonioso di un amminoacido a scopo energetico, oppure nella gluconeogenesi e/o nella sintesi dei corpi chetonici (amminoacidi glucogenici e chetogenici), compiono un processo chimico preliminare che è quello di eliminare il gruppo amminico ( $-NH_2$ ).

Il metabolismo degli amminoacidi si svolge attraverso le reazioni di seguito descritte.

La **deaminazione** degli amminoacidi è un processo metabolico che consente l'allontanamento del gruppo amminico ( $-NH_2$ ); può essere: *idrolitica*, *riduttiva*, *denaturante*, *ossidativa*, *transaminativa*. Tra queste tipologie, le più importanti nell'organismo umano, e che prenderemo quindi in considerazione, sono quella ossidativa e quella transaminativa.

La reazione di **deaminazione ossidativa** avviene nel fegato, in parte nel cervello e nel rene, ad opera dagli enzimi *amminoacidossidasi*, che richiedono FAD come coenzima, e *amminoacido-deidrogenasi*. Essa consiste nell'eliminazione dei gruppi amminici ( $-NH_2$ ), legati al *carbonio alfa*  dei diversi amminoacidi, sotto forma di ammoniaca ( $NH_3$ ). Tuttavia, siccome l'ammoniaca è tossica per l'organismo, è convertita in urea, che è una sostanza atossica, mediante il processo metabolico del **ciclo dell'urea**.

La deaminazione ossidativa ha significati sia metabolico di degradazione degli amminoacidi sia protettivo di disintossicare l'organismo.

La reazione di transaminazione avviene nel fegato ad opera degli enzimi *transaminasi* (*amminotrasferasi*) e consiste nel trasferimento di un gruppo  $-NH_2$  da un amminoacido donatore a un chetoacido accettore (molecola che contiene un gruppo carbossilico  $-COOH$ ); di conseguenza, quest'ultimo si trasforma in un nuovo amminoacido, mentre da quello di partenza si ottiene il chetoacido corrispondente.

Tra le più importanti transaminasi troviamo la *glutammico-ossalacetico transaminasi* (GOT) e la *glutammico-piruvico transaminasi* (GPT).

Queste due transaminasi sono molto importanti in campo medico in quanto il loro contenuto nel sangue aumenta in seguito ad alcune malattie, quali l'infarto cardiaco e le epatiti, così che la determinazione di questi enzimi nel sangue ha un significato diagnostico.

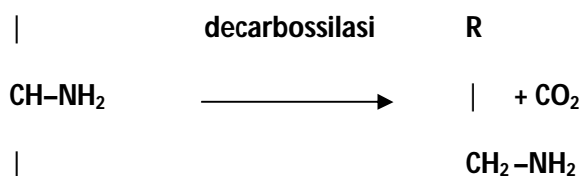
Nella maggior parte delle reazioni di transaminazione il chetoacido accettore di gruppi  $-NH_2$  è l'acido  $\alpha$ -chetoglutarico che, insieme ad altri chetoacidi che partecipano a questo processo, come l'ossalacetico e il piruvico (metaboliti intermedi del ciclo di Krebs), rendono possibile, attraverso la transaminazione, il passaggio dal metabolismo glucidico a quello degli amminoacidi e viceversa.

Di conseguenza, nel loro insieme le reazioni di transaminazione tendono a indirizzare il gruppo amminico degli amminoacidi sull'acido alfa-chetoglutarico, producendo acido glutammico. È evidente, quindi, che l'acido glutammico che si forma è un amminoacido importante nel metabolismo dei gruppi amminici ( $-NH_2$ ,  $NH_3$ ,  $NH_4^+$ ) raccogliendoli, per transaminazione sull'alfa-chetoglutarato, da molti amminoacidi. Infatti, il significato fisiologico di questo processo è quello metabolico (anabolico) di sintetizzare nell'organismo amminoacidi non essenziali.

La **decarbossilazione** è un'altra reazione del catabolismo degli amminoacidi, che avviene in diversi organi, quali il fegato, il rene, il cervello e l'intestino. La reazione è catalizzata dagli enzimi *amminoacidodecarbossilasi* che, oltre ad essere presenti nella maggior parte delle cellule degli animali, sono abbondanti anche in molti microrganismi (per esempio, nella flora batterica intestinale, in altri batteri e nei lieviti).

In questo processo chimico, gli amminoacidi perdono il gruppo carbossilico ( $-COOH$ ), sotto forma di  $CO_2$ , producendo le rispettive ammine primarie, secondo lo schema della reazione :

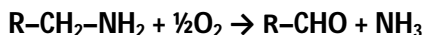
R



COOH

La decarbossilazione degli amminoacidi può verificarsi in diverse situazioni e produce ammine con azioni diverse:

- durante i processi di degradazione delle proteine tessutali dopo la morte dei tessuti ad opera di microrganismi anaerobi (putrefazione), si formano principalmente le ammine cadaverina e putrescina;
- nell'intestino, ad opera della flora batterica intestinale, si formano ammine tossiche, alcune delle quali sono anche potenti vasocostrittori; inoltre, lo scatolo, l'indolo e i mercaptani sono responsabili dell'odore particolare delle feci; da ciò si può anche comprendere perché le feci dei vegetariani hanno odore molto leggero o addirittura non hanno odore; alcune ammine prodotte dai batteri del tubo intestinale sono tossiche e pertanto devono essere neutralizzate. Infatti, sono trasformate in aldeidi non tossiche, mediante la reazione di deaminazione ossidativa che, nel suo complesso, è la seguente:



- negli alimenti, le ammine sono causa di alterazioni delle caratteristiche organolettiche, soprattutto odore e colore (per esempio, il cattivo odore e il cambiamento di colore che assume la carne anche dopo pochi giorni di conservazione in frigorifero), ma sono anche tossiche e attive biologicamente (ammine biogene, neurotrasmettitori).

AMMINE PRODOTTE DALLA DECARBOSSILAZIONE MICROBICA DEGLI AMMINOACIDI	
Amminoacido	Ammina
Cistina e cisteina	Mercaptano
Istidina	Istamina
Lisina	Cadaverina
Ornitina	Putrescina
Tirosina	Tiramina
Triptofano	Indolo e scatolo

## Il trasferimento dell'ammoniaca dai tessuti al fegato

Nel fegato l'ammoniaca è neutralizzata immediatamente mediante la sintesi di urea e acido urico, mentre nei tessuti extraepatici essa è convertita in glutammina (nel cervello) e in alanina (nel muscolo), due amminoacidi privi di tossicità. Questi, a livello tissutale, possono costituire un importante deposito di azoto utilizzabile per la biosintesi di numerosi composti azotati. Se, però, tali amminoacidi sono prodotti in eccesso, attraverso il sangue sono convogliati al fegato e, una volta giunti nei mitocondri epatici, liberano il proprio gruppo amminico, generando glutammato, piruvato e ammoniaca. Il piruvato, infatti, è necessario al fegato nel processo della gluconeogenesi, mentre l'ammoniaca entrerà nel ciclo di produzione dell'urea, molecola solubile e atossica che è trasportata dal sangue ai reni per l'escrezione urinaria.

### Il ciclo dell'urea

Come abbiamo descritto in precedenza, i gruppi amminici della maggior parte degli amminoacidi sono trasportati nei mitocondri degli epatociti, dove inizia il loro metabolismo, considerato anche un processo con cui avviene la disintossicazione dell'organismo, poiché elimina l'ammoniaca, un catabolita tossico, sotto forma di urea, che è atossica. La formazione dell'urea è un processo metabolico ciclico, scoperto da Krebs e Hanseleit.

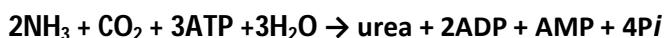
Per gli scopi della nostra trattazione, descriveremo in sintesi il **ciclo dell'urea**, che si svolge in parte nel citoplasma e in parte nei mitocondri degli epatociti.

In tale ciclo, due gruppi amminici (l'uno dall' $\text{NH}_3$  e l'altro dall'acido aspartico) e una molecola di  $\text{CO}_2$  proveniente dalla respirazione mitocondriale sono utilizzati per la sintesi di urea, mediante un ciclo di cinque reazioni enzimatiche. Le prime due (sintesi del carbamilfosfato e della citrullina) avvengono nella matrice dei mitocondri, le altre tre nel citoplasma degli epatociti.

Il ciclo dell'urea inizia nel mitocondrio, dalla reazione tra carbamilfosfato e ornitina, generando citrullina, che deve uscire, quindi, dal mitocondrio per continuare la biosintesi dell'urea. Il ciclo prosegue con la reazione che forma l'acido argininsuccinico da citrullina e acido aspartico, consumando ATP. L'acido argininsuccinico si scinde per formare acido fumarico e arginina:

- l'acido fumarico è un metabolita intermedio del ciclo di Krebs e può essere ossidato ad acido ossalacetico che, per transaminazione, riforma l'acido aspartico che continuerà ad inserire altri gruppi amminici nel ciclo dell'urea. Per questo motivo, il ciclo dell'urea e quello di Krebs sono strettamente collegati;
- l'arginina è scissa in urea, che viene eliminata, e in ornitina, che riprende il ciclo, svolgendo un ruolo catalitico analogamente all'acido ossaloacetico nel ciclo di Krebs.

La sintesi di una molecola di urea richiede molta energia, infatti sono utilizzati quattro gruppi fosforici dell'ATP, ad alto contenuto energetico, nelle reazioni di sintesi del carbamilfosfato e dell'acido argininsuccinico. È evidente, però, che la formazione di urea presenta notevoli vantaggi fisiologici, fra cui il più importante è proprio la trasformazione dell'ammoniaca, capace di alcalinizzare il sangue e molto tossica, in un composto neutro, poco tossico e facilmente eliminabile dal rene. Possiamo rappresentare, quindi, con un'unica reazione l'intero ciclo dell'urea:



Dal punto di vista metabolico è importante considerare che il *ciclo dell'urea* entra in connessione con il *ciclo di Krebs* a livello dell'acido fumarico che, prodotto dal primo ciclo, nella fase citoplasmatica, entra nei mitocondri per sostenere il ciclo di Krebs ed essere trasformato in acido ossalacetico. Questo, a sua volta, accetta un gruppo amminico dall'acido glutammico e forma l'acido aspartico che cede il suo gruppo amminico al ciclo dell'urea per ricominciare un nuovo giro dello stesso.

## Il destino degli scheletri carboniosi degli amminoacidi

Una volta eliminato l'azoto amminico, lo scheletro carbonioso degli amminoacidi, sotto forma di un alfa-chetoacido, entrerà nel metabolismo energetico (ciclo di Krebs).

I venti amminoacidi delle proteine hanno vie metaboliche diverse che, tuttavia, convergono nella formazione di prodotti tutti connessi col ciclo di Krebs.

Alcuni amminoacidi (leucina, triptofano e isoleucina) sono presenti nel ciclo di Krebs in più posizioni perché il loro scheletro carbonioso è rotto in più frammenti che entrano nel ciclo in due modi diversi. Inoltre, gli *amminoacidi glucogenici* danno origine a piruvato,  $\alpha$ -chetoglutarato, succinil-CoA, fumarato e ossalacetato, e possono, attraverso la gluconeogenesi, produrre glucosio, mentre gli *amminoacidi chetogenici* sono degradati ad acetil-CoA e/o ad acetoacetil-CoA e nel fegato sono convertiti in corpi chetonici.

## **Le vie di eliminazione dell'azoto amminico**

Le vie di eliminazione dell'azoto amminico sono più d'una. Innanzi tutto, si può avere un'escrezione sotto forma di ammoniaca, che può essere utilizzata soltanto da animali acquatici (pesci teleostei) i quali la disperdono facilmente in acqua (ammoniotelici).

Alcuni animali (uccelli, rettili terrestri), che assumono acqua in piccole quantità, eliminano, invece, l'azoto amminico sotto forma di acido urico (uricotelici), che è sintetizzato anche dall'uomo, come prodotto di eliminazione del metabolismo purinico ma non di quello amminoacidico. Inoltre, l'organismo umano non tollera gli eccessi di acido urico che possono provocare gotta, artriti e danni renali. Nella maggior parte dei vertebrati terrestri, l'azoto amminico è eliminato sotto forma di urea (ureotelici). Anche se l'uomo può eliminare azoto come acido urico, la via principale con cui lo allontana è la sua conversione in urea. Inoltre, una piccola, ma costante, quantità di azoto è eliminata con le urine sotto forma di creatinina.