

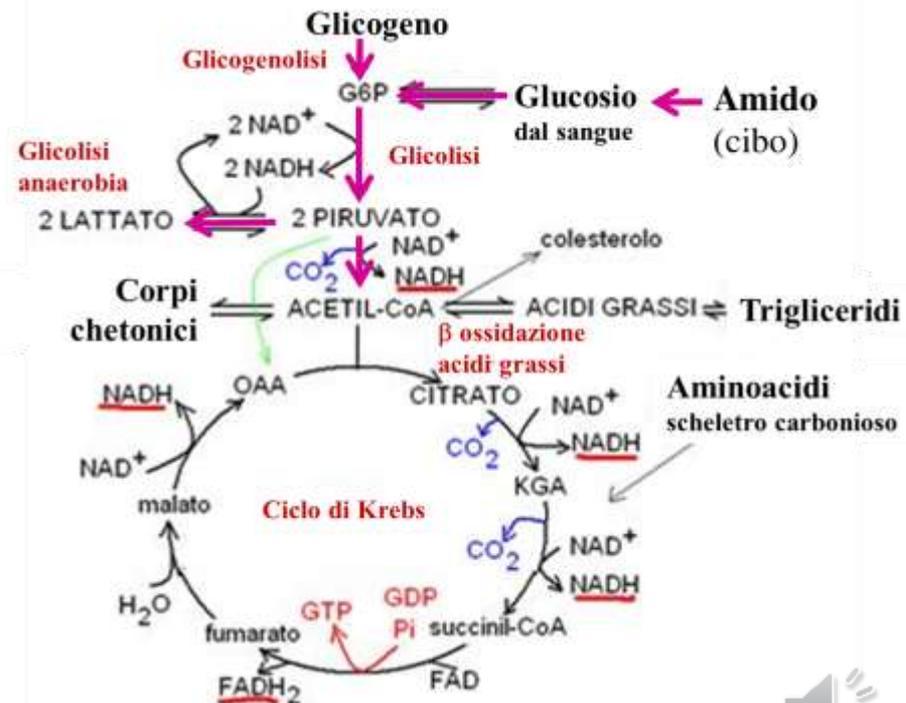
David L. Nelson Michael M. Cox

# Introduzione alla biochimica di Lehninger

Sesta edizione italiana a cura di Edon Melloni

BIOCHIMICA ZANICHELLI

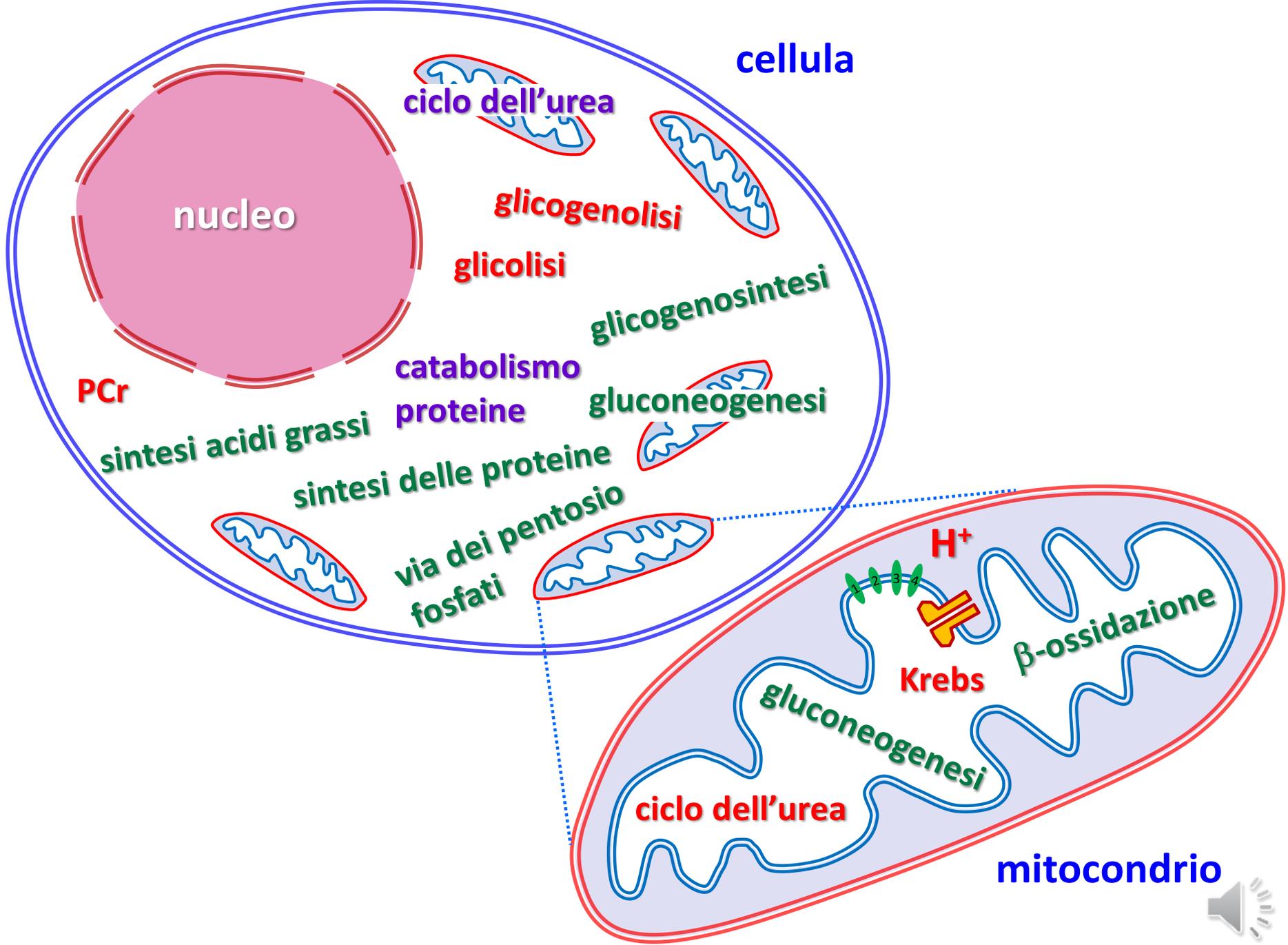
# Catabolismo degli Aminoacidi



# Organizzazione della lezione....

- ✓ Digestione delle proteine della dieta
- ✓ Cosa induce il catabolismo delle proteine durante lo sforzo fisico prolungato
- ✓ Gli aminoacidi vengono trasformati dalle transaminasi
- ✓ Glutamina e alanina vengono impiegati come trasportatori di gruppi amminici da eliminare nel fegato
- ✓ Il ciclo alanina-glucosio
- ✓ Integrazione di aminoacidi nell'attività motoria





cellula

ciclo dell'urea

nucleo

glicogenolisi

glicolisi

glicogenosintesi

PCr

catabolismo  
proteine

gluconeogenesi

sintesi acidi grassi

sintesi delle proteine

via dei pentosio  
fosfati

$H^+$

Krebs

$\beta$ -ossidazione

gluconeogenesi

ciclo dell'urea

mitocondrio

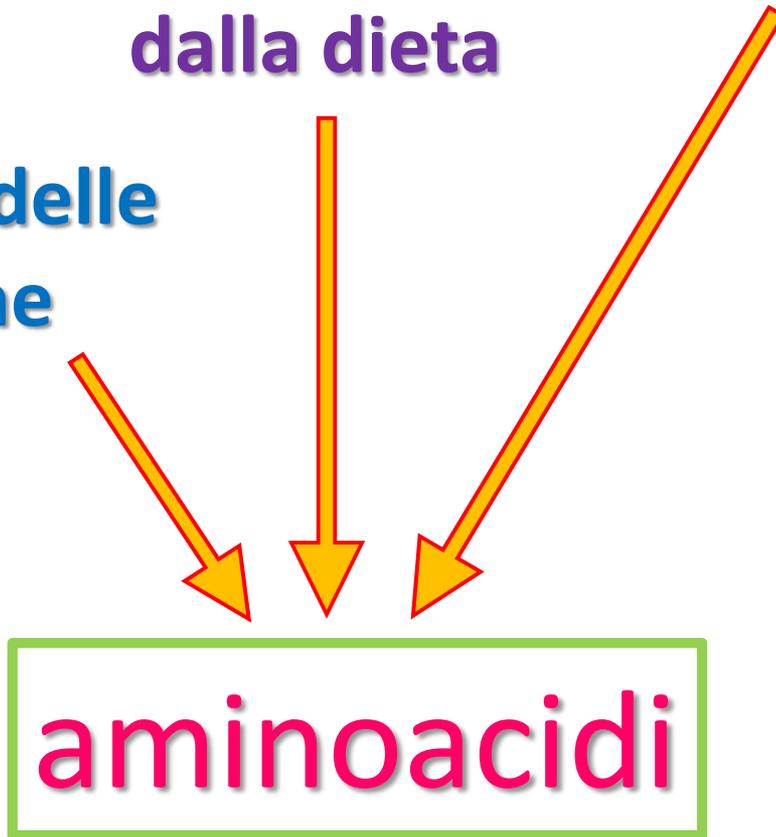


# Catabolismo aminoacidi

Digestione  
delle proteine  
dalla dieta

**Digiuno prolungato -  
Attività muscolare  
duratura**

Turnover delle  
proteine



- ✓ il fegato può arrivare a perdere il 50% delle proprie proteine, il muscolo scheletrico il 30%, il cuore solo il 3%;
- ✓ pertanto fegato e muscolo scheletrico possono servire da “riserva” di aminoacidi.



# Digestione delle proteine dalla dieta

- ✓ L'organismo ricava la maggior parte degli aminoacidi di cui ha bisogno dalle proteine alimentari;
- ✓ Per essere utilizzati questi aminoacidi le proteine devono essere “digerite” cioè idrolizzate negli aminoacidi costituenti;
- ✓ Meno di 1/10 delle proteine ingerite con una dieta equilibrata viene eliminata senza essere stata “digerita”



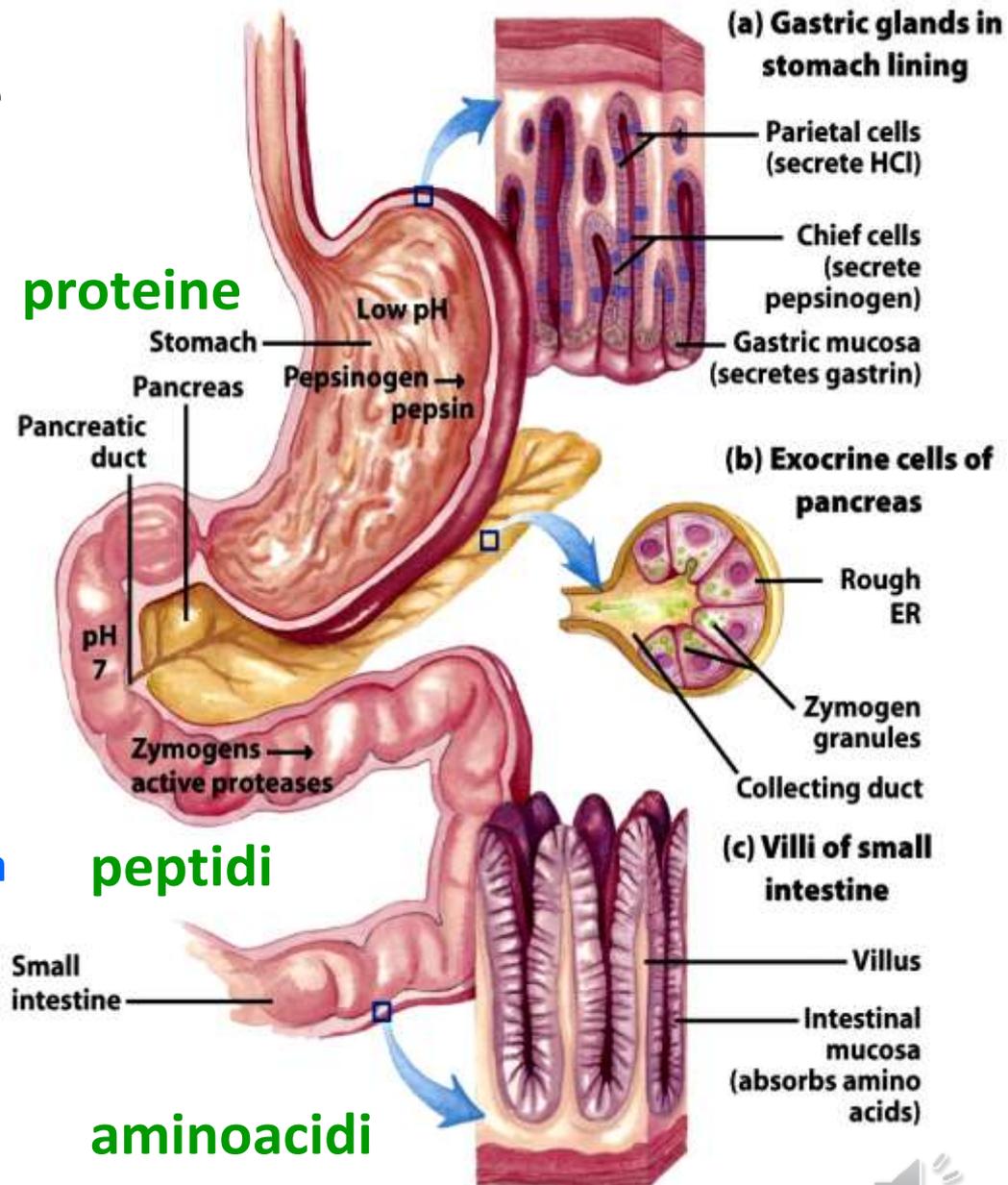
# Digestione delle proteine nel tratto gastrointestinale

**Proteine** (cibo) → ormone **Gastrina** → stimola ghiandole gastriche a secernere **HCl** e **pepsinogeno** (questo a pH acido diventa **pepsina**). La **Pepsina** nello stomaco degrada le proteine (già denaturate dall'HCl) a peptidi.

Il **pancreas esocrino** produce **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** in risposta al **pH acido**; i **peptidi** lo stimolano a secernere **proenzimi** (**tripsinogeno**, **chymotripsinogeno**, **procarbossi peptidasi**)

Le **cellule intestinali** producono **enteropeptidasi** che attivano la **tripsina**, la quale attiva la **chymotripsina** e la **carbossipeptidasi**.

Viene prodotta **amminopeptidasi** → **stacca singoli AA** ma **rimangono anche di e tripeptidi**, tutti **assorbiti dagli enterociti** della mucosa intestinale → entrano nel sangue portale → **fegato**

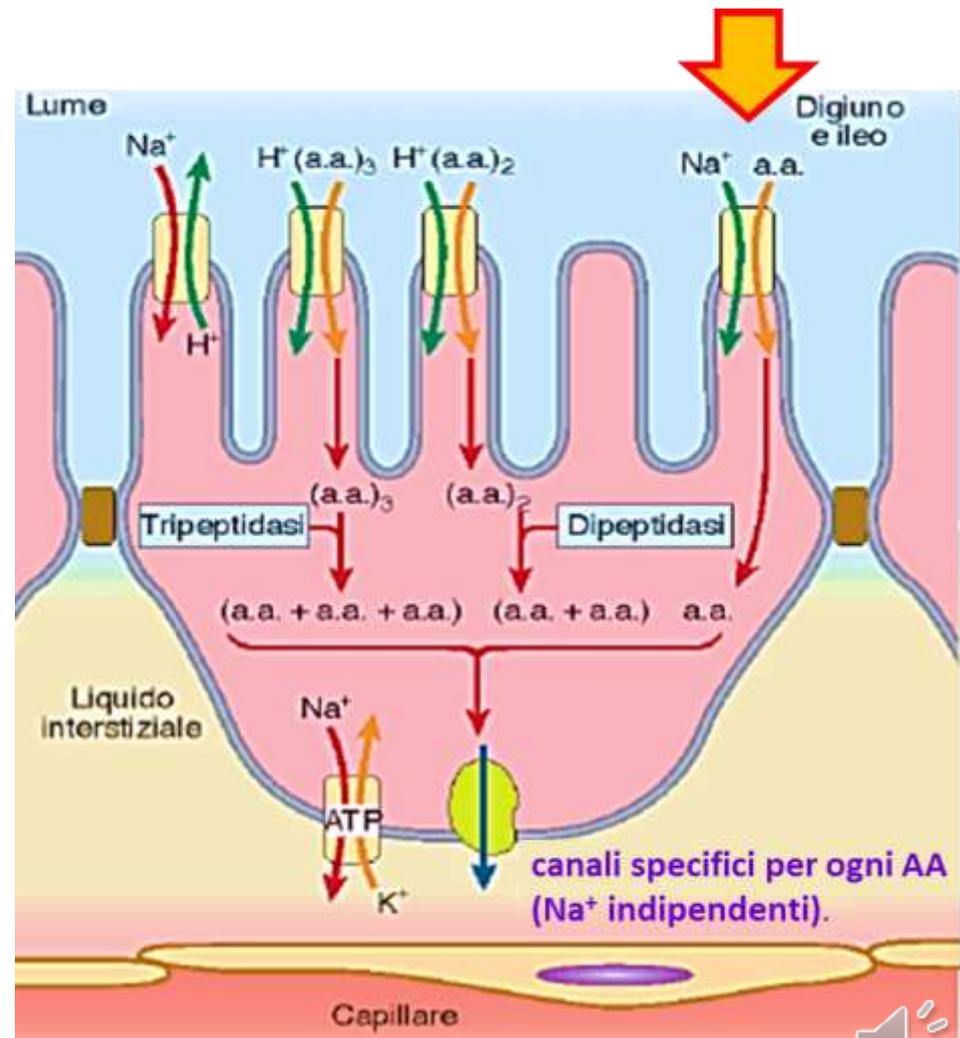


# Gli aminoacidi sono assorbiti dall'intestino con trasporto attivo

sfruttano il gradiente di concentrazione del sodio generato dall'attività della **pompa sodio-potassio**.

Dal lume intestinale:

- i **singoli AA** sono trasportati nell'enterocita grazie a **trasportatori attivi secondari – sodio dipendenti** (simporto),
- i **dipeptidi** e i **tripeptidi** entrano nell'enterocita grazie ai **trasporti attivi secondari - protone dipendenti**.
- I dipeptidi e i tripeptidi sono idrolizzati a singoli AA dall'attività della **dipeptidasi** e della **tripeptidasi** enterocitica.
- i singoli AA **fuoriescono** dall'enterocita ed entrano nel sangue grazie a **canali specifici per ogni singolo AA**.



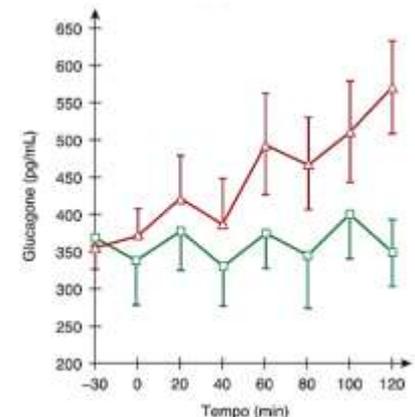
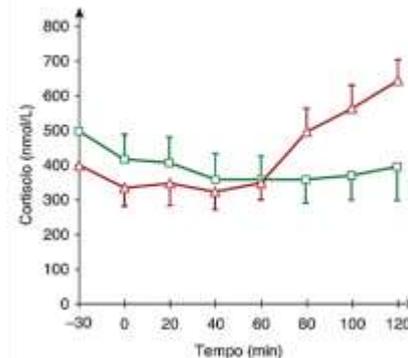
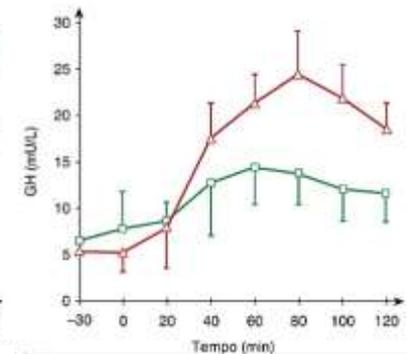
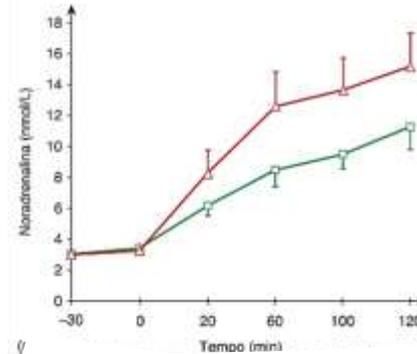
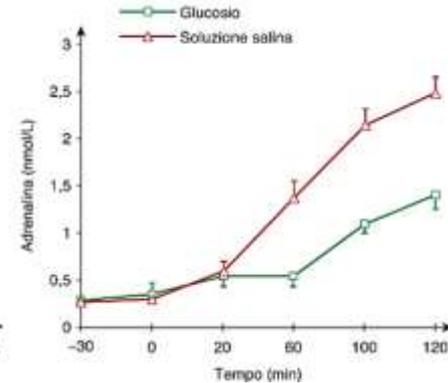
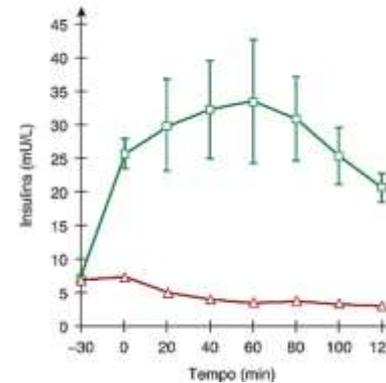
# Digiuno prolungato – dieta – attività fisica duratura

- ✓ Il **digiuno**, la **dieta non adeguatamente ricca di carboidrati** (low-carb, chetogeniche, iperproteiche) e l'**attività fisica prolungata** determinano lo svuotamento delle riserve di glicogeno e la conseguente ipoglicemia;
- ✓ in condizioni così stressanti, l'organismo reagisce liberando alcuni **ormoni catabolici specifici** (glucagone, varie catecolamine e, spesso, anche cortisolo) che **facilitano** sia la **lipolisi** che il **catabolismo proteico muscolare**.

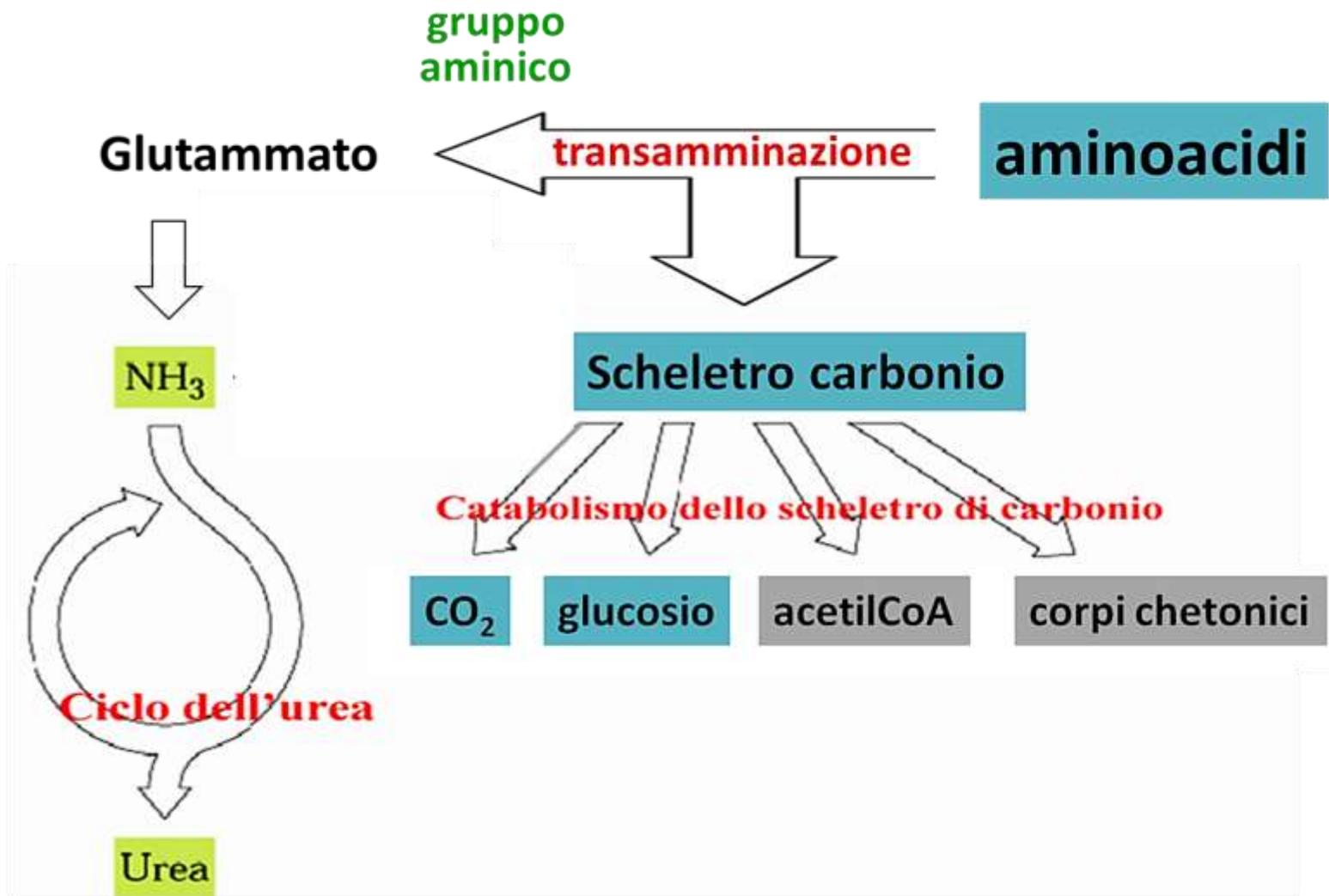


# Attività fisica duratura

**Durante l'esercizio fisico** nel circolo ematico **aumentano** le **catecolamine**, **glucagone**, **GH** e **cortisolo**, mentre i **livelli di insulina diminuiscono**. Come conseguenza dell'aumento dell'adrenalina (ormone della fuga) **aumenta la glicogenolisi** (che mette a disposizione glucosio) e **aumenta la lipolisi nel muscolo e nel tessuto adiposo** (mobilizzazione dei lipidi dai depositi). Esaurito il glicogeno (non dura molto), il muscolo per continuare a contrarsi utilizza il glucosio ematico che quindi cala (ipoglicemia). L'ipoglicemia innesca la sintesi di glucagone che stimola il fegato (**gluconeogenesi**) a produrre nuovo glucosio per ripristinare i livelli normali di glicemia. Questo ormone aumenta anche la **degradazione proteica nel fegato e nel muscolo** (fonte di ATP alternativa allo zucchero). L'effetto metabolico finale è il mantenimento della glicemia su valori costanti (100 mg/dL) per 60-90 min circa, mentre al contempo aumentano gli acidi grassi, il glicerolo, i chetoni e gli aminoacidi che possono essere utilizzati dal muscolo per produrre energia.



# Gli AA vengono trasformati: il gruppo aminico viene separato dallo scheletro carbonioso



Esistono molte **transamminasi** poichè sono specifiche per ogni singolo AA.

TUTTE trasferiscono il gruppo aminico sull'**alfa-chetoglutarato** che diventa **glutammato**



L' $\text{NH}_3$  è molto **tossica**, in particolare per il **cervello**: essendo in grado di attraversare facilmente la barriera ematoencefalica, un incremento dei livelli ematici (5-50  $\mu\text{M}$ ) può indurre

- **stato comatoso**
- **edema cerebrale**
- **aumento della pressione intracranica.**

L' $\text{NH}_3$  deve quindi arrivare al **fegato** in una **forma non tossica**.

L' $\text{NH}_4^+$  accumulato nei tessuti **viene smaltito nel fegato** → **ciclo dell'Urea**



# La reazione catalizzata dalle Transaminasi

è presente in tutte le cellule

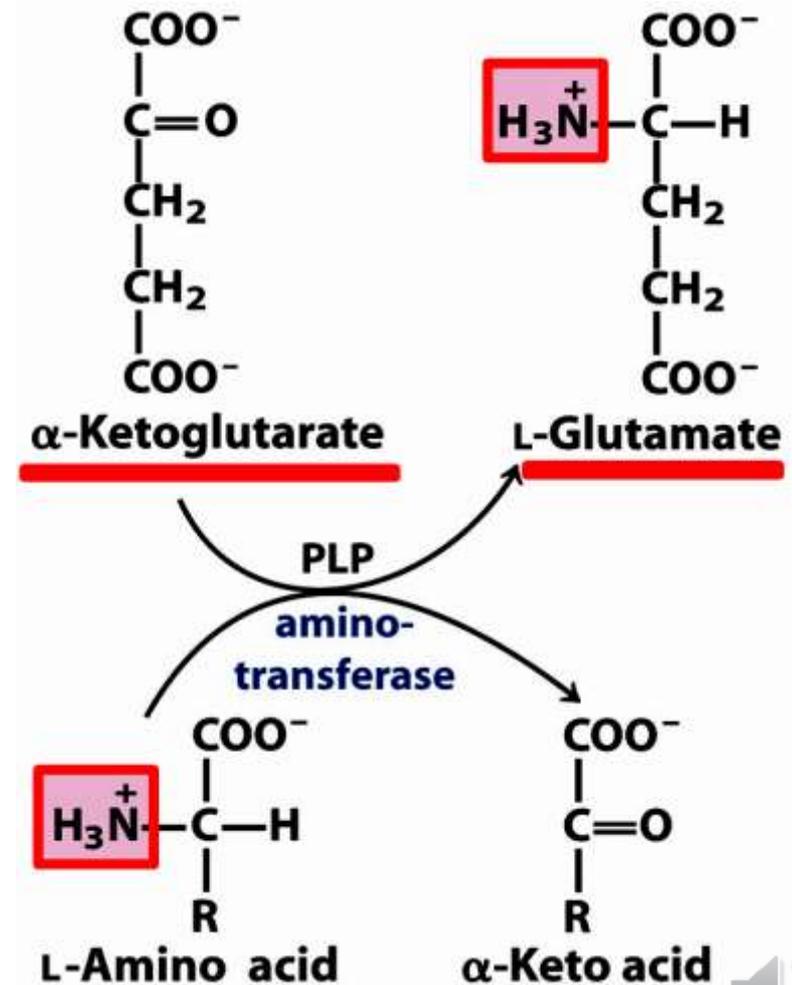
Convogliano il gruppo  $\text{NH}_2$  sull' $\alpha$ -chetoglutarato ( $\alpha$ -KG)

→ Il gruppo AMINICO viene trasferito all' $\alpha$ -KG che diventa glutammato e che viene indirizzato verso il ciclo dell'urea

→ lo scheletro carbonioso viene avviato alla demolizione ossidativa

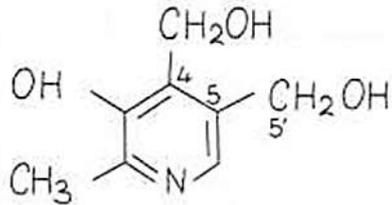
→ reazione è facilmente reversibile.

Tutte le aminotransferasi usano come cofattore il Piridossal Fosfato (PLP, piridossina o Vit. B<sub>6</sub>).

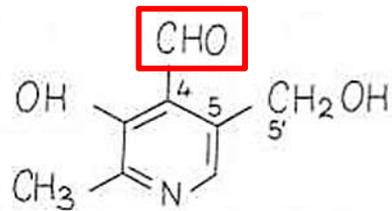


**Piridossal fosfato è il gruppo prostetico delle transamminasi.**

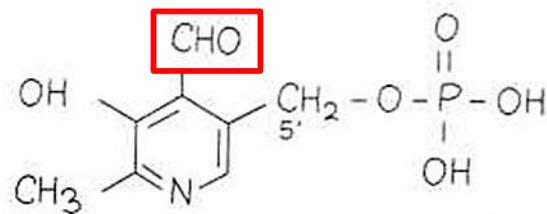
**Il PLP è legato in modo covalente ad una Lys nel sito attivo dell'enzima**



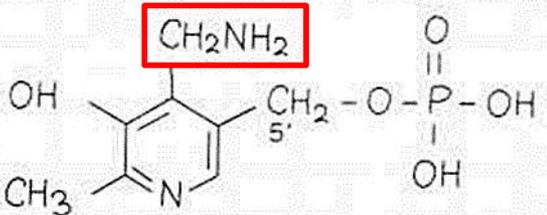
**Piridossina**



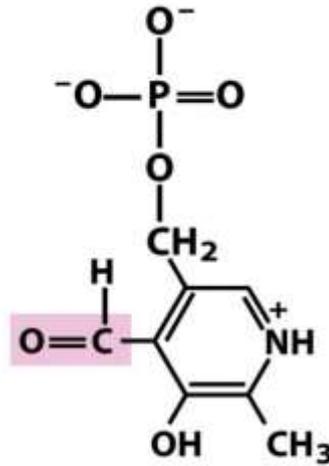
**Piridossale**



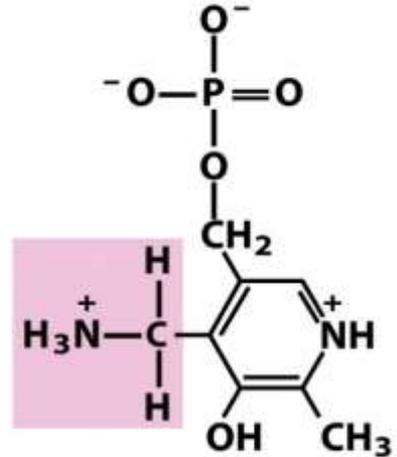
**Piridossal Fosfato (PLP)**



**Piridossamina Fosfato**



**Piridossal fosfato (PLP)**



**Piridossamina fosfato**

**Accettore e donatore di NH<sub>2</sub> nel sito attivo della amminotrasferasi**

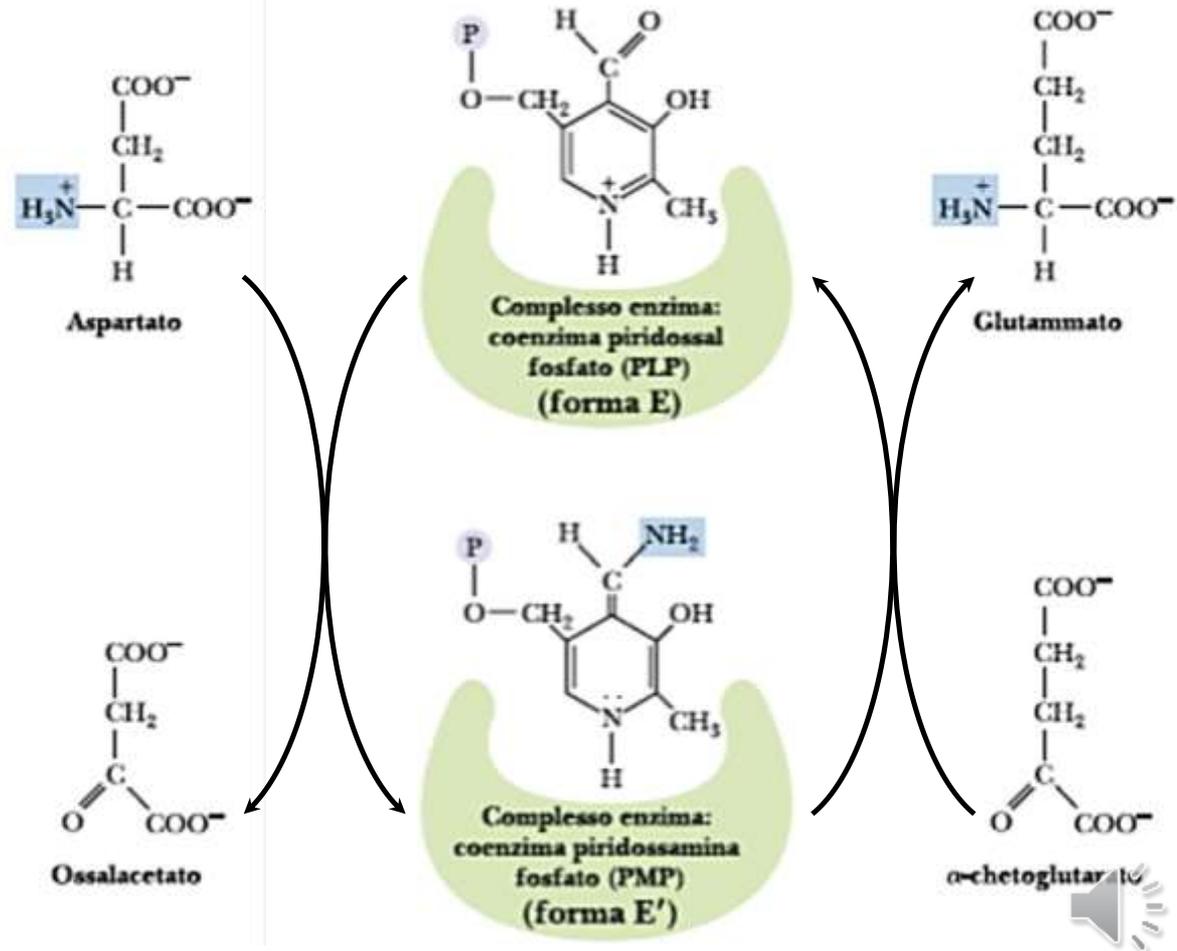


# Le transamminasi catalizzano reazioni a doppio spostamento (meccanismo a ping-pong)

Il primo AA e l' $\alpha$ -KG si legano alternativamente allo stesso sito

→ il **primo AA** si lega al sito attivo, **dona l' $\text{NH}_2$**  al PLP ed esce come **alfa-chetoacido** (→ Krebs);

→ l' $\alpha$ -KG si lega nel sito dove **accetta l' $\text{NH}_2$**  per uscire come **glutammato**



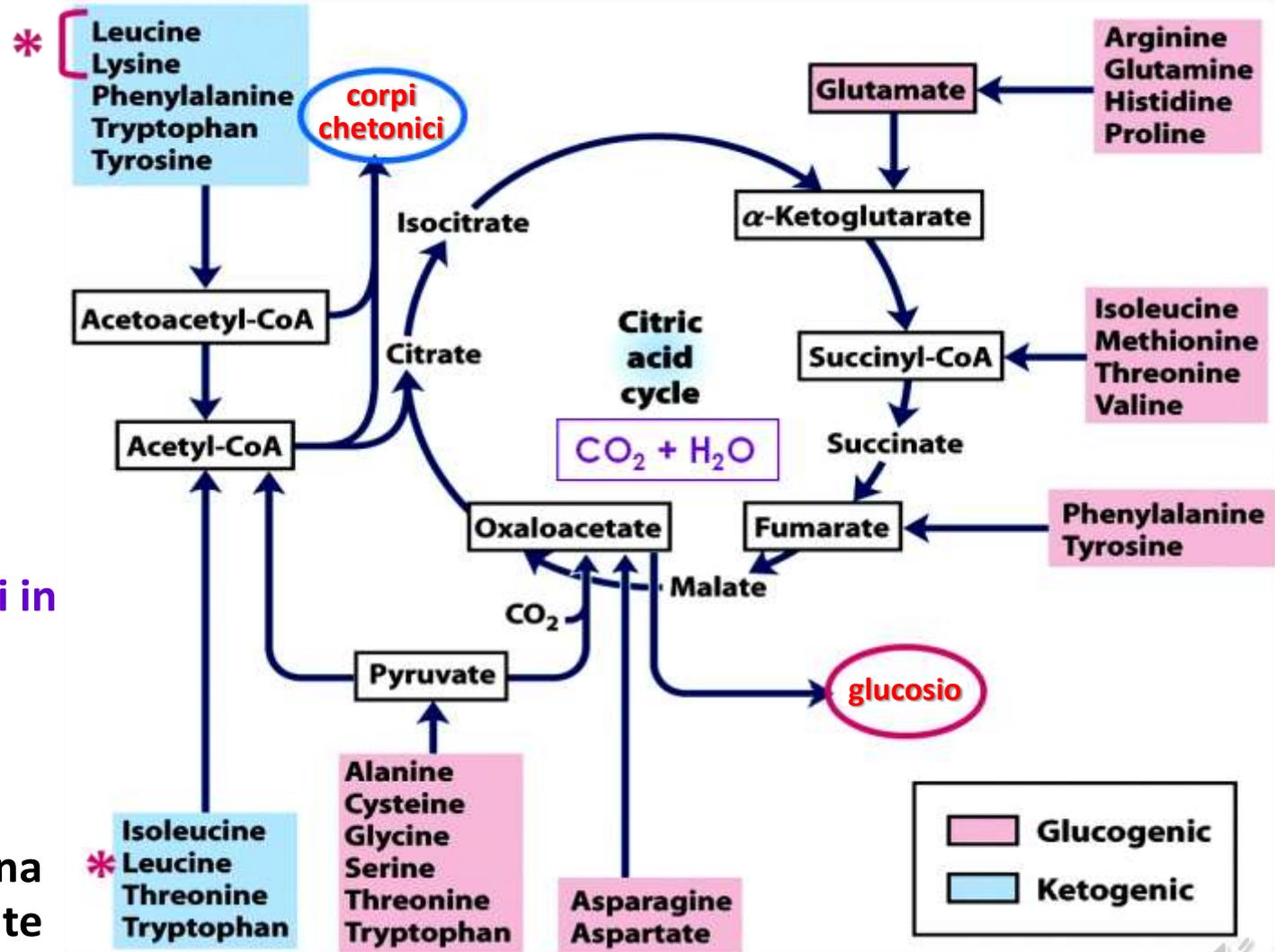
# I prodotti di degradazione degli amminoacidi

Alcuni AA sono degradati in prodotti di diverso tipo.

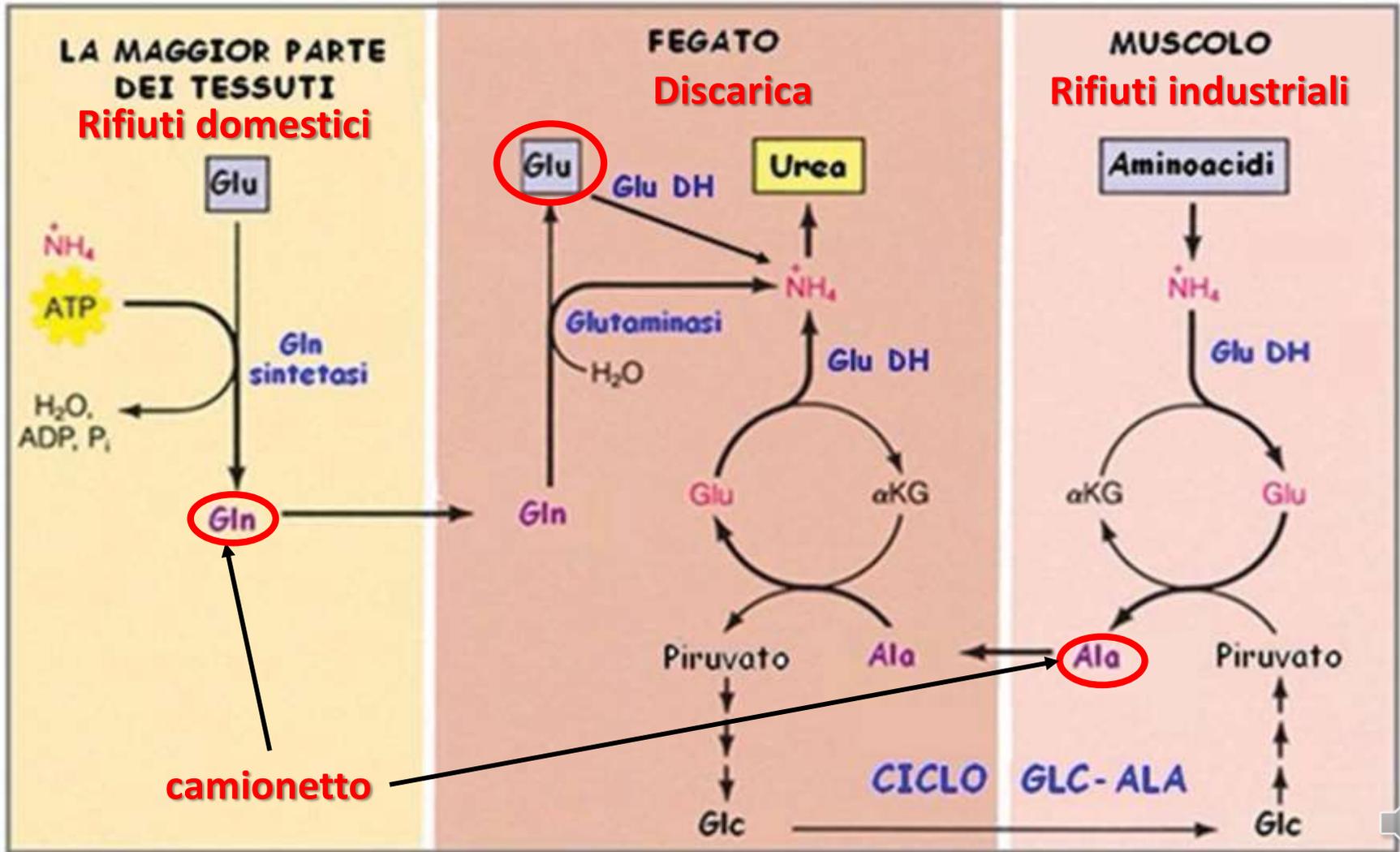
5 AA sono sia glucogenici che chetogenici (Trp, Phe, Tyr, Thr, Ile).

Gli aa trasformabili in piruvato sono potenzialmente chetogenici.

\*Solo leucina e lisina sono esclusivamente chetogeniche.



L' $\text{NH}_4^+$  accumulato nei tessuti come glutammato viene **trasportato al fegato** sotto forma di **glutammina** o di **alanina**, e lì **rimosso in modo definitivo** attraverso il **ciclo dell'urea**



# Produzione di glutammina nei tessuti e trasporto verso il fegato

nei tessuti in generale e nel muscolo in condizioni di riposo (AA derivati dal turn-over)

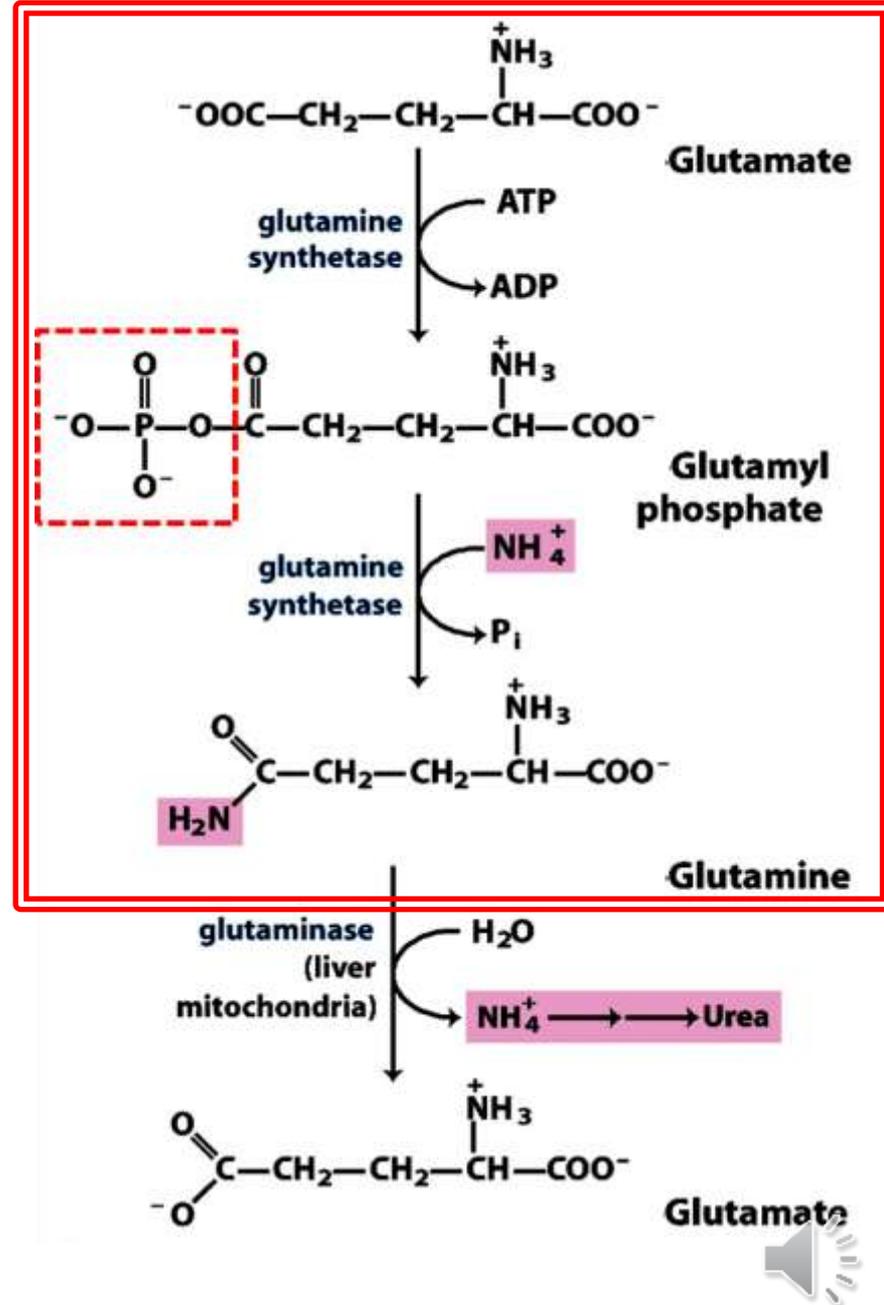
Il glutammato si prende in carico un  $\text{NH}_4^+$  del tessuto e diventa glutammina.



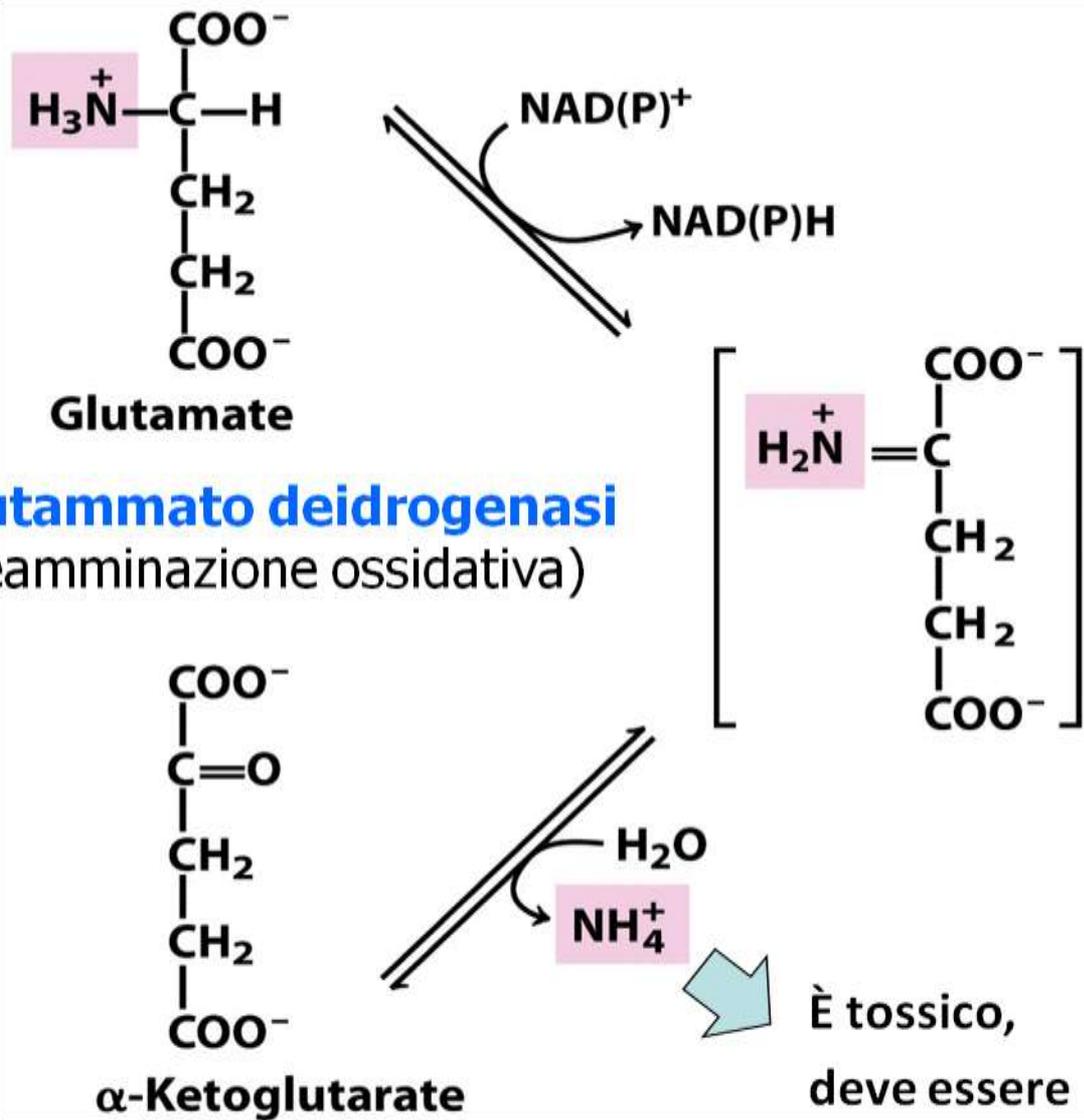
trasporto nel sangue



entra nel fegato, nei mitocondri la glutammina viene ri-convertita in glutammato dalla glutaminasi (presente anche nei reni e nell'intestino) e viene liberata una molecola di  $\text{NH}_4^+$  → ciclo dell'urea



# Fegato



Il **glutammato** viene a sua volta trasformato in  **$\alpha$ -chetoglutarato** dalla **glutammato deidrogenasi** e si libera un  **$\text{NH}_4^+$**

→ ciclo di Krebs  
→ sintesi di glucosio

È tossico, deve essere trasformato  
→ **ciclo dell'urea**



# Muscolo in esercizio fisico prolungato: perché alanina anziché glutamina?

Nel muscolo sottoposto ad **esercizio fisico prolungato** (ma anche durante il **digiuno** o nel **diabete**) la **riduzione dei livelli di glucosio** ematico (disponibile) comporta l'attivazione del catabolismo degli **acidi grassi** e degli **amminoacidi**

Metabolismo glicolitico → Metabolismo ossidativo

glucosio

acidi grassi

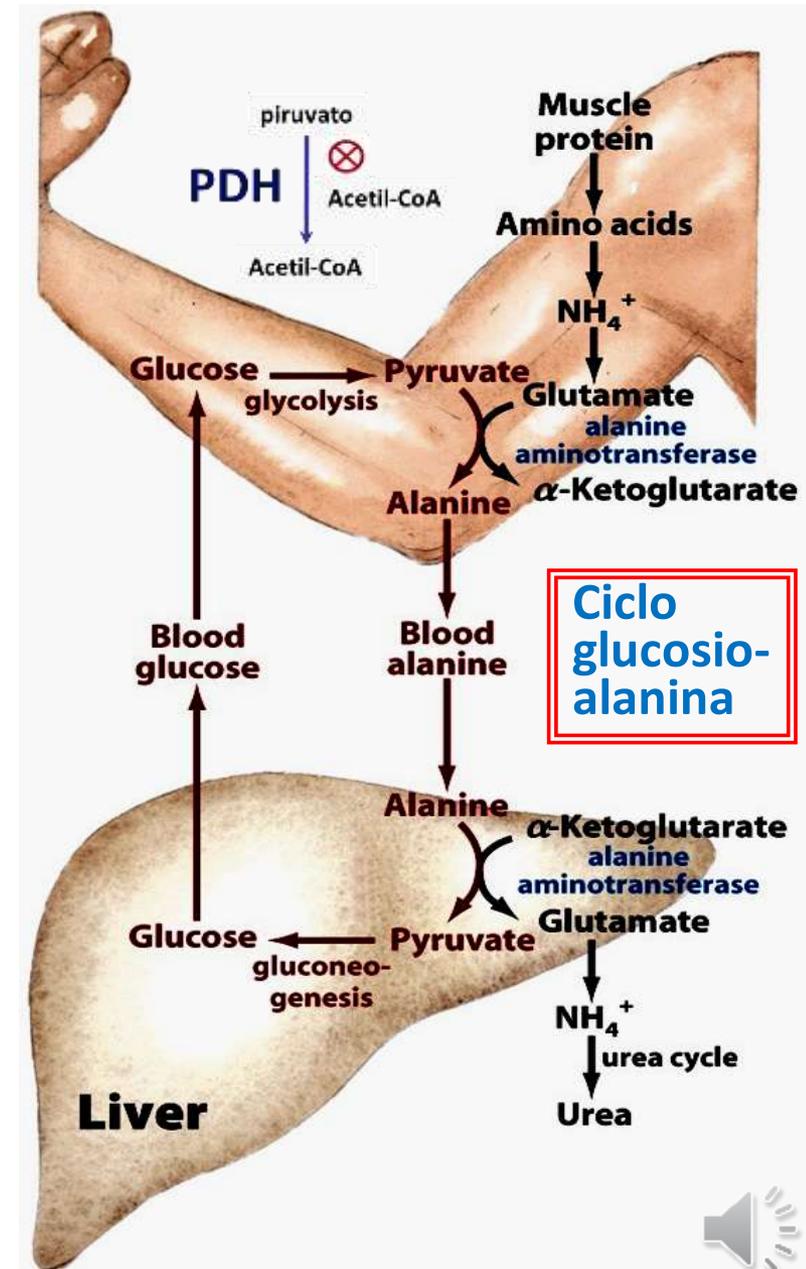
amminoacidi



**Acidi grassi**  $\xrightarrow{\beta\text{-ox}}$  **acetil CoA**

- l'**eccesso di acetil-CoA** inibisce la **PDH** e si **accumula il piruvato**.
- La transaminazione degli AA (a) produce **scheletri carboniosi** che alimentano il **ciclo di Krebs per produrre energia**; (b) il **gruppo amminico** viene trasferito al **glutammato** e quindi al **piruvato**, con **formazione di alanina** che viene rilasciata nel sangue ed arriva al fegato.
- Nel **fegato l'alanina viene convertita in piruvato per formare glucosio, attraverso il processo della gluconeogenesi**. Il **gruppo amminico** viene **convertito in urea** attraverso il ciclo omonimo e quindi **escreto**.
- Il glucosio neoformato viene rimesso in circolo per assicurare un apporto di zucchero al cervello.

**Sforzo fisico prolungato, digiuno, diabete**

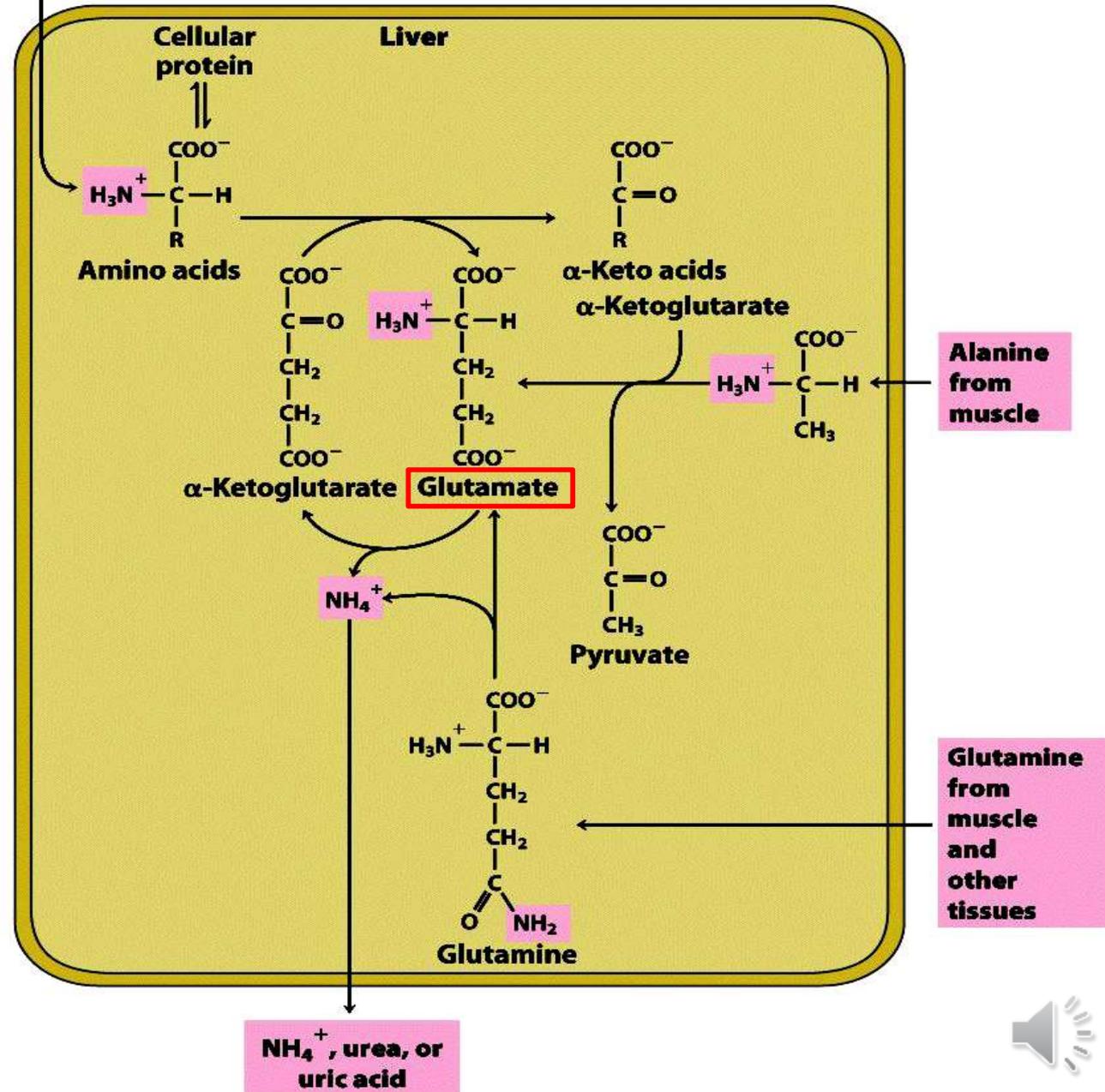


Amino acids from ingested protein

... il gruppo amminico

Panoramica del catabolismo dei gruppi amminici nel fegato dei vertebrati.

dal catabolismo degli AA il nostro organismo ottiene il 15% dell'energia necessaria

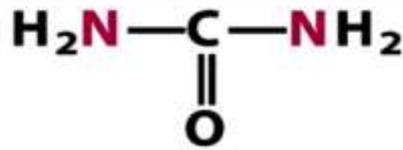


I **gruppi amminici** se non vengono riciclati nella sintesi di nuovi AA o in altri componenti azotati **vengono convertiti in un unico prodotto finale di escrezione.**



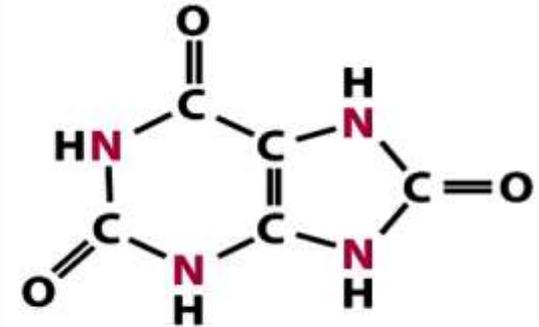
Ammonia (as ammonium ion)

microorganismi,  
pesci ossei



Urea

buona parte dei  
vertebrati terrestri e  
pesci cartilaginei



Uric acid

uccelli e rettili  
terrestri

Nell'uomo l'ammoniaca è tossica anche a concentrazioni piuttosto modeste, pertanto viene incorporata nell'urea così da essere eliminata senza danni.

**Urea** → **Sangue** → **Reni** → **Urine**



## ***Materiale didattico di supporto***

---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.



# Integrazione di aminoacidi: aminoacidi ramificati

Aminoacidi ramificati o a catena ramificata (in inglese branched-chain amino acid - BCAA) è un gruppo di tre aminoacidi essenziali, rispettivamente chiamati L-**Leucina**, L-**Isoleucina** e L-**Valina**, che presentano una catena ramificata laterale.



Fonte: Shutterstock

<https://www.my-personaltrainer.it/>

La loro elevata presenza all'interno delle proteine muscolari, l'assenza di effetti collaterali degni di nota ed il potenziale ruolo ergogenico e mioprotettivo, hanno promosso l'uso dei BCAA tra sportivi di diverse discipline, sia di forza che di resistenza, e tra gli amanti della cultura estetica.



# BCAA

Gli **alimenti di origine animale sono molto ricchi in BCAA**: carni e carni trasformate (affettati), latte di qualsiasi origine animale, formaggi e ricotte, pesce bianco, pesce azzurro, molluschi, uova

Gli **alimenti di origine vegetale sono più poveri** in BCAA: legumi, cereali (avena, frumento, segale, mais, riso, teff, orzo, farro, sorgo ecc) e pseudocereali (amaranto, quinoa ecc) apportano BCAA in quantità e rapporto meno rilevanti rispetto ai cibi di origine animale.

## Aminoacidi Ramificati nel Cibo VS BCAA negli Integratori

	Pollo 150 g	<u>Tonno</u> <u>sottolio</u> 112 g	Bresaola 100 g	5 cpr di un integratore "famoso"
Leucina	2,93	2,3	2,65	2,5
Valina	2,0	1,56	1,69	1,25
Isoleucina	1,73	1,34	1,61	1,25

**Sono già presenti nel cibo → non sarebbe necessaria l'integrazione**

# Perché si usano i BCAA

In **ambito clinico**, i BCAA vengono utilizzati in particolari condizioni patologiche (patologia epatica, l'encefalopatia epatica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva).

Dato l'elevato turn-over proteico dei tessuti in attiva rigenerazione, l'integrazione di BCAA viene utilizzata nelle fasi di recupero dopo grandi traumi e ustioni, e in alcuni stati caratterizzati da un progressivo decremento della massa magra (cachessia e sarcopenia).

# Perché si usano i BCAA

In **ambito sportivo** vengono utilizzati:

- **come substrato energetico** – **prima** della prestazione
- **per ridurre il danno muscolare** indotti dall'esercizio fisico intenso – **prima, durante e dopo** la prestazione (il muscolo in mancanza di carboidrati può consumarli in modo preferenziale per produrre energia, preservando il tessuto contrattile)
- **per ridurre la sensazione di fatica centrale** – **prima, durante e dopo** la prestazione, migliora il carico di lavoro sopportabile
- **per accelerare i tempi di recupero** e ottimizzare la crescita muscolare – **dopo** la prestazione

# Azione dei BCAA sulla fatica centrale

Il **triptofano** (TRP)

- è un **precursore della serotonina** (un neurotrasmettitore cerebrale associato al **senso della fatica**)
- circola nel sangue legato all'albumina plasmatica.

L'**esercizio fisico prolungato aumenta i livelli ematici degli acidi grassi**, mobilizzati dai depositi per soddisfare le richieste energetiche. Gli **acidi grassi circolano legati all'albumina**, con una affinità di legame molto alta; il loro aumento in circolo **scalza il TRP dall'albumina** → aumenta il triptofano libero che entra nel cervello ed aumenta la produzione di serotonina a livello cerebrale → **comparsa della fatica**

**L'integrazione di BCAA previene la comparsa del senso di fatica durante l'esercizio strenuo**

# BCAA come fonte energetica e nel recupero

Il catabolismo degli aminoacidi a scopo energetico si verifica già nelle prime fasi dell'esercizio e acquisisce sempre più importanza con il perdurare dello stesso.

**come fonte energetica:** l'integrazione dei BCAA permette di **ridurre il consumo delle proteine muscolari** che altrimenti verrebbero impiegate per produrre l'energia necessaria alla contrazione.

**nel recupero:** l'integrazione con i BCAA permette il **ripristino strutturale/funzionale delle miofibrille**, dovuto in modo particolare alla **leucina** che potenzia la sintesi proteica in modo proporzionale all'intensità dello sforzo muscolare affrontato.

# BCAA come fonte energetica e nel recupero

In commercio sono presenti integratori di BCAA di diverso tipo:

- associati a **vitamine del complesso B**
- con **differente composizione quantitativa dei singoli aminoacidi**:
  - BCAA 2:1:1 (Leucina:Isoleucina:Valina), con rapporti di Leucina doppi rispetto alla Isoleucina e alla Valina
  - BCAA 4:1:1, con rapporti quadrupli per la Leucina
  - BCAA 8:1:1, con quantità di Leucina 8 volte superiori a quelle di Isoleucina e Valina.

**Le formulazioni con maggiori concentrazioni di Leucina sono indicate per le discipline ad alta intensità per migliorare il recupero muscolare post-esercizio.**

# Attività citoprotettiva dei BCAA sulle fibre muscolari

L'**attività fisica intensa determina citolisi** e conseguente rilascio nel sangue di enzimi endocellulari come la **lattato deidrogenasi** e **creatina kinasi**, che fungono da marcatori di danno muscolare.

Si è osservato che il **BCAA assunto preallenamento** riduce i livelli ematici dei due marcatori e quindi ha una azione citoprotettiva che **riduce il danno muscolare indotto dall'esercizio fisico intenso**.

# Dosi e Modo d'uso dei BCAA

In ambito sportivo il dosaggio più utilizzato di BCAA è di 1g ogni 10 kg di peso corporeo (⊗: **superiore alla dose giornaliera massima di 5 g consigliata dalle linee guida ministeriali**).

L'assunzione di BCAA viene frazionata in:

- **Razione pre-allenamento** - serve a fornire un supporto ergogenico necessario per ridurre il catabolismo delle proteine muscolari associato all'allenamento intenso, svolge un ruolo mioprotettivo e riduce la sensazione di fatica.
- **Razione post-allenamento** - efficace nel sostenere la sintesi proteica e la ripresa funzionale/strutturale del muscolo durante la fase di recupero.

# Effetti collaterali, Controindicazioni e Precauzioni d'uso

**Effetti Collaterali:** i BCAA sono generalmente sicuri e ben tollerati.

NB: un recente studio, tuttavia, indica un **aumento di mortalità in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) sottoposti a terapia con elevate dosi di BCAA.**

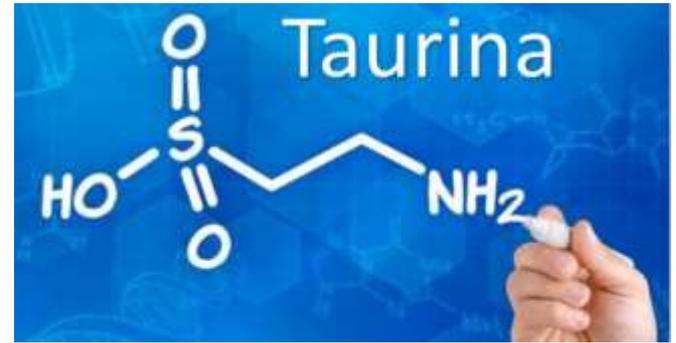
**Controindicazioni:** da non assumere in caso di ipersensibilità a qualsiasi componente dell'integratore e nei **rari casi di deficit enzimatici congeniti.**

**Precauzioni per l'Uso:** l'uso dovrebbe avvenire sotto stretta supervisione medica durante la gravidanza ed il successivo periodo di allattamento al seno e nei soggetti con encefalopatia epatica, grandi ustioni, traumi estesi, insufficienza renale, epatopatie di grado severo e patologie come la SLA.

**Nonostante l'ampio uso degli integratori di BCAA in ambito sportivo, una dieta sana ed equilibrata potrebbe agevolmente soddisfare anche i fabbisogni più esigenti, rendendo praticamente inutile la supplementazione aggiuntiva**

# Integrazione di aminoacidi: la taurina

- La taurina è un aminoacido, (**acido amminoetansolfonico**) isolato per la prima volta dalla bile di toro (da cui il nome)
- è essenziale per la **sintesi degli acidi biliari** (nel fegato), riversato con la bile nell'intestino dove è fondamentale per la digestione dei grassi e delle vitamine liposolubili. Insieme allo Zinco svolge inoltre un ruolo protettivo per il benessere della vista.
- Non viene incorporata nelle proteine umane
- è particolarmente concentrata nell'organismo umano a livello del tessuto nervoso, cardiaco e muscolare, nella retina, nei globuli bianchi e nelle piastrine.



# Integrazione di aminoacidi....

- il nostro corpo è in grado di sintetizzarla a livello epatico a partire da metionina e cisteina (in presenza di vitamina B6).



- viene assunta con l'alimentazione attraverso i cibi di origine animale (uova, carne, pesce, frutti di mare, latte e latticini); assente negli alimenti di origine vegetale.

**In condizioni normali non è necessario assumerla con integratori.**

# Integrazione di aminoacidi....

**In caso di carenza degli aminoacidi precursori o in particolari condizioni patologiche** (malassorbimento, ridotta sintesi per patologie di origine genetica, perdita eccessiva di acidi biliari, come in caso di fibrosi cistica o diarrea da colera, per fare alcuni esempi) può rendersi necessaria l'integrazione.

## **Effetti, benefici e potenzialità terapeutiche**

Gli studi degli ultimi 20 anni hanno messo in luce l'importanza della taurina in molti processi fisiologici, come la sintesi degli acidi biliari, il metabolismo lipidico, omeostasi del calcio, protezione cardiaca, controllo dell'ipertensione (pressione alta), regolazione dell'infiammazione e della risposta immunitaria, regolazione del metabolismo del glucosio, azione antiossidante, stabilizzazione della membrana cellulare.

# La taurina nelle bevande energetiche

“bevande energetiche” - bevande non alcoliche dotate di proprietà stimolanti e usate per aumentare le performance fisiche e mentali.

La prima bevanda energetica commercializzata è stata immessa sul mercato austriaco nel 1987.

il contenuto medio di taurina si aggira intorno 3,2 g/L (la RDA di taurina ritenuta sicura è di circa 3 g)

Gli effetti collaterali sono eventi cardiovascolari anche con esito infausto correlabili al consumo eccessivo di bevande energetiche (spesso in associazione con alcolici o droghe, che possono potenziarne l'effetto), principalmente imputabili all'alto contenuto di caffeina presente nelle bevande



# Taurina e sport

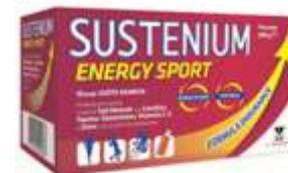
La taurina è uno degli integratori maggiormente utilizzati da chi desidera implementare le proprie performance sportive (sia nel pre-gara che nel post, per accelerare i tempi di recupero).

## Ma funziona davvero?

- la taurina sia coinvolta nei meccanismi fisiologici di contrazione e rilascio muscolare è cosa nota, così come il fatto che sia in grado di aumentare il volume delle cellule muscolari.
- studi condotti su atleti professionisti non hanno evidenziato un aumento delle performance a seguito della somministrazione di taurina.
- l'integrazione di taurina favorisce le performance fisica solo in soggetti non allenati, poiché i soggetti allenati hanno già alti livelli di taurina a livello muscolare e pertanto risultano meno sensibili all'integrazione della stessa.

## Dosaggio, effetti collaterali e interazioni

- l'assunzione giornaliera di taurina in dosi da 3 a 6 g fino ad un anno non produce effetti collaterali degni di nota
- tuttavia mancano studi a più lungo termine



# Cosa abbiamo imparato dalla lezione....

✓ Descrizione

## ***Materiale didattico di supporto***

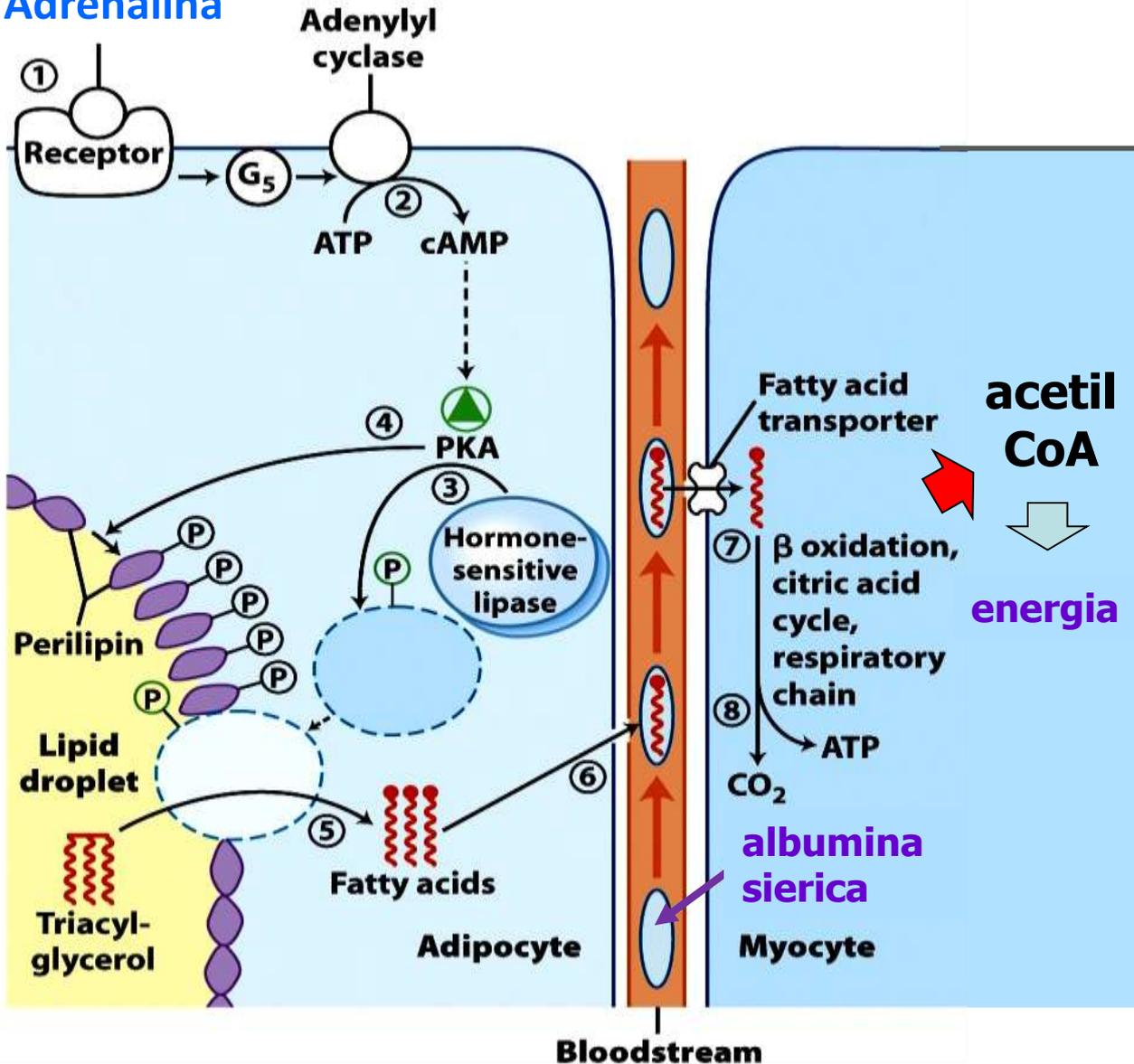
---

- Materiale delle lezioni sarà reperibile nel minisito dell'insegnamento; esso è utile come traccia degli argomenti svolti, ma non sostituisce il libro di testo
- Piattaforma on line Moodle: approfondimenti e test di autovalutazione

**Raccomandazione importante:** Il materiale delle lezioni è per USO PERSONALE dello studente iscritto al corso di Biochimica per le Scienze Motorie UniFE ed è fatto divieto di diffonderlo in qualsiasi maniera, potendo contenere immagini/filmati per i quali valgono i diritti di copyright.

- Glucagone ← Ipoglicemia
- Adrenalina

## Mobilizzazione dei lipidi dai tessuti adiposi



nel fegato  
 acetilCoA →  
 corpi chetonici  
 ↓  
 sangue  
 ↓  
 vengono usati dal cervello, muscolo e corteccia surrenale in sostituzione del glucosio

**Acetoacetato**  
**Idrossibutirato**  
**Acetone**