



DIGESTIONE delle PROTEINE

ASSORBIMENTO

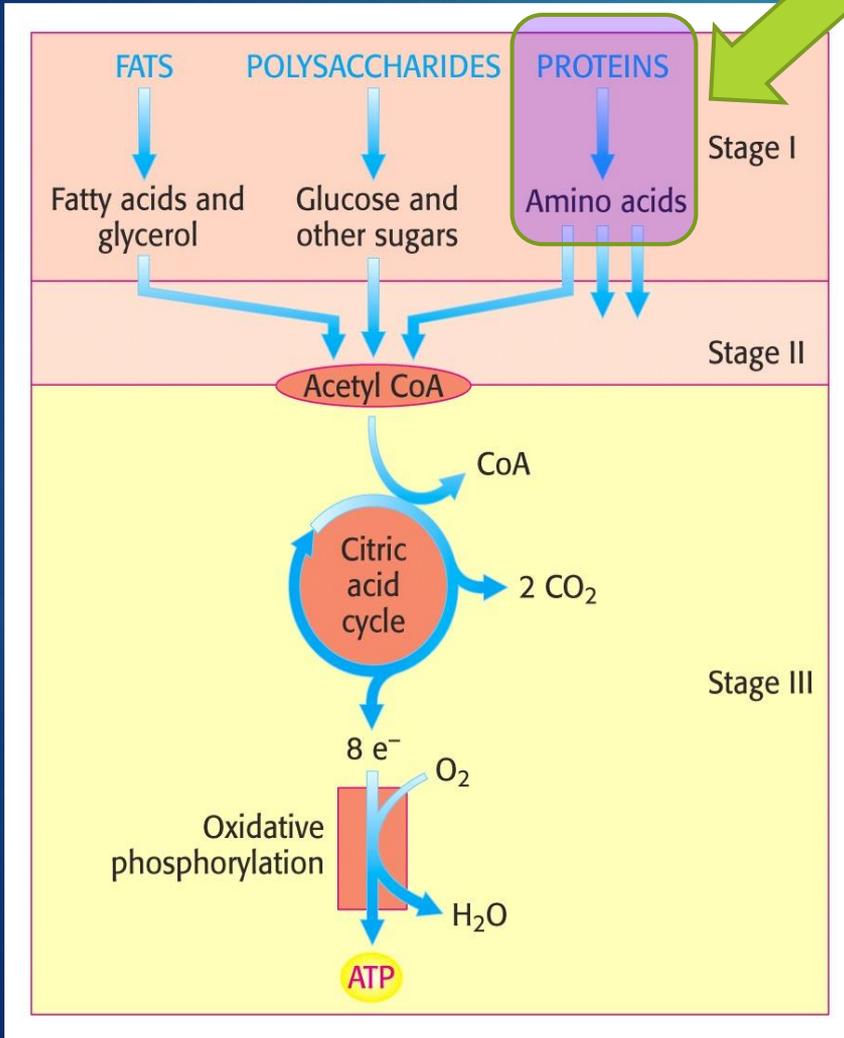
DEGLI AMMINOACIDI

PROTEINE: componente importante dell'alimentazione umana.

→ dalle proteine otteniamo aminoacidi ("mattoni" per la costruzione di nuove proteine).

→ ingeriamo proteine per scomporle e formarne altre.

→ gli aminoacidi sono anche associati alla formazione di glucosio, neurotrasmettitori o ormoni.



MOLECOLE CHE DERIVANO DAGLI AA

Porfirine

eme

glicina

Nucleotidi

purinici

pirimidinici

asp, gly, gln

asp, gln

AMMINE
BIOGENE

dopamina

noradrenalina

adrenalina

tirosina

GABA

serotonina

istamina

glutammato

triptofano

istidina

Assumere proteine tramite gli alimenti permette di assumere aminoacidi ESSENZIALI.

Aminoacidi essenziali :
Valina, Leucina, Isoleucina, Treonina, Metionina; Fenilalanina; Triptofano, Lisina, Istidina (*), Arginino (*)

(*)= semiessenziali

Aminoacidi non essenziali :
Glicina, Alanina, Serina, Acido aspartico, Acido glutammico, Prolina, Idrossiprolina, Cisteina

*semiessenziali: prodotti in quantità NON adeguata al fabbisogno

un alimento non può contenere quantità sufficienti di tutti gli aminoacidi essenziali di cui necessitiamo → **un'alimentazione varia**, permette di combinare le diverse quantità di aminoacidi contenute nei vari alimenti.

Leucina	latte 	mais 	pollo 	uova 
Lisina	latte 	soia 	manzo 	
Valina	latte 	mais 	uova 	bresaola 
Fenilalanina	uova 	riso integrale 	grano 	
Treonina	mais 	soia 	uova 	
Triptofano	latte 	manioca 	uova 	
Metionina	grano 	carne 	uova 	
Istidina	pesce 	carne 	formaggio 	
Isoleucina	mais 	patate 	pollo 	uova 

VALORE BIOLOGICO: capacità di una proteina (o alimento) di fornire aminoacidi essenziali = una scala che va da 0 a 100, indica la quantità e la varietà di aminoacidi essenziali contenuti in una proteina.

Valore vicino al 100 per uova o alcuni tipi di carne.

Valori biologici bassi (0-20) per proteine vegetali (perché mancano di alcuni aminoacidi essenziali).

Cereali e legumi, presi singolarmente hanno un valore biologico molto scarso (10-20) perché mancano rispettivamente di lisina e metionina

Strategia:

combinati insieme (nella pasta e fagioli, per esempio) compensano le rispettive mancanze arrivando ad un valore biologico molto alto).



70 g di carne

80 kcal



2 porzioni di pasta e fagioli

700 kcal

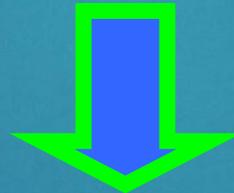
2 porzioni di Pasta e fagioli (700 kcal) ,oppure una piccola fettina di carne magra da 70 gr (77 kcal circa). Seguendo una dieta a base di vegetali che soddisfi il fabbisogno amminoacidico giornaliero può contribuire ad assumere quantità elevate di calorie.

Digestione delle proteine

2 fasi:

- 1) Stomaco
- 2) Intestino

Partecipano enzimi derivanti da organi diversi (stomaco, pancreas, intestino) attivi solo nel canale digerente per evitare l'autodigestione.



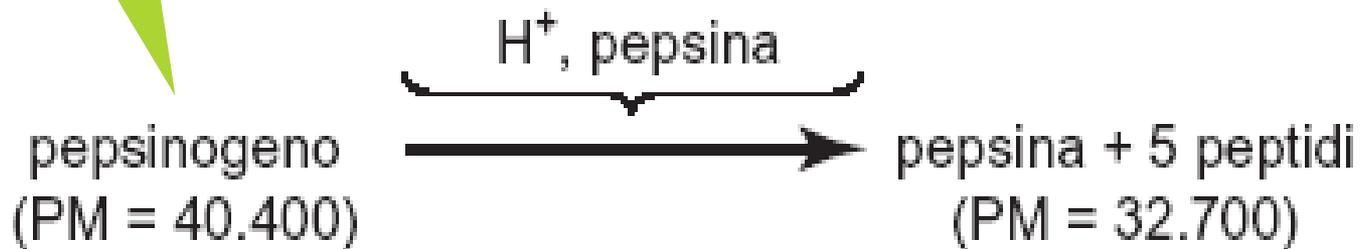
**SINTETIZZATI SOTTO FORMA DI PRECURSORI INATTIVI
ATTIVATI NEL TRATTO DIGERENTE.**



GASTRINA

Ormone polipeptidico secreto da cellule G (mucosecernenti della mucosa gastrica dell'antro pilorico e del duodeno).

La GASTRINA stimola le cellule parietali dello stomaco alla secrezione di acido cloridrico



DIGESTIONE PROTEICA (fase1)

STOMACO PROTEASI GASTRICHE

PEPSINOGENO (precursore pepsina)



pH=2 (HCl)

PEPSINA

forma attiva

PEPSINA idrolizza i legami peptidici delle proteine, rompendoli. Trasforma le proteine in polipeptidi (Polipeptide < 40 aminoacidi, Proteina > 40 aminoacidi).

Il Ph del lume gastrico:

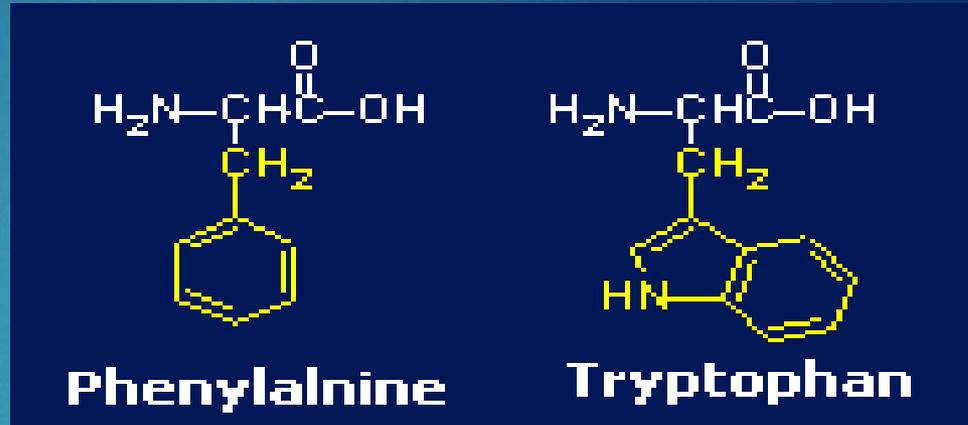
Denatura le proteine (distruzione ponti S-S e legami-H)

è tossico nei confronti di batteri e microorganismi

PEPSINA

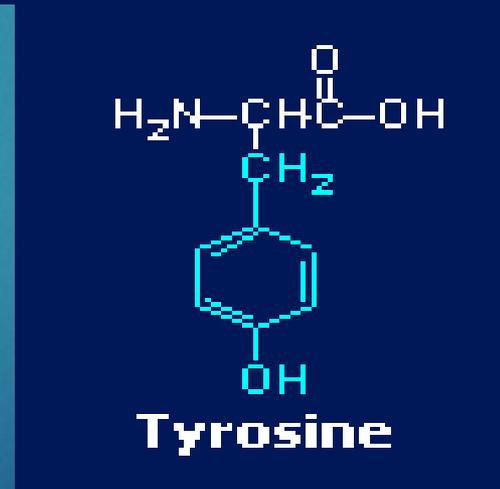
- ▶ **PEPSINA** idrolizza anche pepsinogeno a dare nuova pepsina

solo le prime molecole di pepsinogeno sono attivate dall'HCl.



- ▶ Agisce su aa aromatici

- ▶ **enzima non essenziale** → individui che ne sono carenti sono perfettamente in grado di fare digestione.

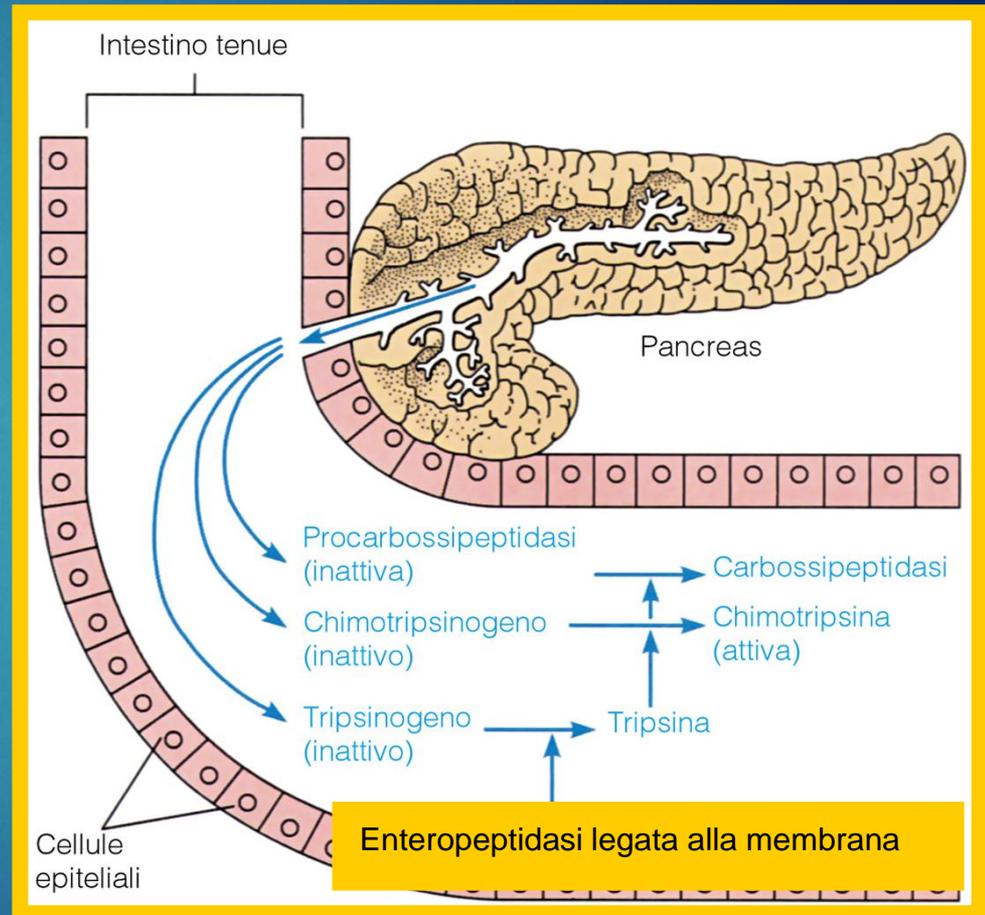


FASE 2 → PIÙ IMPORTANTE

Intestino → enzimi idrolitici prodotti dal pancreas in forma di precursori inattivi:

1) TRIPSINOGENO

si trasforma poi in tripsina grazie alla **enteropeptidasi**, (enzima prodotto dalle cellule intestinali).



ENZIMI DIGESTIVI

PROTEASI INTESTINALI

- ▶ AMMINOPEPTIDASI
- ▶ DIPEPTIDASI

enzimi prodotti
dalla mucosa
intestinale



Digeriscono i polipeptidi in
AMINOACIDI LIBERI

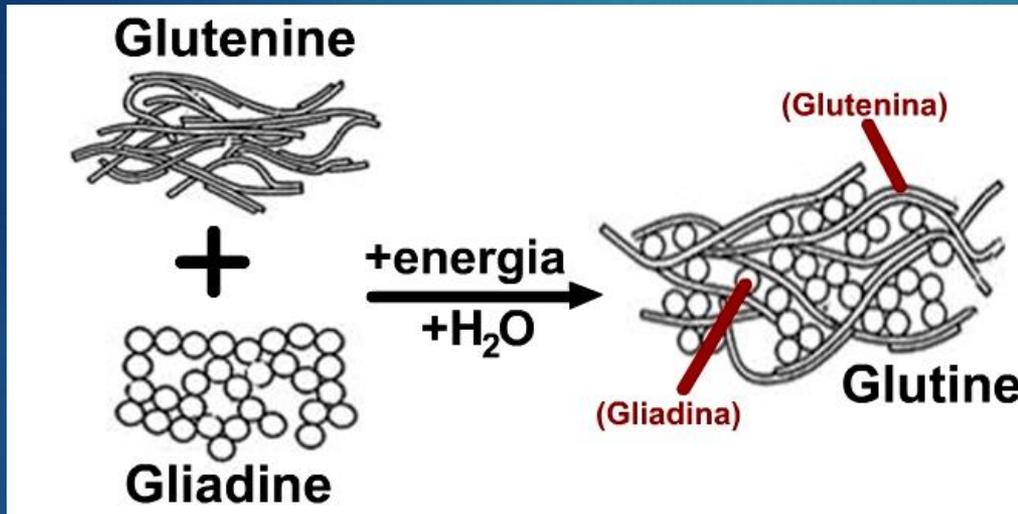
il nostro corpo non può assorbire proteine intere o polipeptidi

Primi 2 giorni di vita: assorbimento intestinale di proteine intere arricchite di immunoglobuline materne → sostegno del sistema immunitario ancora immaturo.

PATOLOGIE: CELIACHIA



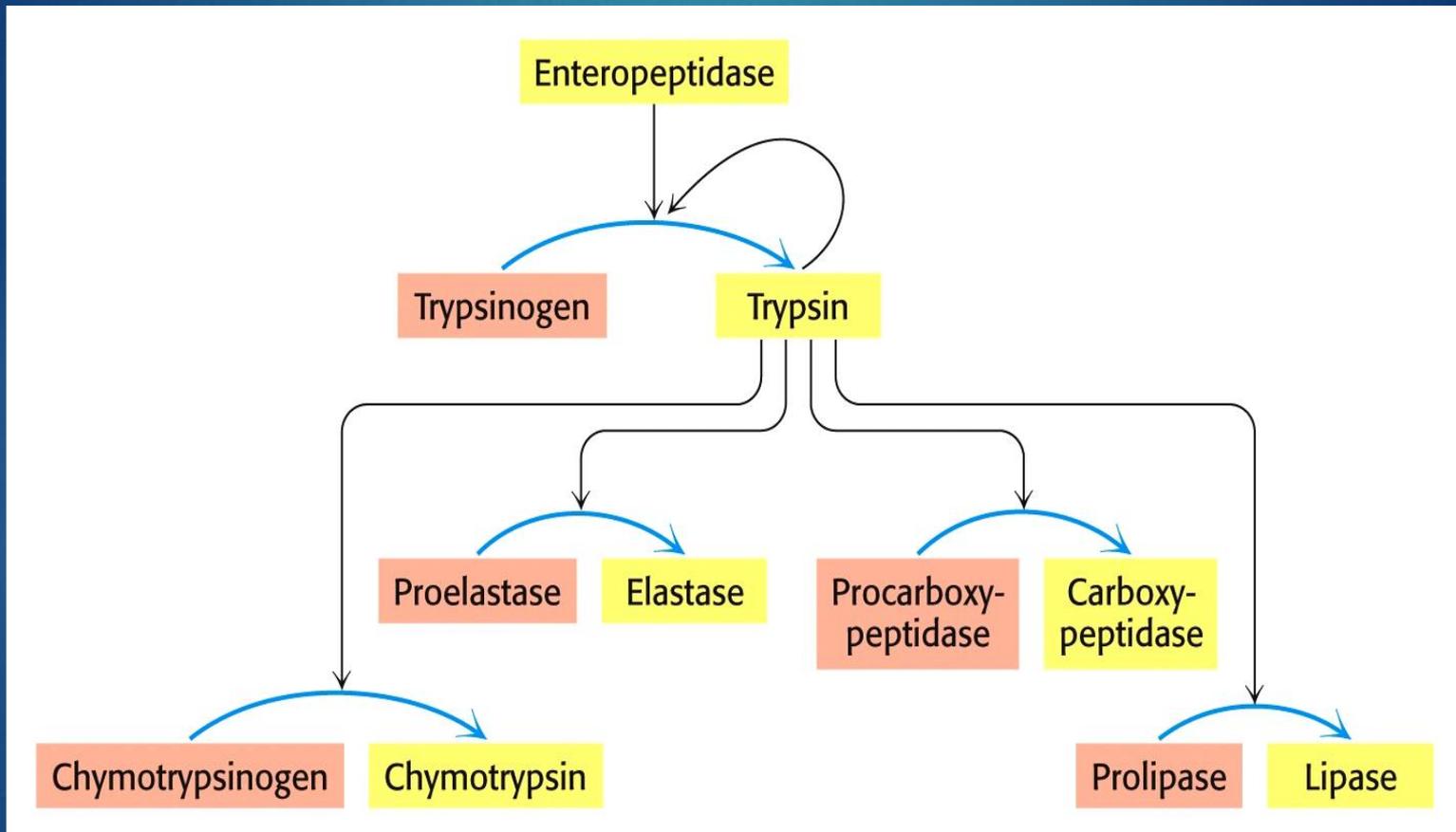
intolleranza permanente al **glutine**, proteina ricca di **prolina e acido glutammico** presente in avena, frumento, farro, orzo, ecc



Assorbimento di polipeptidi del glutine generati da pepsina e tripsina che inducono infiammazione e risposta anticorpale: reazione immunitaria dell'intestino tenue → danno tissutale alla mucosa intestinale, atrofia villi intestinali, malassorbimento.



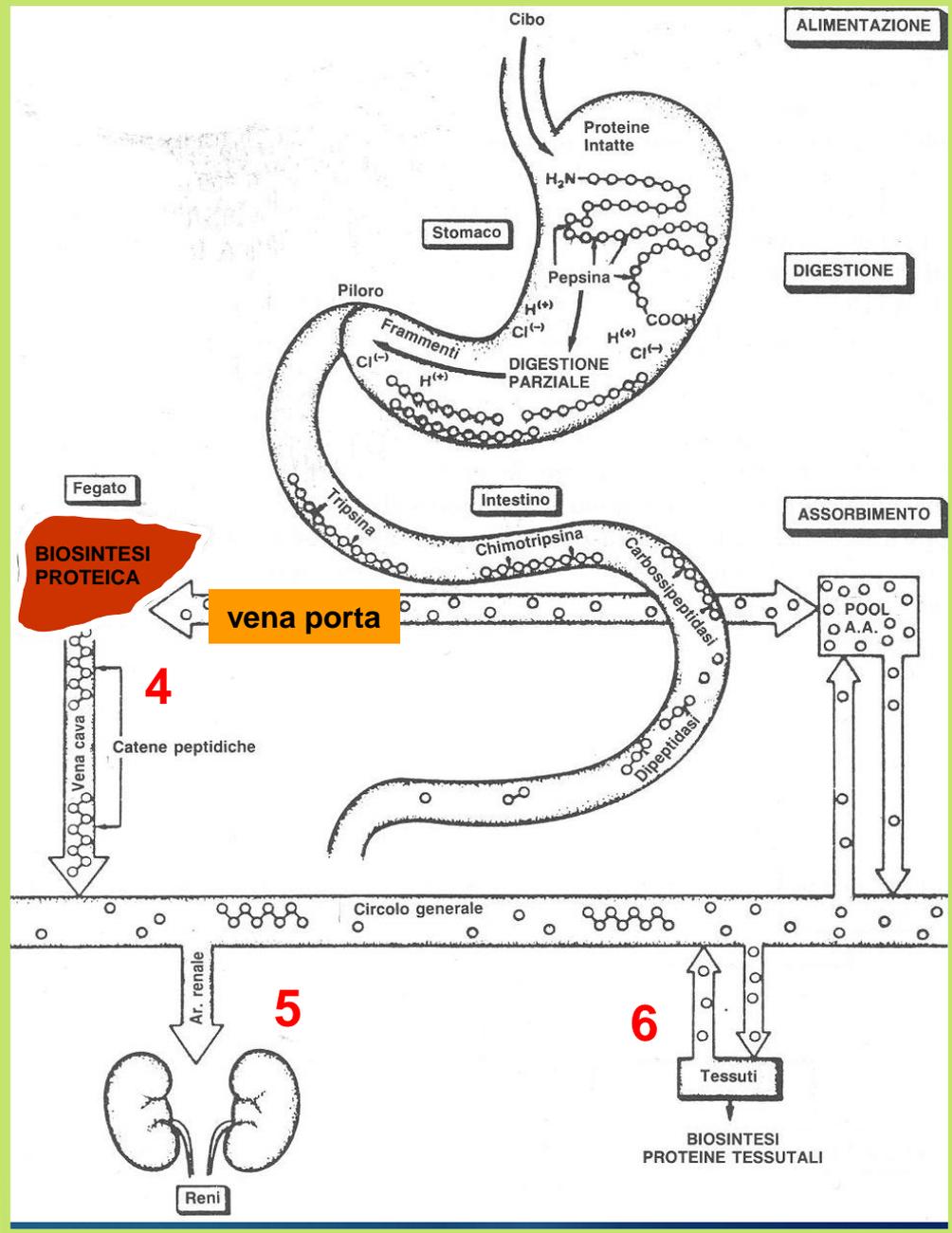
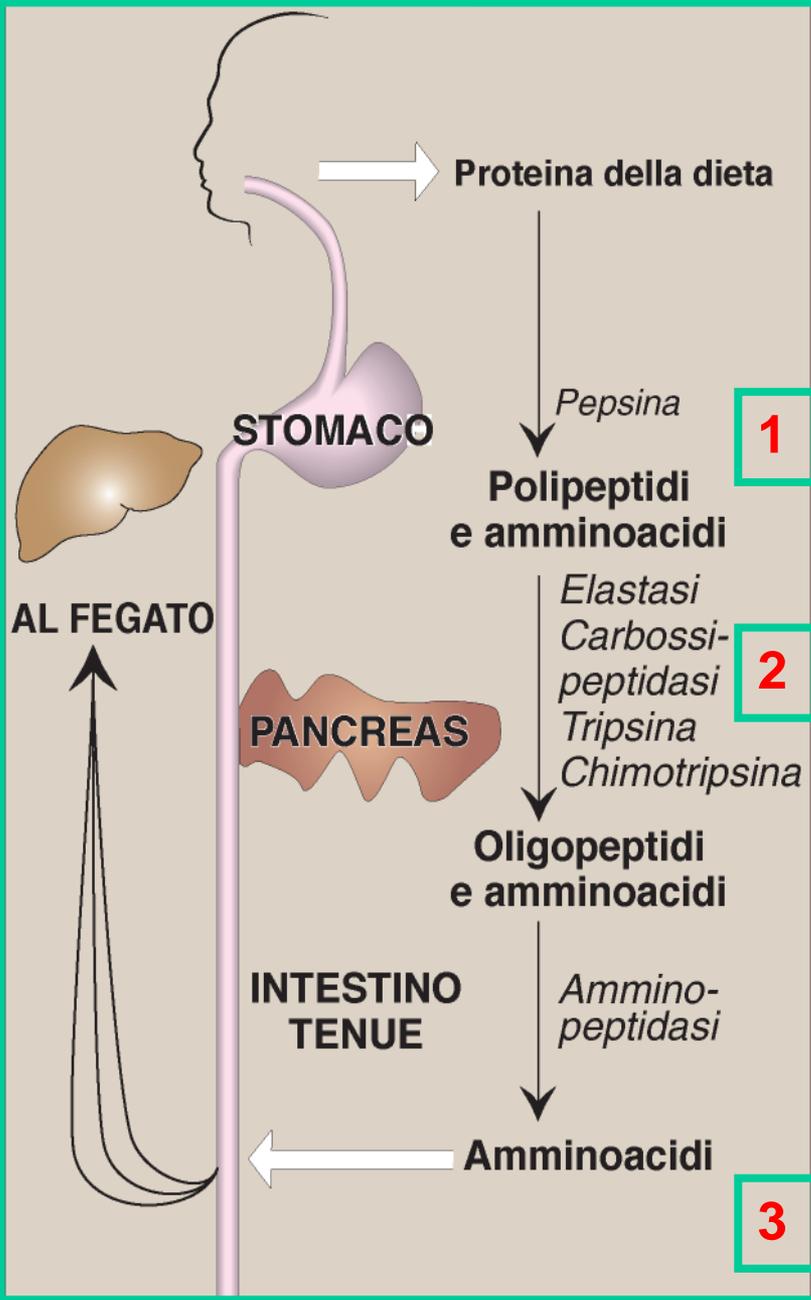
ENZIMI DIGESTIVI PROTEASI PANCREATICHE



LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE

Digestione dei protidi

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

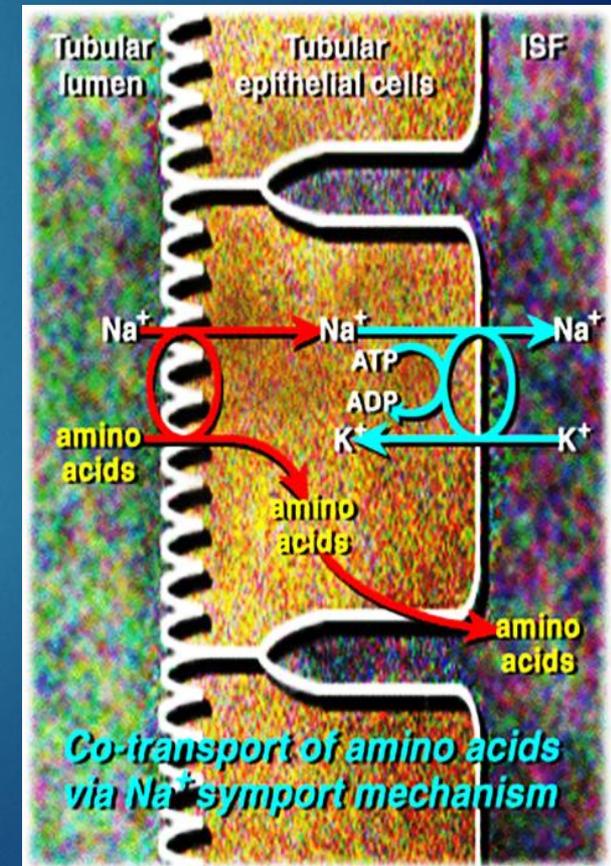


TRASPORTO degli aminoacidi

- ▶ Per entrare nei tessuti gli aminoacidi necessitano di trasportatori. Molecole proteiche integrali di membrana.
- ▶ Gli aa, grazie ai trasportatori entrano in cellula in favore di gradiente.

▶ 5 CLASSI PRINCIPALI:

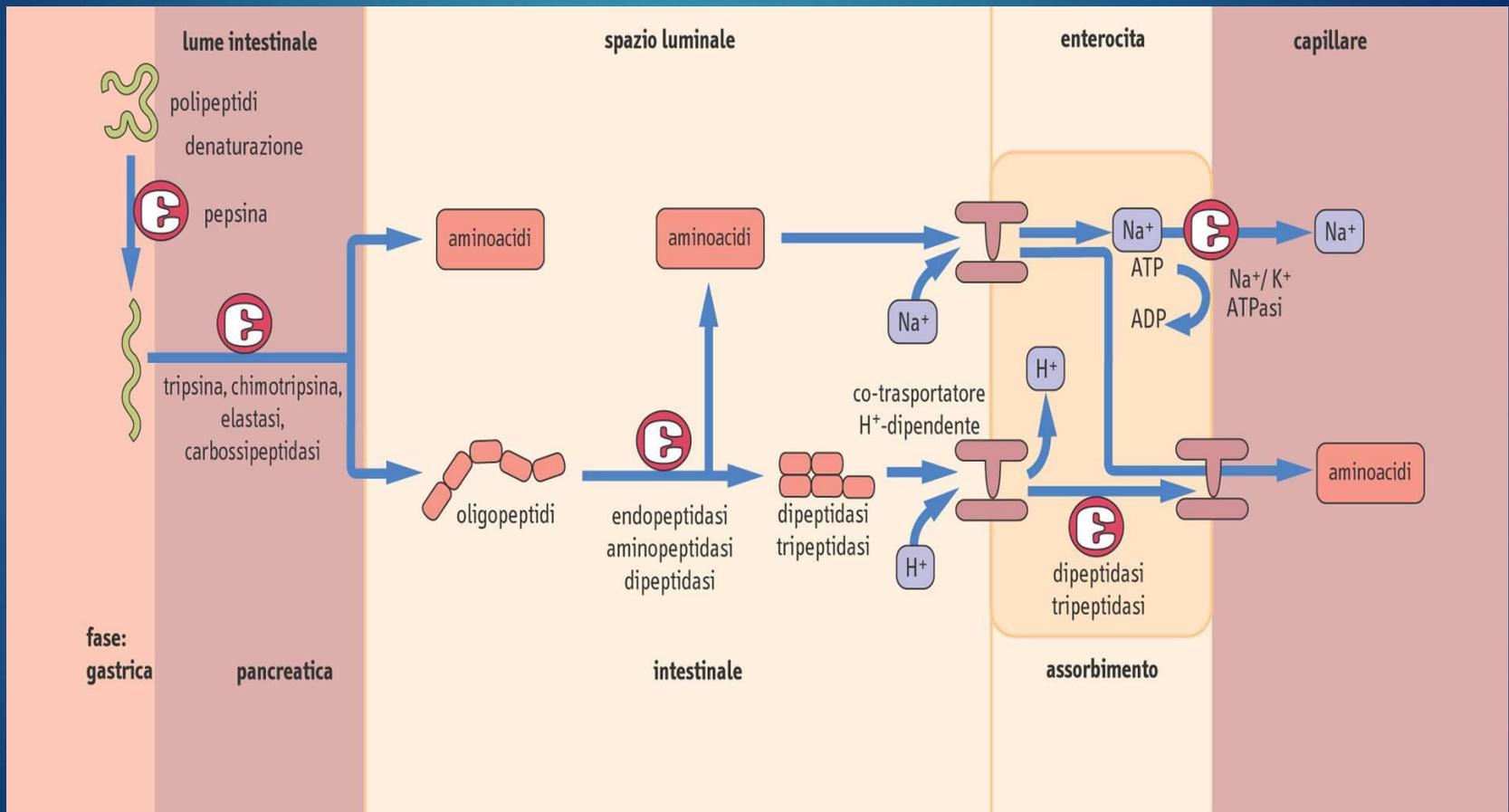
- 1) **Trasportatori di aminoacidi neutri piccoli**
- 2) **Trasportatori di aminoacidi neutri grandi**
- 3) **Trasportatori di aminoacidi acidi**
- 4) **Trasportatori di aminoacidi basici**
- 5) **Trasportatori di lisina e prolina**

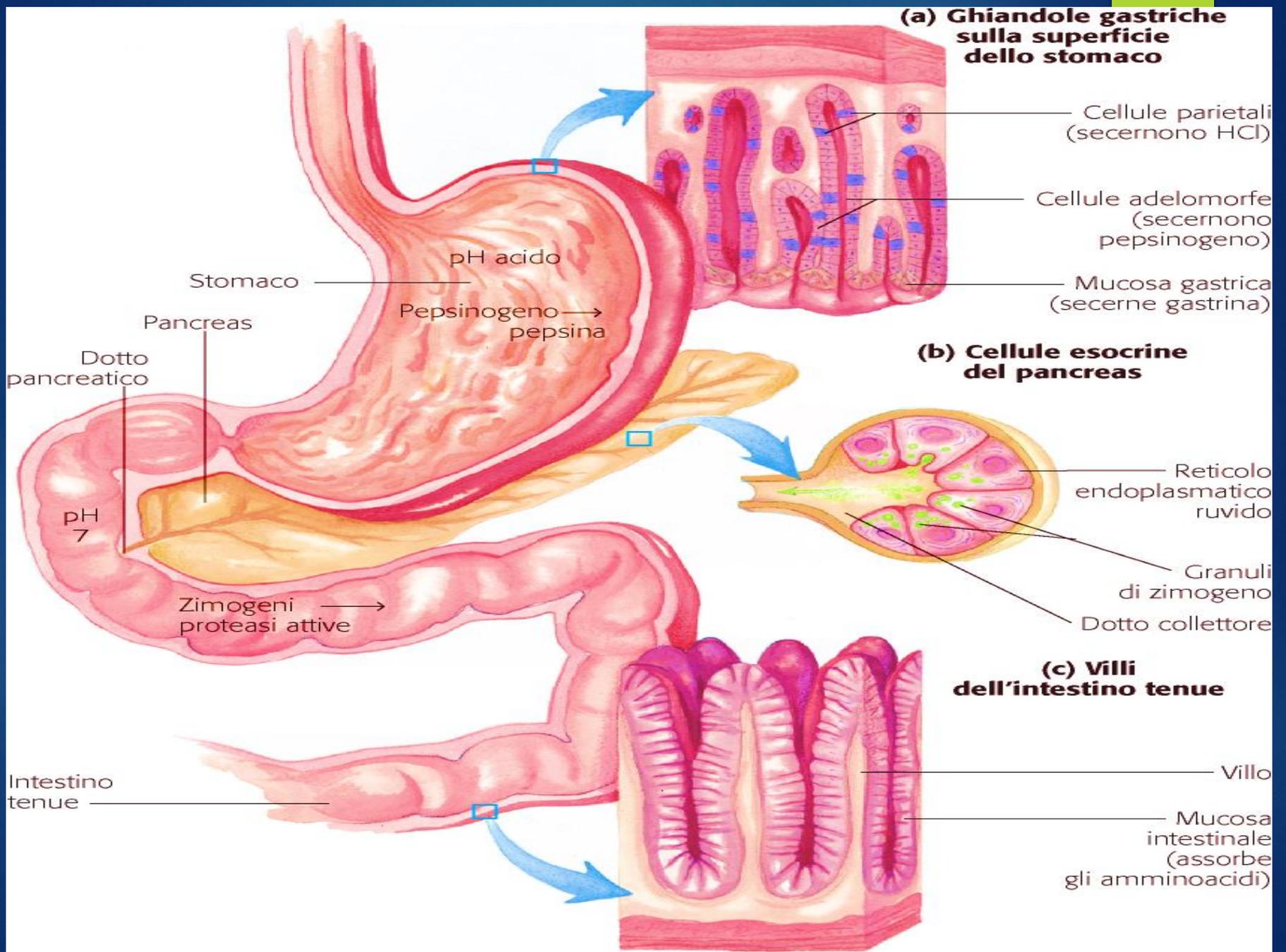


TRASPORTO AA

Assorbiti dall'intestino → circolazione → **vena porta** → fegato
→ **SINTESI PROTEICA**

Le nuove proteine così formate rientrano nel circolo ed arrivano ai vari tessuti.





(a) Ghiandole gastriche sulla superficie dello stomaco

Cellule parietali (secremano HCl)

Cellule adelmorfe (secremano pepsinogeno)

Mucosa gastrica (secrema gastrina)

(b) Cellule esocrine del pancreas

Reticolo endoplasmatico ruvido

Granuli di zimogeno

Dotto collettore

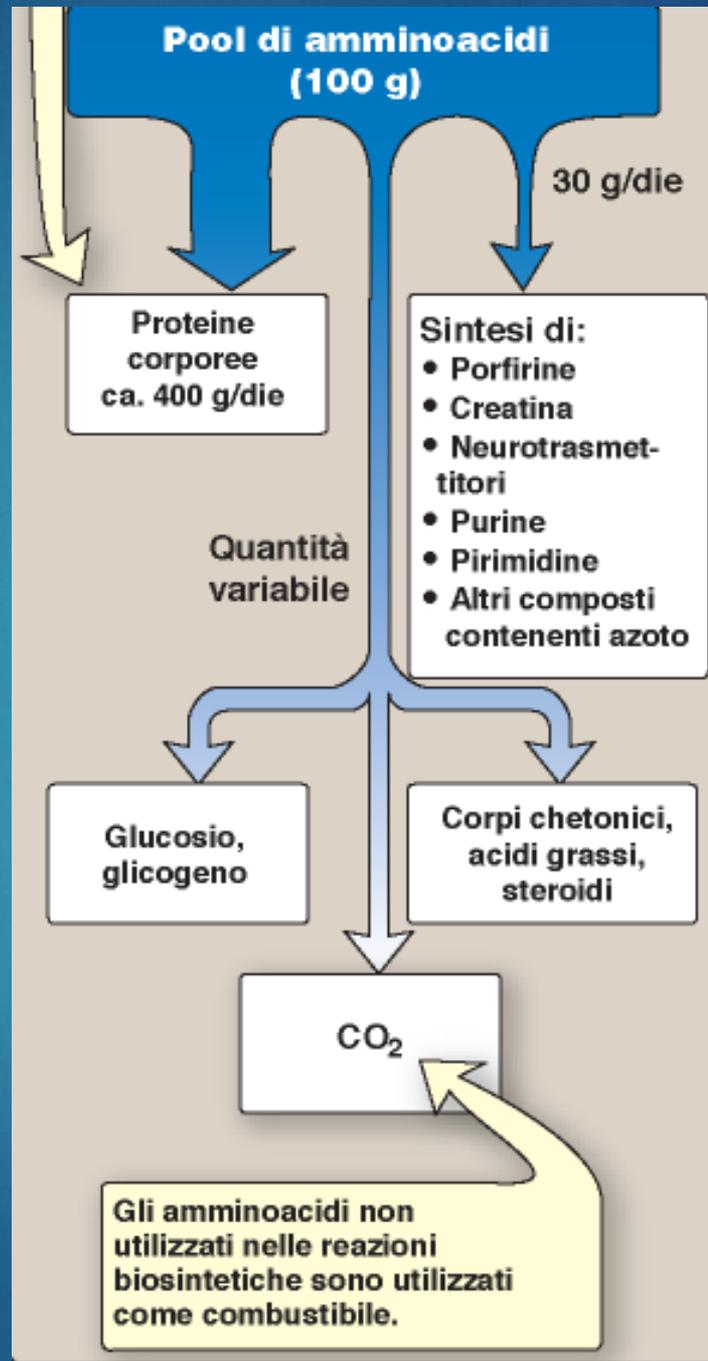
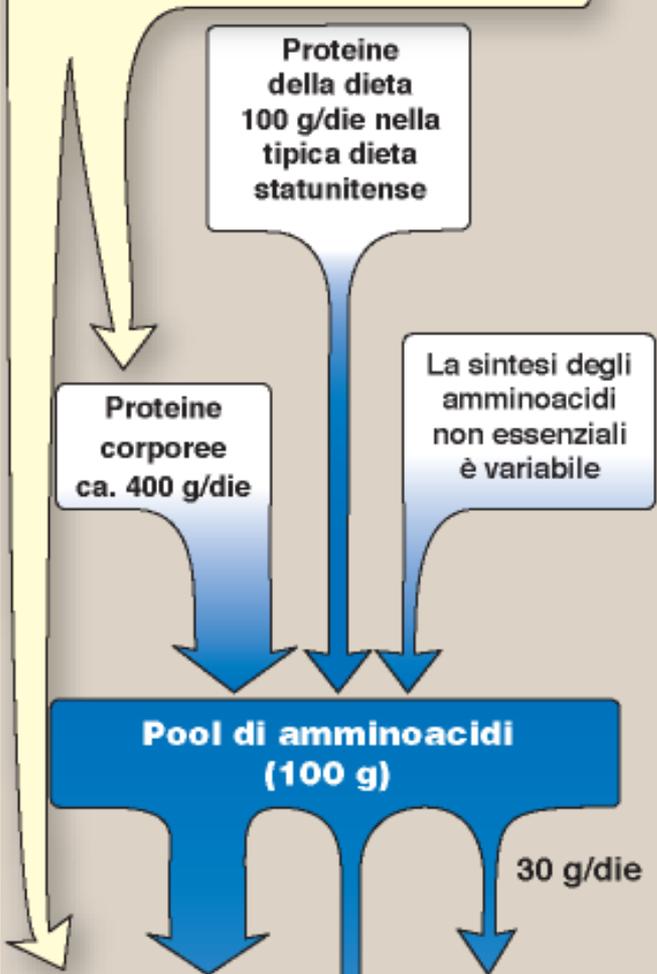
(c) Villi dell'intestino tenue

Villo

Mucosa intestinale (assorbe gli amminoacidi)

RICAMBIO

Il ricambio delle proteine è il risultato della contemporanea sintesi e degradazione delle molecole proteiche. In un adulto sano, la quantità totale di proteine corporee resta costante perché la velocità della sintesi delle proteine corrisponde alla velocità di degradazione.



Gli aminoacidi, derivati dalla degradazione delle proteine della dieta o delle proteine intracellulari rappresentano l'ultima classe di biomolecole la cui ossidazione contribuisce alla generazione di energia metabolica nella cellula

DEGRADAZIONE OSSIDATIVA DEGLI AA

Gli aminoacidi sono degradati se:

- Non sono necessari per la sintesi di nuove proteine.
- La dieta è ricca di proteine e gli aminoacidi sono in eccesso rispetto alle richieste biosintetiche.
- Durante il digiuno o nel diabete mellito quando non sono disponibili i carboidrati.

POOL di AMMINOACIDI

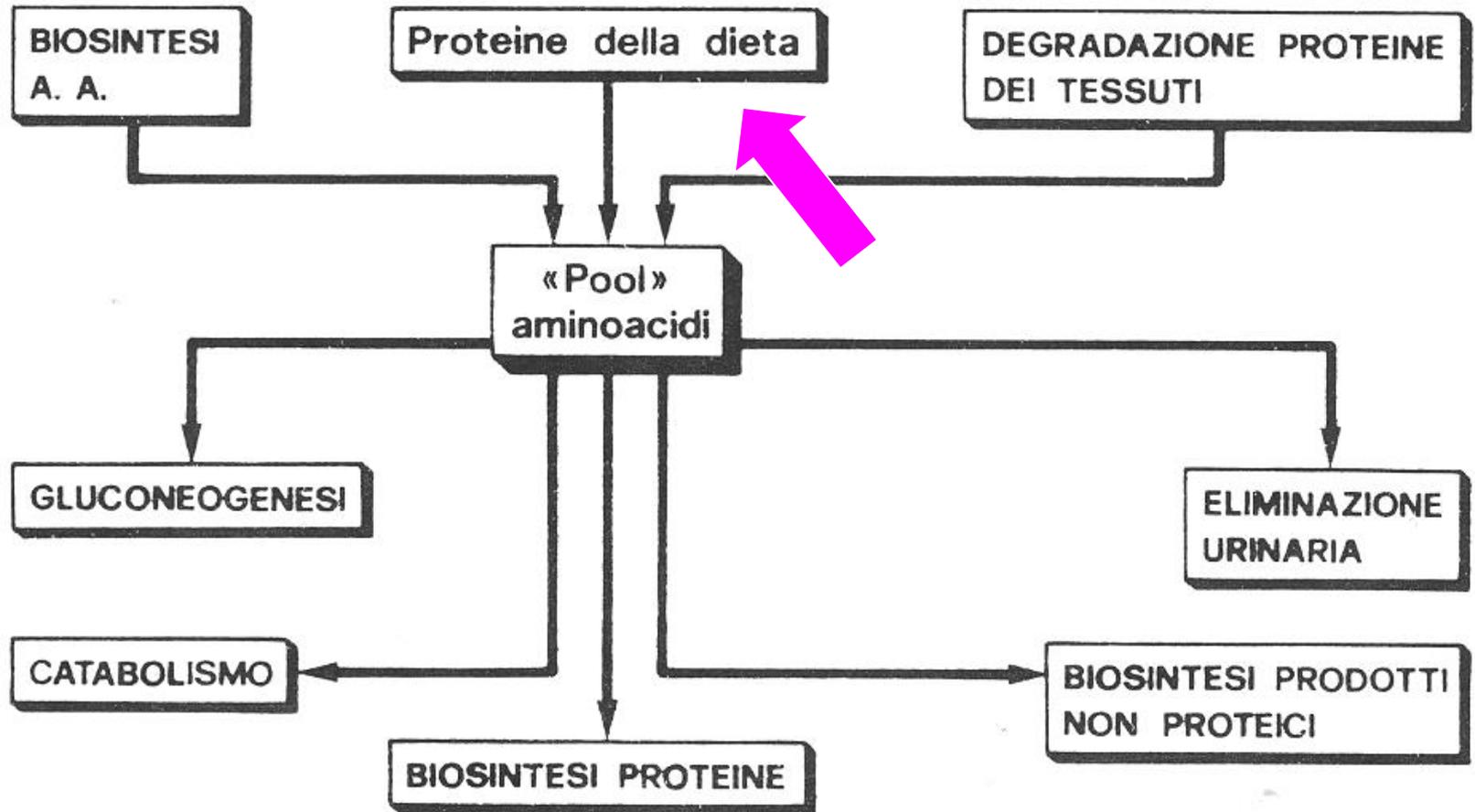


Tavola degli Amminoacidi

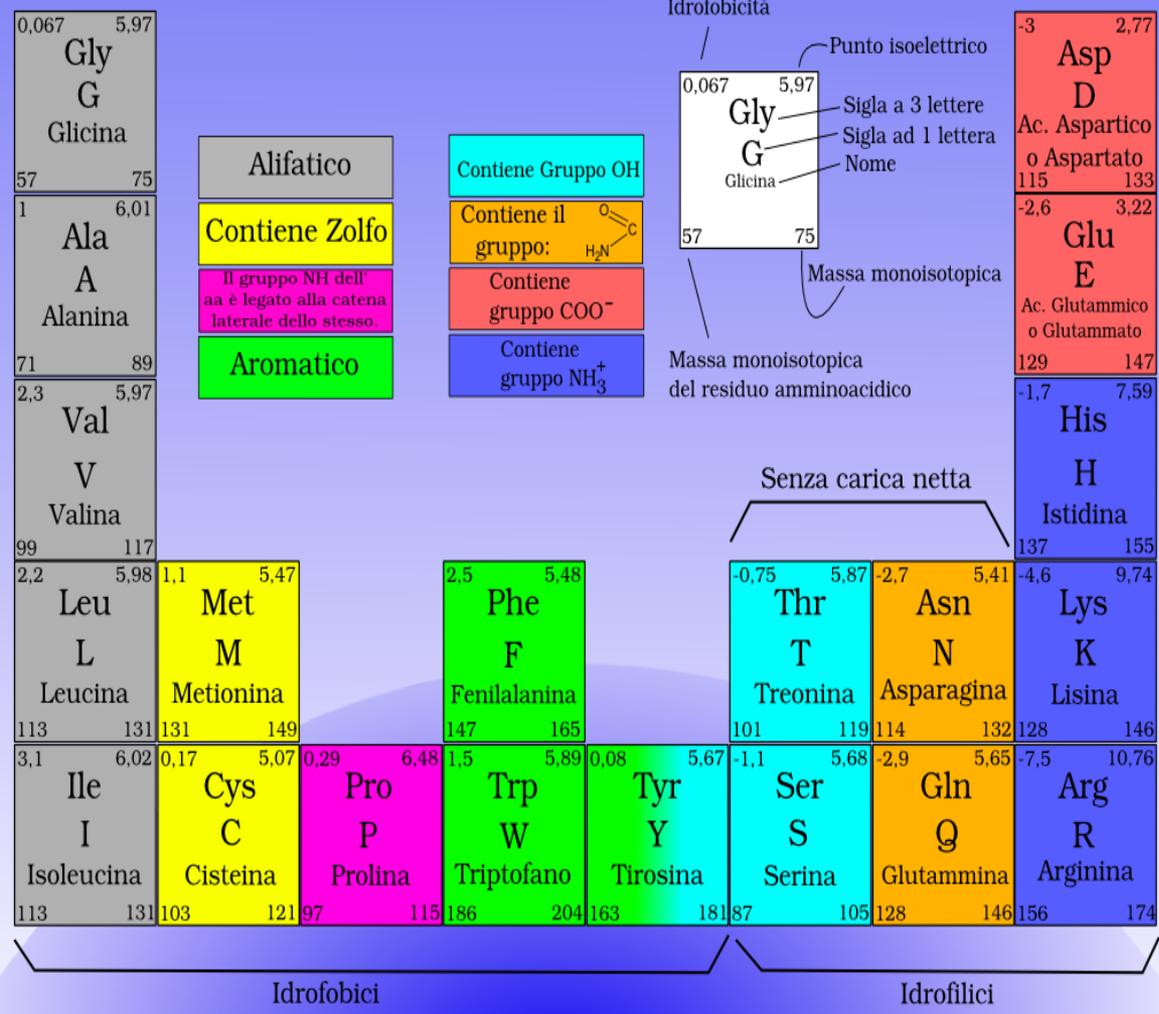
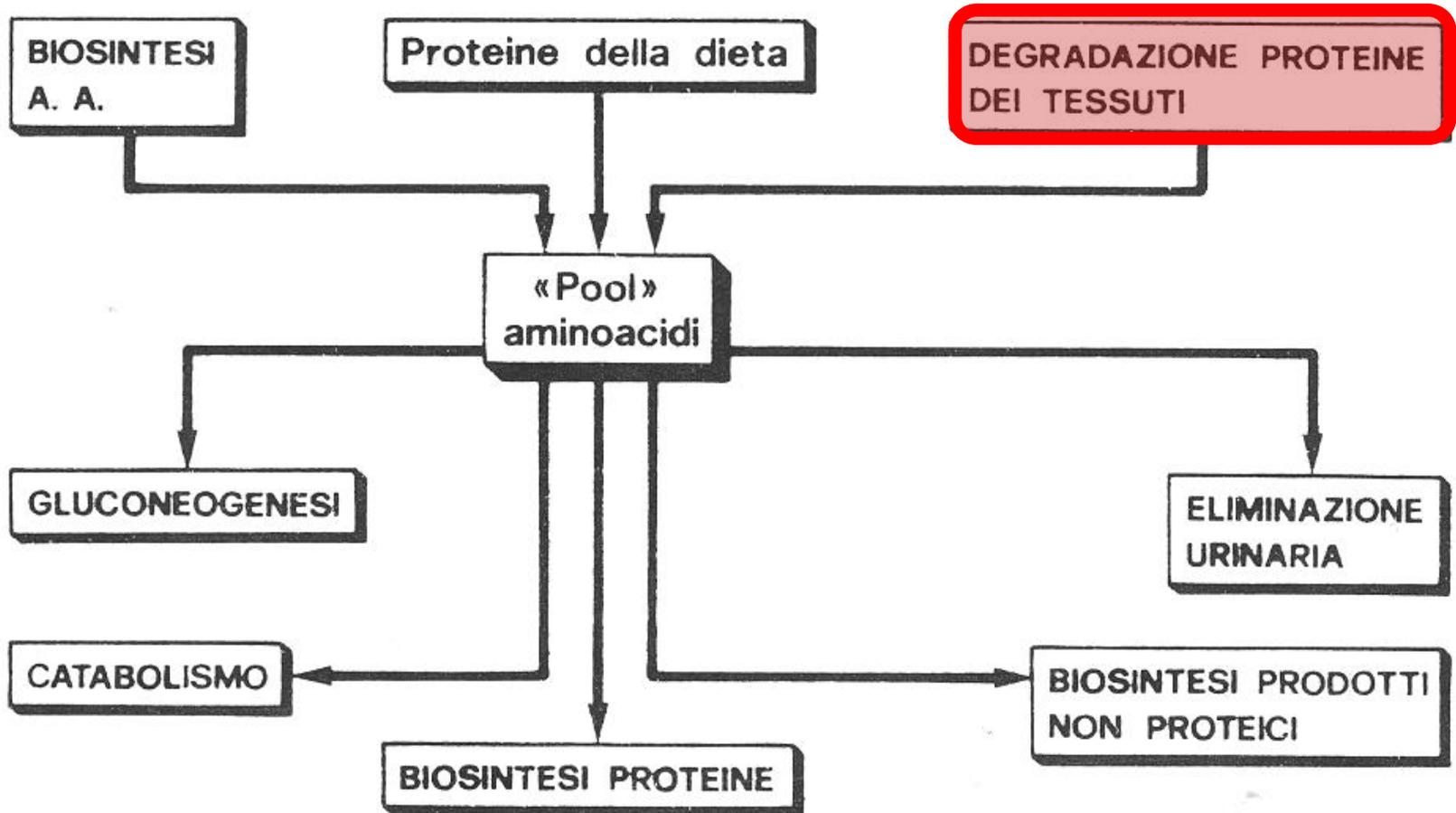


TABLE 24.1 Basic set of 20 amino acids

Nonessential	Essential
Alanine	Histidine
Arginine	Isoleucine
Asparagine	Leucine
Aspartate	Lysine
Cysteine	Methionine
Glutamate	Phenylalanine
Glutamine	Threonine
Glycine	Tryptophan
Proline	Valine
Serine	
Tyrosine	

POOL di AMMINOACIDI



TURN-OVER DI PROTEINE ENDOGENE

TABELLA 20.2 Emivite e siti intracellulari di degradazione nel ricambio delle proteine

Emivita (ore)	Localizzazione intracellulare			
	Nucleo	Citosol	Mitocondri	Reticolo endoplasmico e membrana plasmatica
<2	Prodotti di oncogeni	Ornitina decarbossilasi, tirosina, aminotransferasi, proteina chinasi C	δ -Aminolevulinato sintetasi	HMG-CoA riduttasi
2-8	–	Triptofano ossigenasi, proteina chinasi cAMP dipendente	–	γ -Glutammitransferasi
9-40	Ubiquitina	Calmodulina, glucochinasi	Acetil-CoA carbossilasi, alanina aminotransferasi	Recettore dell'LDL, citocromo P-450
41-200	Istone H1	Lattato deidrogenasi, aldolasi, diidrofolato, riduttasi, fitocromo P-670	Citocromo ossidasi, piruvato carbossilasi, citocromo c	Citocromo b_5 , cyt b_5 riduttasi
>200	Istoni H2A, H2B, H3, H4	Emoglobina, glicogeno fosforilasi	–	Recettore dell'acetilcolina

Fonte: Da M. Rechsteiner, S. Rogers, and K. Rote, *Trends Biochem. Sci.* (1987) 12:390–394.

Avviene ad opera di sistemi specializzati:

A) **MECCANISMO LISOSOMIALE** (degradazione non selettiva. Proteine di membrana, extracellulari con emivita lunga)

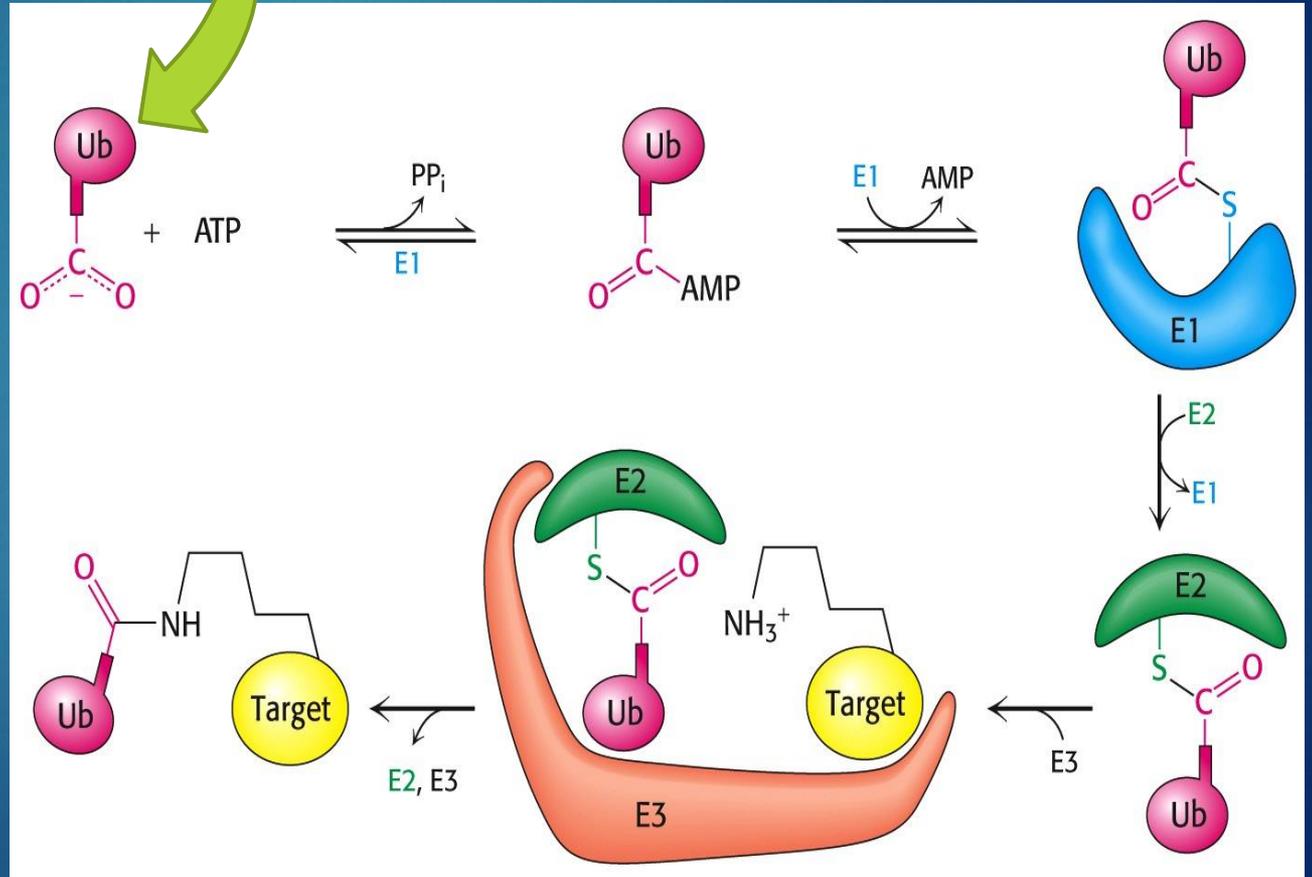
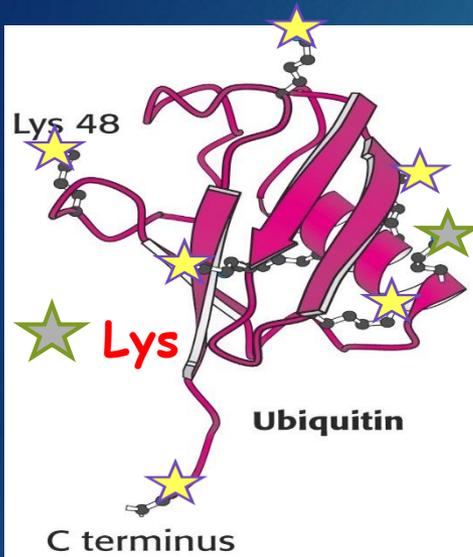
B) **MECCANISMO CITOPLASMATICO ATP-DIPENDENTE** (degradazione altamente selettiva, **PROTEASOMA**)

Tre funzioni importanti:

- fornisce aminoacidi
- rimuove proteine anomale
- rimuove enzimi e fattori trascrizionali in eccesso (regolazione del metab.)

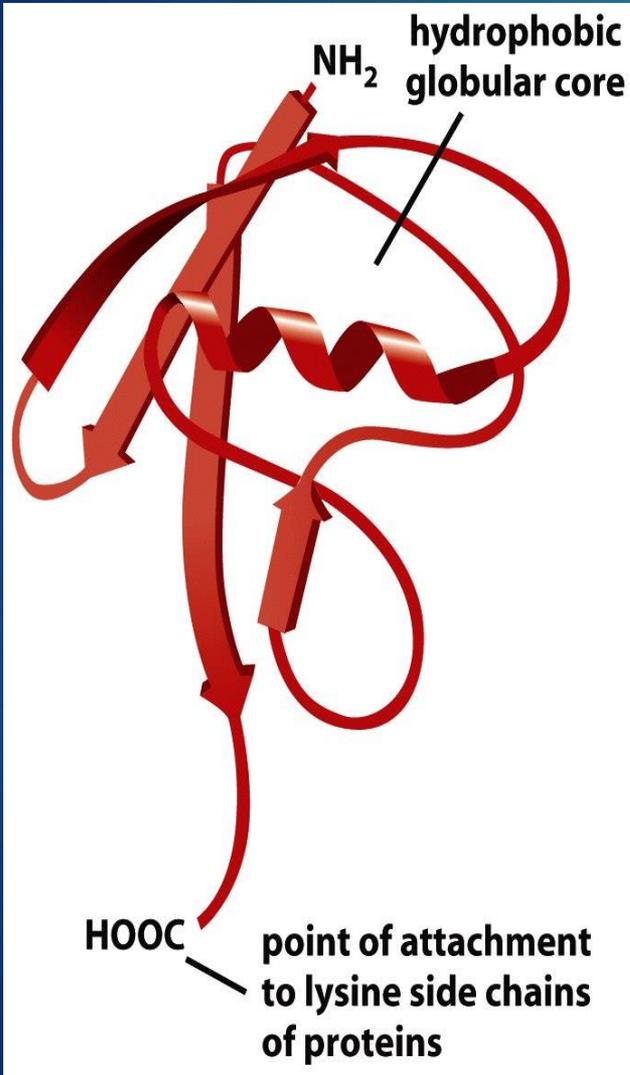
Le proteine difettose sono degradate più rapidamente

UBIQUITINAZIONE



UBIQUITINAZIONE

Ubiquitina

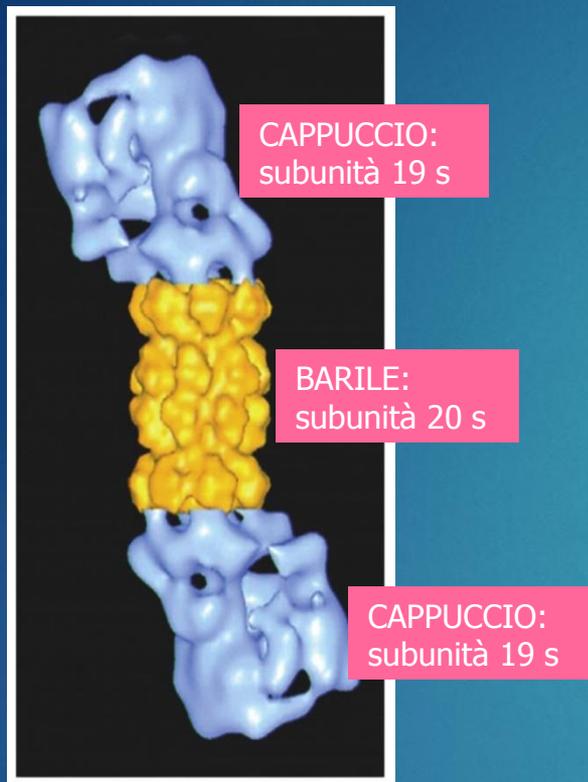


L'ubiquitina è una piccola proteina di struttura globulare di 76 amminoacidi, 8.5 KDa

E' una proteina altamente termo-stabile

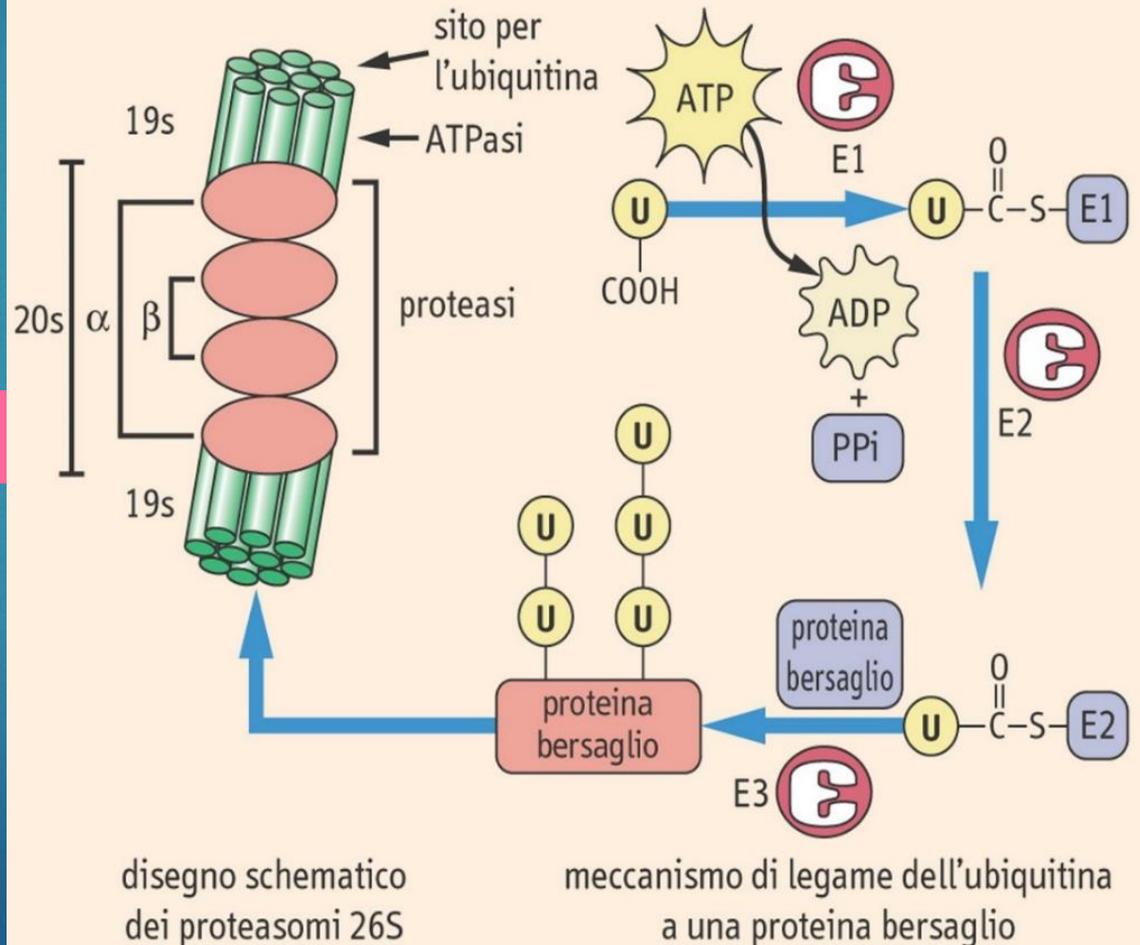
E' caratteristica di tutte le cellule eucariotiche, altamente conservata; l'identità di sequenza tra l'ubiquitina umana e quella di lievito è pari all' 87%

Il **PROTEASOMA** è una proteasi ATP dipendente, molto abbondante (quasi l'1% delle proteine cellulari)



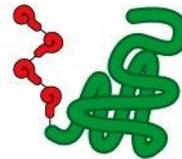
I siti attivi del proteasoma si affacciano nella camera proteolitica interna (BARILE). I CAPPUCCI agiscono da cancelli regolati per l'ingresso della proteina nella camera interna.

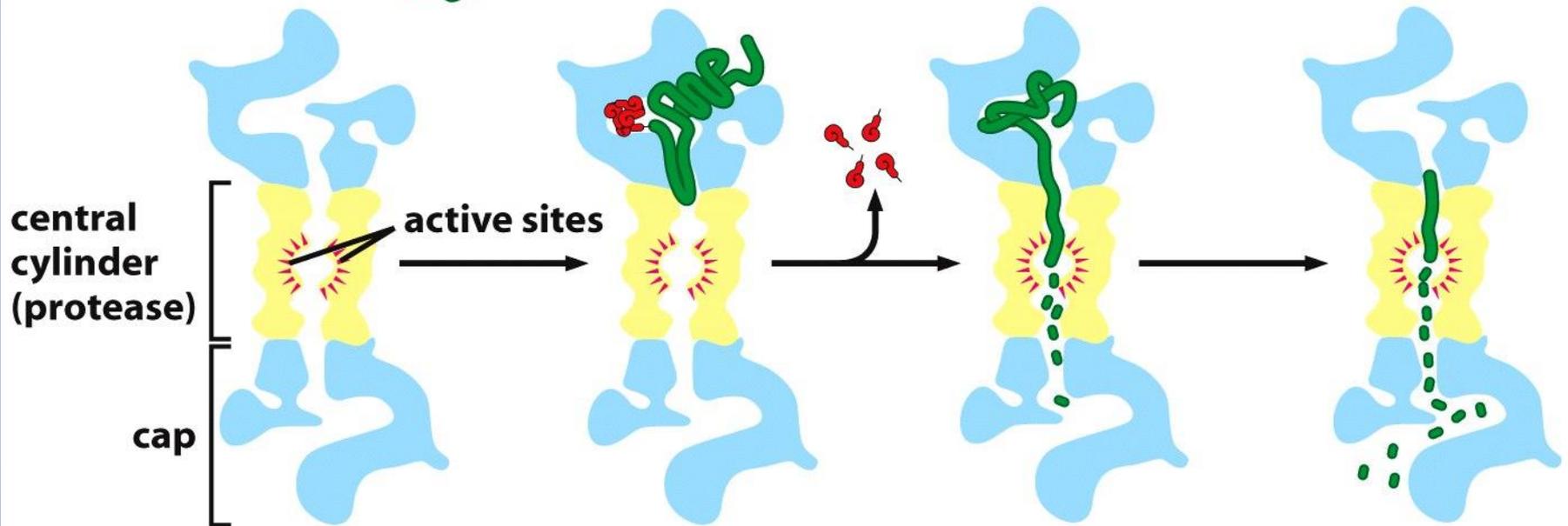
Struttura del proteasoma e ruolo dell'ubiquitina nel riciclo delle proteine



La proteina poliubiquitinata riconosciuta dal cappuccio del proteasoma, rimuove la poli-ubiquitina (verrà riciclata) e successivamente trasloca la proteina verso la camera interna dove sarà digerita

Il processo di traslocazione è ATP dipendente. Una classe di proteine del cappuccio (unfoldase) promuove lo svolgimento delle proteine

 target protein with polyubiquitin chain



1

La proteina destinata alla degradazione è etichettata con molecole di ubiquitina.

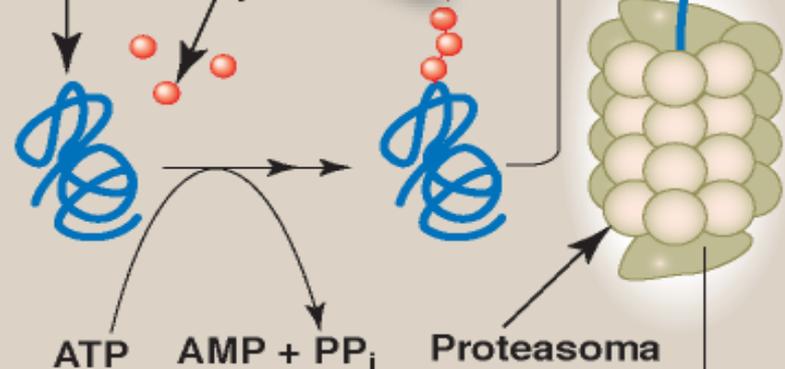
2

Le proteine poliubiquitinate sono riconosciute dal proteasoma, il quale le srotola e le introduce nel proprio nucleo proteolitico.

Molecole di ubiquitina legate in fila

Proteina cellulare

Ubiquitina



Ubiquitina

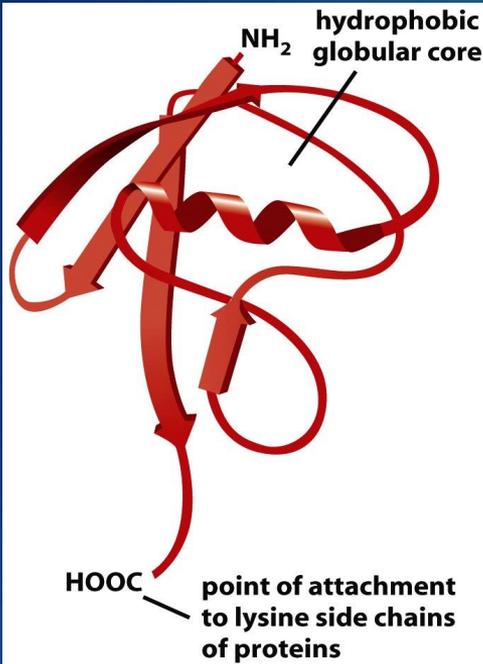
Proteasi aspecifiche

Amminoacidi

3

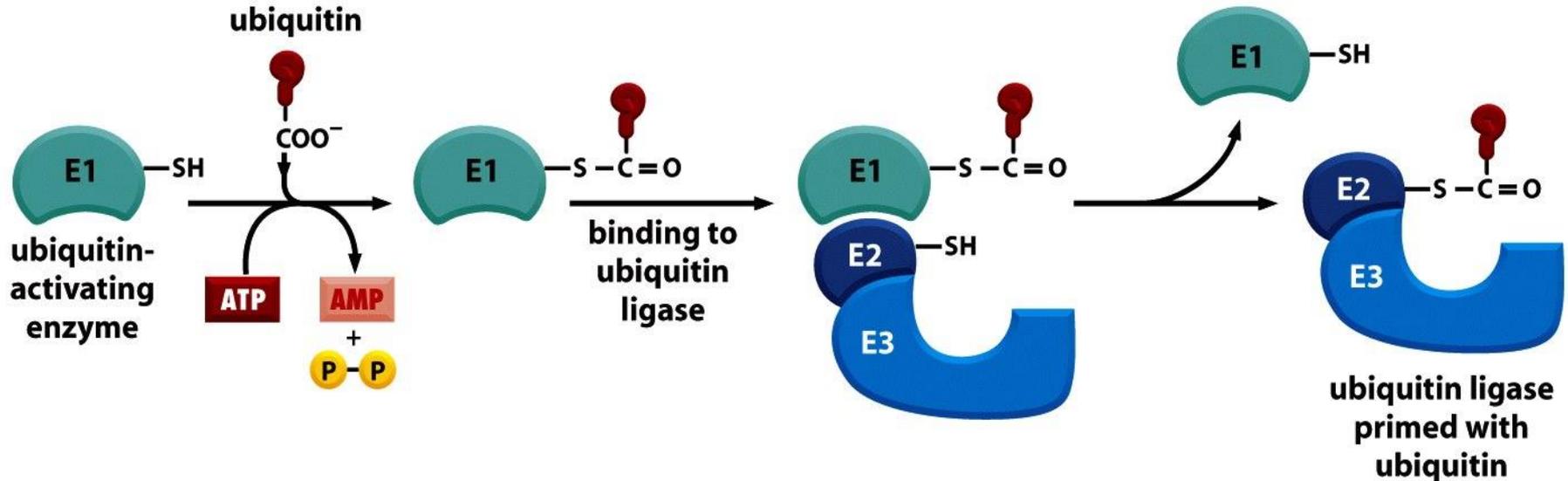
I frammenti peptidici prodotti dal proteasoma sono degradati in amminoacidi.

SISTEMA DI CONIUGAZIONE DELL'UBIQUITINA

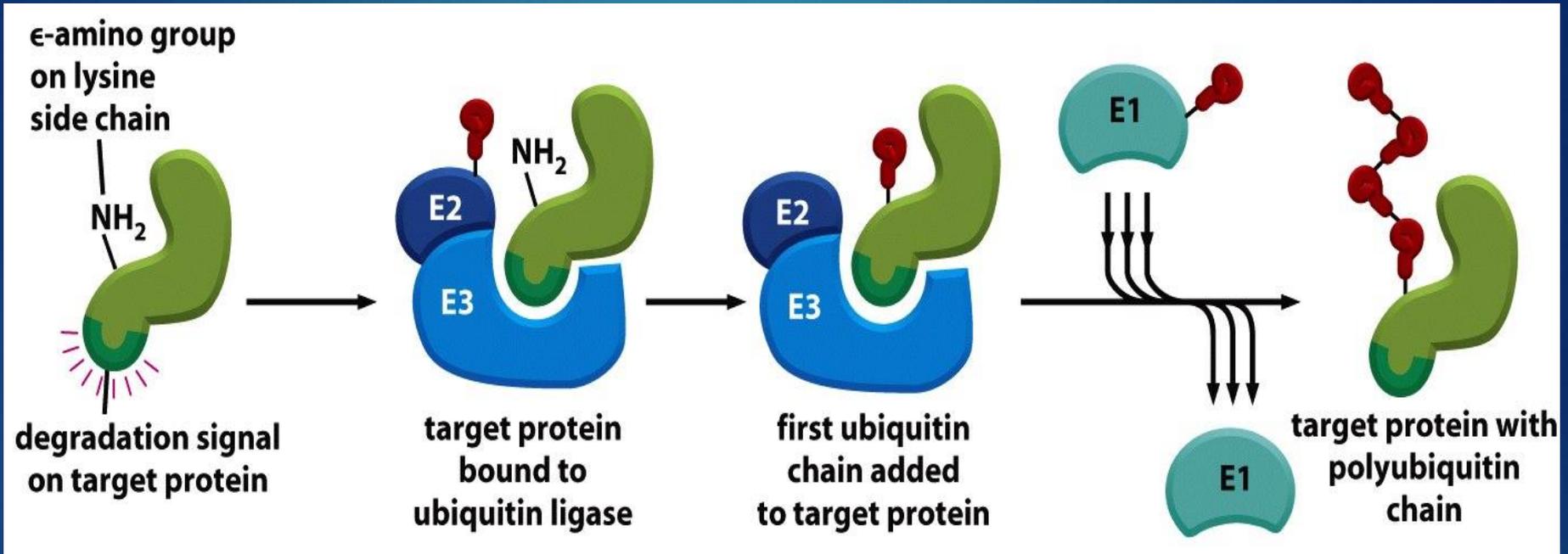


L'ubiquitina viene attivata mediante formazione di legame tio-estere tra il **gruppo COOH dell'ubiquitina ed una cisteina dell'enzima E1** (enzima attivatore dell'ubiquitina) in modo ATP-dipendente

E1-Ubiquitina lega il complesso E2-E3 e trasferisce l'ubiquitina ad E2 (enzima che coniuga l'ubiquitina)



E3 (Ubiquitina ligasi) lega la proteina "target" (proteina che deve essere ubiquitinata) e catalizza l'aggiunta dell'ubiquitina al gruppo amminico epsilon (laterale) della lisina



La proteina target può essere mono-ubiquitinata o poli-ubiquitinata. Nel caso di poli-ubiquitinazione, E2-E3 continuano a legare la proteina target e nuovi E1-Ubiquitina interverranno nel processo

LE PROTEINE POSSONO ESSERE MONO- O POLI-UBIQUITINATE

La **mono-ubiquitinazione** è coinvolta in vari processi come trascrizione, funzione degli istoni, endocitosi, traffico vescicolare

La **poly-ubiquitinazione** può essere al livello delle lisine 48, 11 o 29 (coinvolta nella degradazione delle proteine tramite proteasoma)

La **poly-ubiquitinazione** può essere al livello delle lisine 63 (meccanismi di riparo del DNA, risposta a stress, trasduzione del segnale)

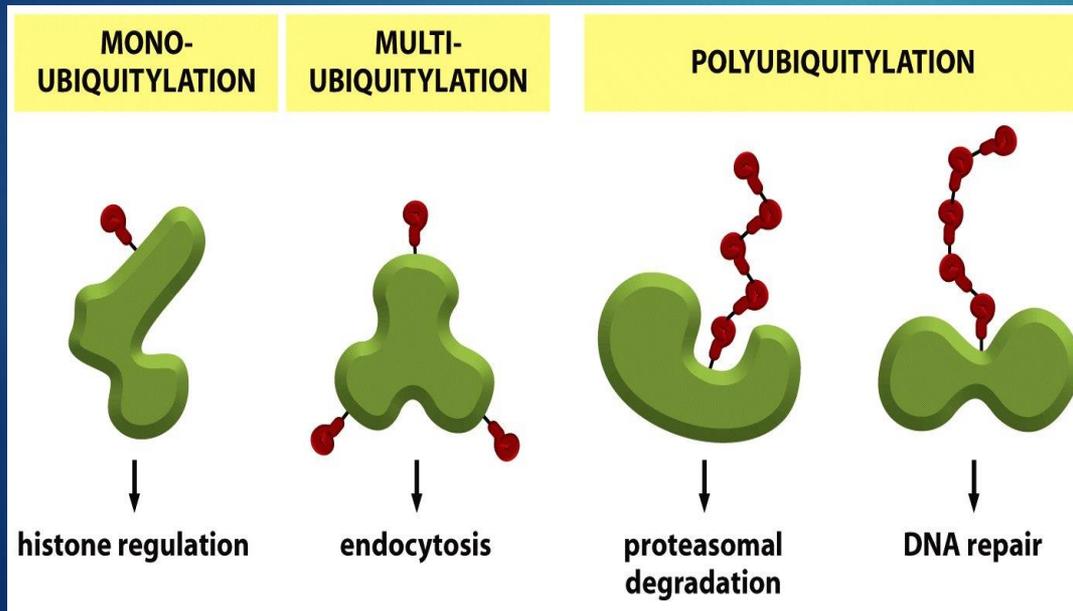
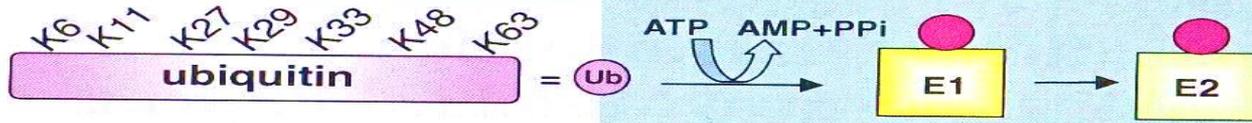


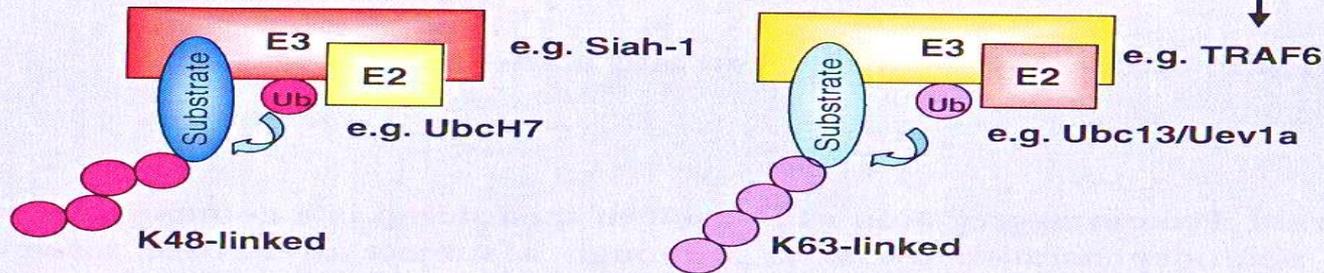
TABLE 23.2 Processes regulated by protein degradation

- Gene transcription
- Cell-cycle progression
- Organ formation
- Circadian rhythms
- Inflammatory response
- Tumor suppression
- Cholesterol metabolism
- Antigen processing

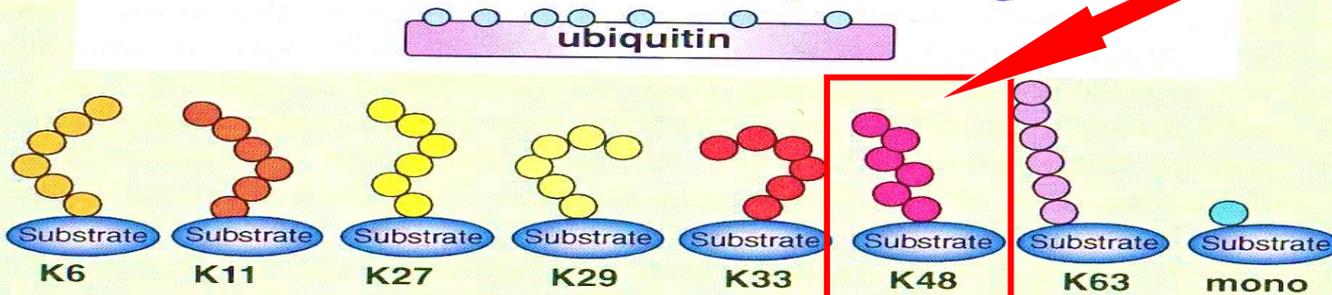
POLI-UBIQUITINAZIONE



Different E2/E3 pairs specify different ubiquitin topologies



Conjugations via different lysines (K) within ubiquitin generate a plethora of ubiquitin linkages



Multifaceted role of ubiquitination

Proteasomal-dependent function

Proteasome-mediated degradation

Proteasomal-independent functions

DNA repair

Gene expression

Trafficking

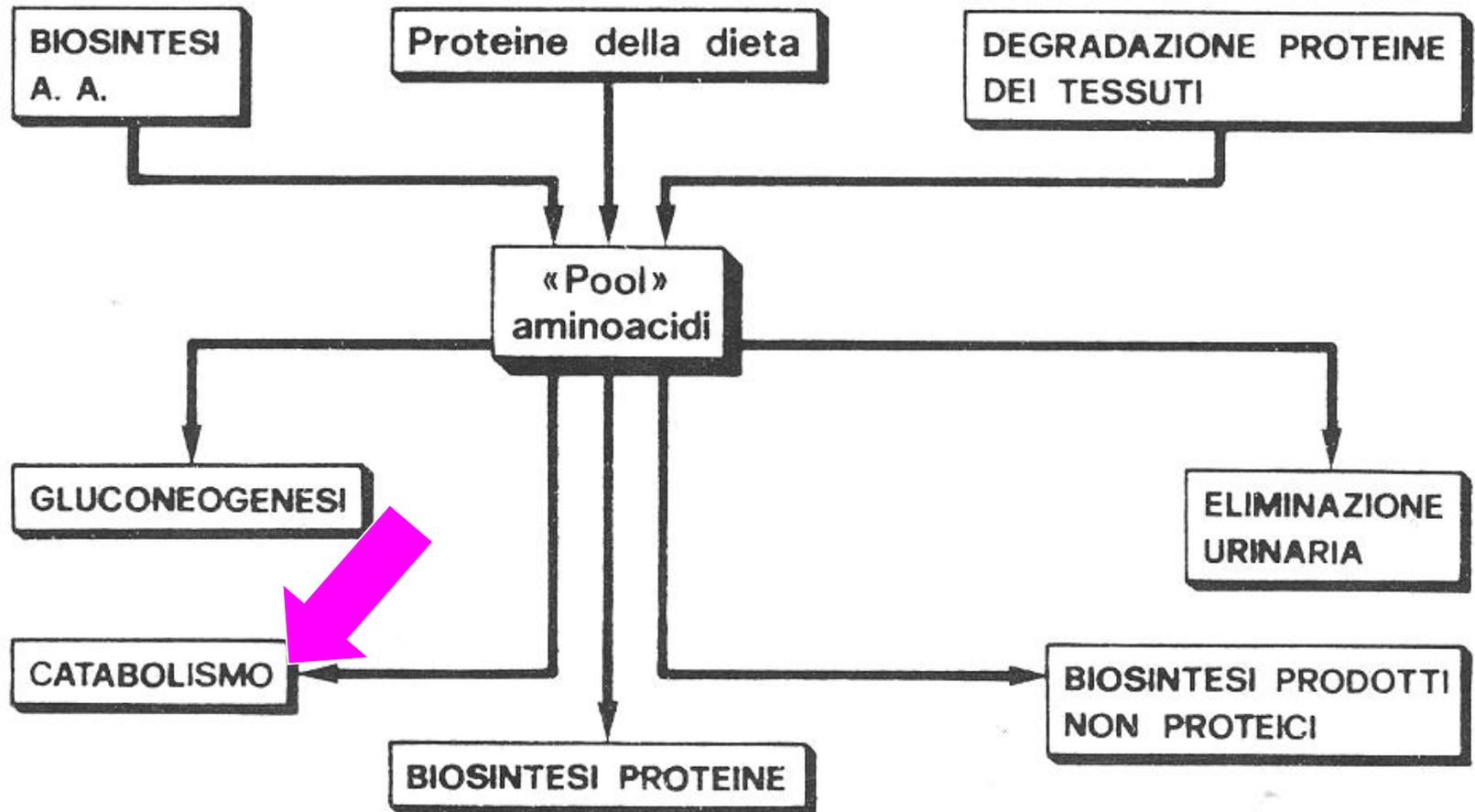
Endocytosis

Cell signaling

Aggresome formation and degradation

Degradazione nel proteasoma

POOL di AMMINOACIDI



catabolismo aminoacidico

TRANSAMINAZIONE

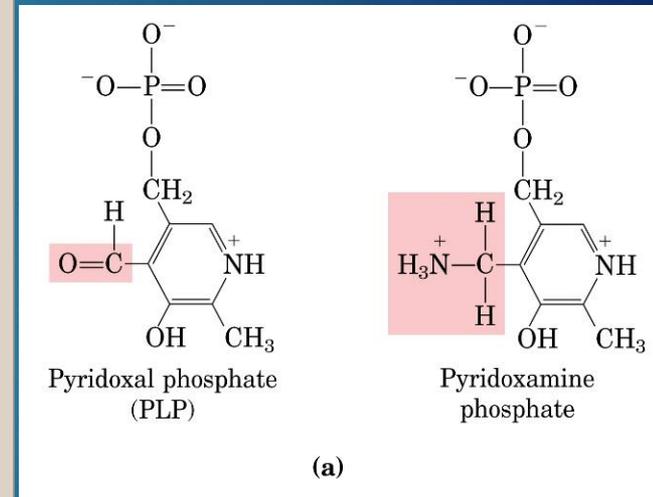
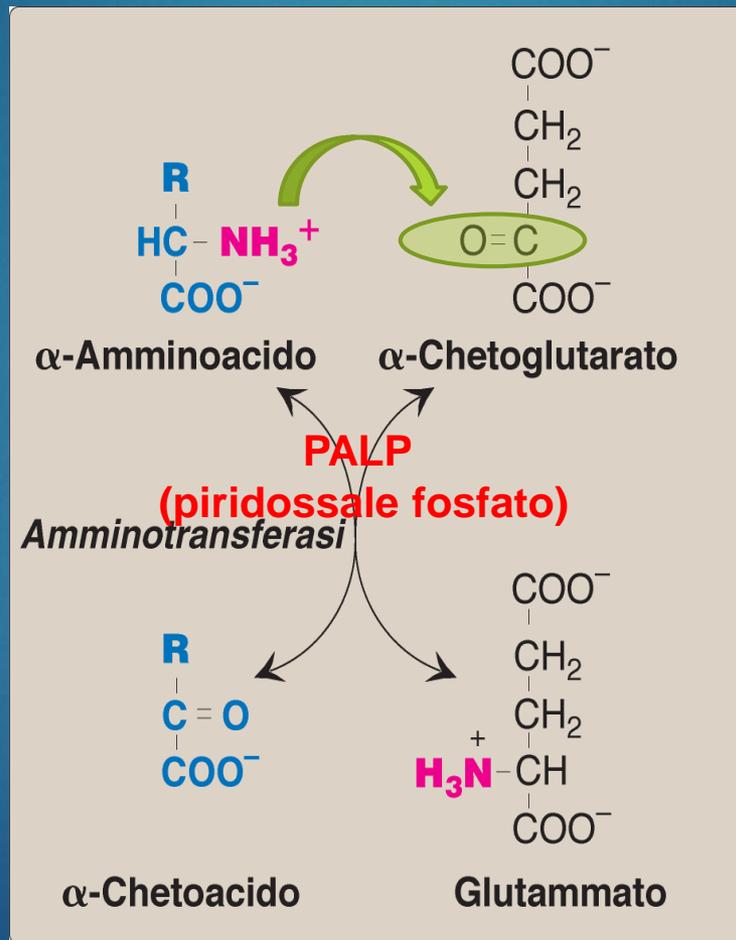
DEAMINAZIONE

CARBOSSILAZIONE

TRANSAMINAZIONE

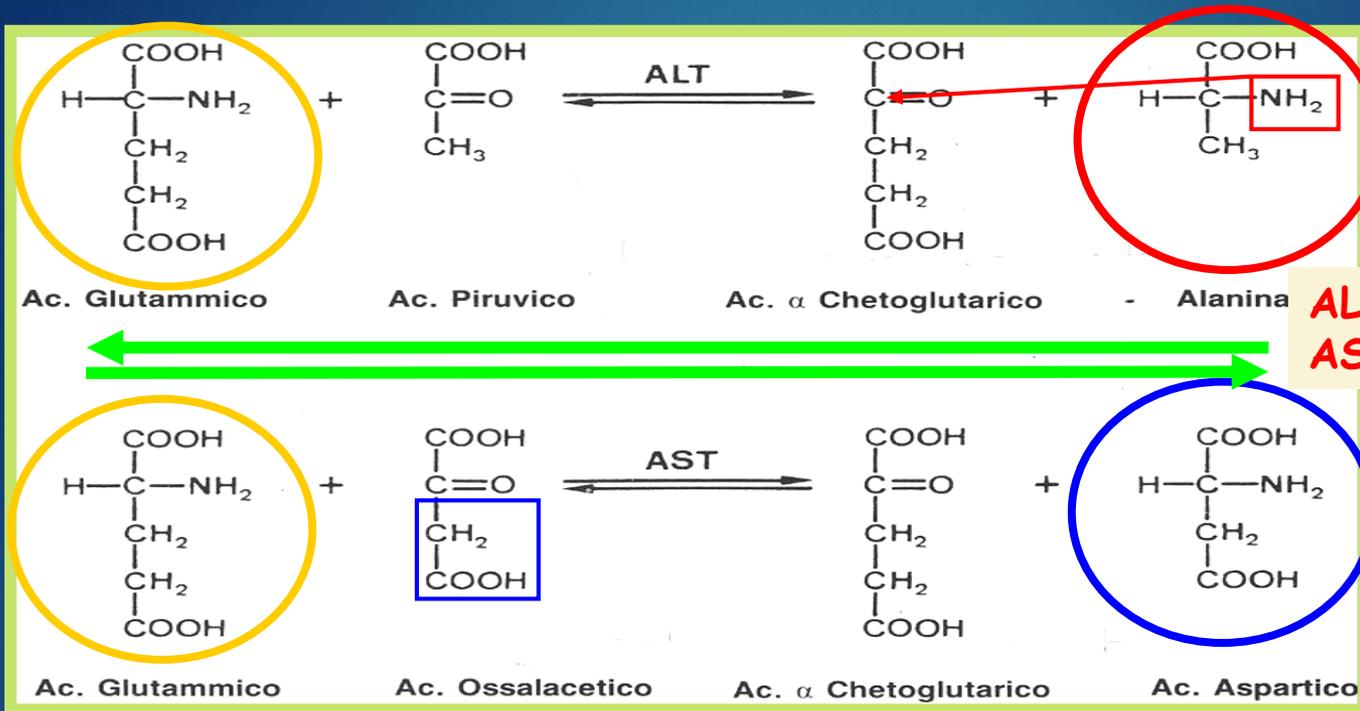
Le **transaminazioni**, consentono l'interconversione di quasi tutti gli aa (tranne **lys e thr**), bilanciando il pool di aa in base alla richiesta. Nel loro insieme tendono a convogliare il gruppo aminico degli aminoacidi sull' **α -chetoglutarato** (accettore) per formare **glutammato**. Enzimi coinvolti: TRANSAMINASI. Altri α -chetoacidi sono piruvato e ossalacetato

→ trasferimento del gruppo α -amminico dell'aa sull' **α -chetoglutarato**: si ottiene un **α -chetoacido** + **glutammato**



PALP (da VIT B6): permette lo spostamento del gruppo amminico dall'aminoacido all' α -chetoacido.

Esempio: elevata concentrazione di alanina, bassa concentrazione di aspartato



Queste reazioni sono **reversibili**: K_{eq} prossime all'unità, la loro **direzione si sposta in funzione della concentrazione dei reagenti**:

REAZIONI α «PING-PONG»

La presenza fissa della **coppia alfa-chetoglutarato - glutamato** consente di spostare il gruppo aminico distribuendolo fra i vari aminoacidi, mantenendo equilibrato, per le necessità cellulari, il "pool" aminoacidico.

Transaminazione

La maggior parte delle transaminasi utilizza come chetoacido

Alfa-chetoglutarato

Glutammato

Biosintesi AA

Via anabolica

Deaminazione ossidativa

NH_3

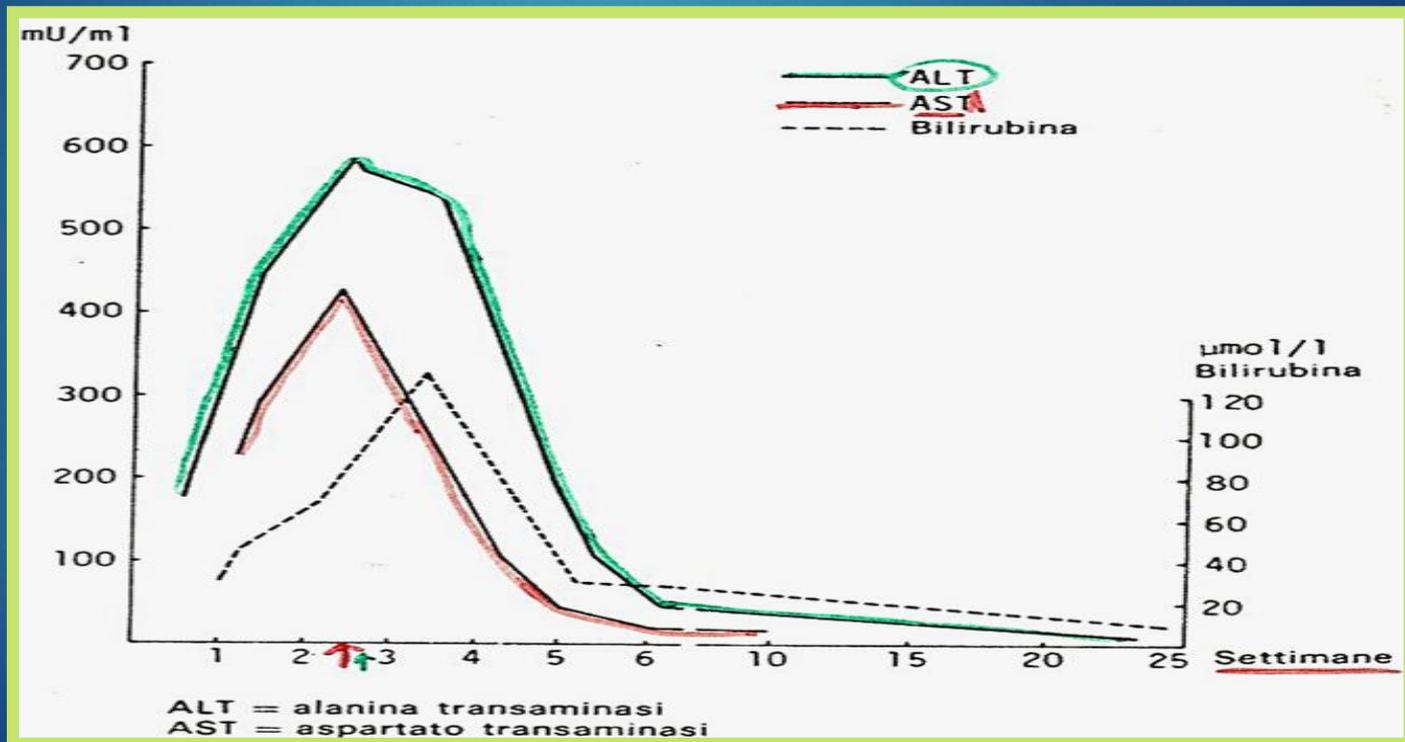
urea
Via catabolica

ALT (alanina transaminasi) o GPT (transaminasi glutammico-piruvico)
AST (aspartico transaminasi) o GOT (transaminasi glutammico-ossalacetico)

ENZIMI tra i più utilizzati nei test clinici per di danno cellulare.

ALT localizzato principalmente nelle cellule epatiche rilasciato in caso di rottura parete cellulare → indicatore abbastanza specifico di danno epatico

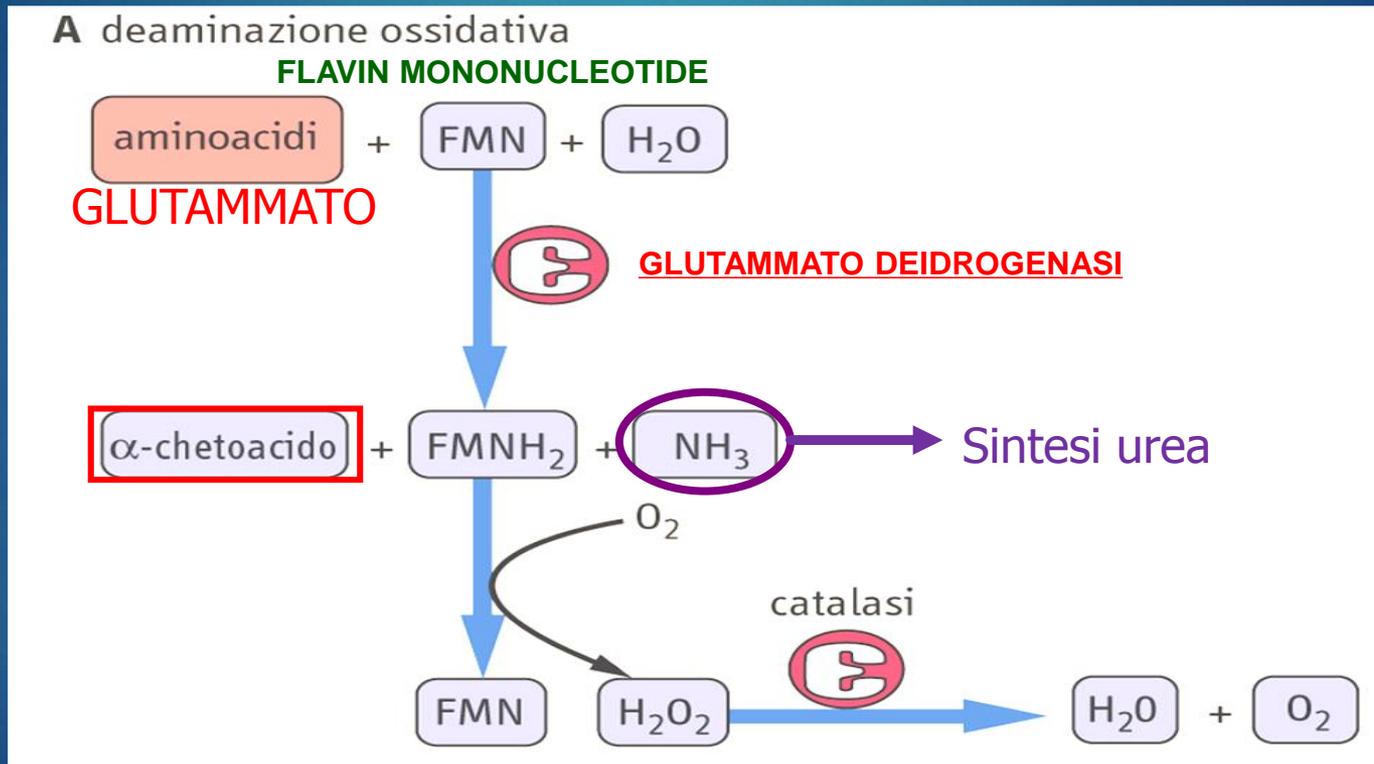
AST particolarmente concentrato in mitocondri delle cellule epatiche e del tessuto muscolare e cardiaco.



DEAMINAZIONE

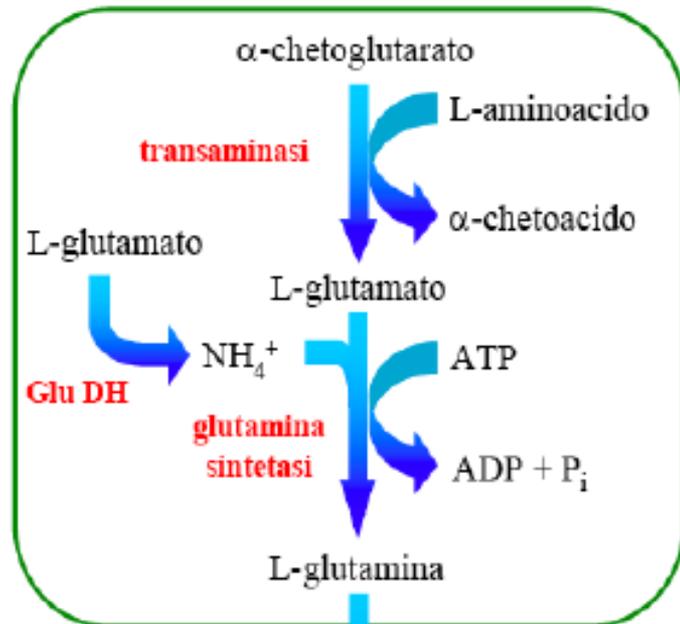
RIMOZIONE DELL'AZOTO AA (fegato e reni) → formazione di ammoniaca + acido. Può essere **OSSIDATIVA** o **NON OSSIDATIVA**

A) DEAMINAZIONE OSSIDATIVA Enzima: **GLU-DEIDROGENASI**: catalizza il passaggio da **glutammato** ad **α -chetoglutarato**.



Per altri aa serve accoppiare la transaminazione

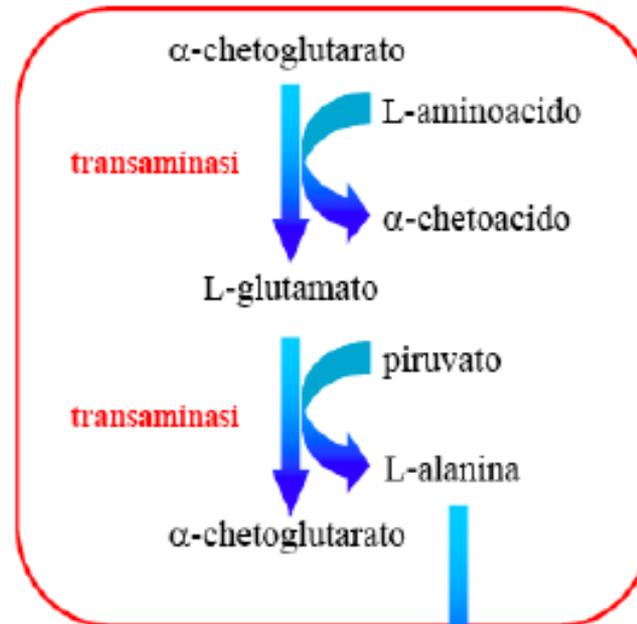
tessuti extraepatici,
compreso il muscolo



L-glutamina

sangue

muscolo

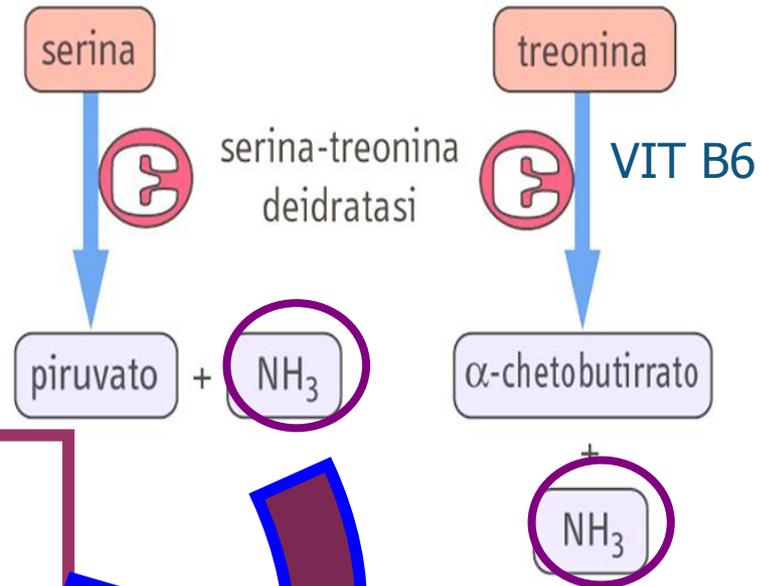


L-alanina

DEAMINAZIONE

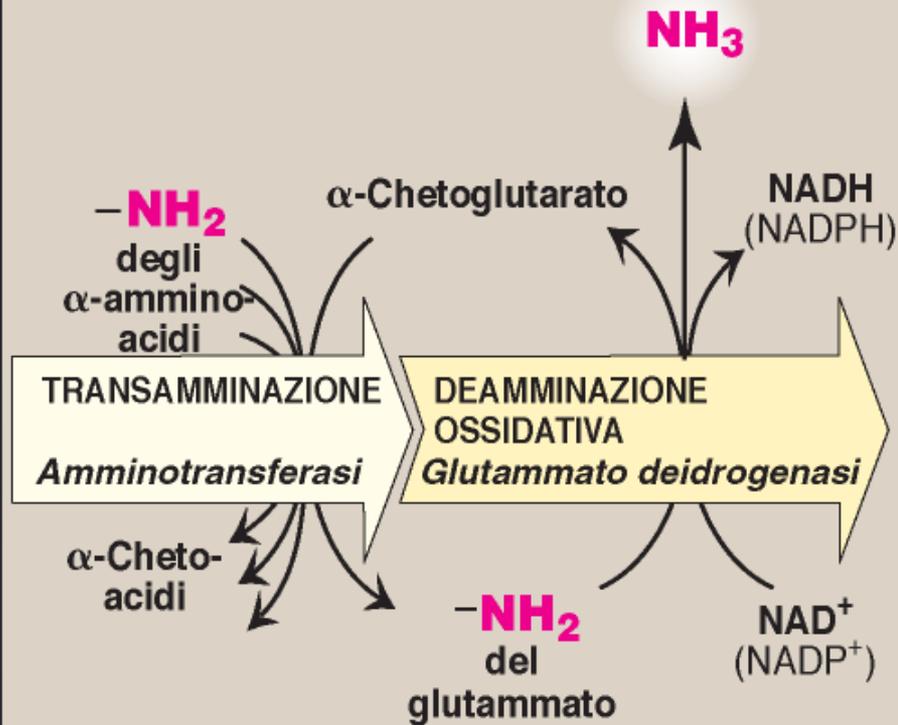
B) DEAMINAZIONE NON OSSIDATIVA
solo per serina e treonina

B deaminazione non-ossidativa

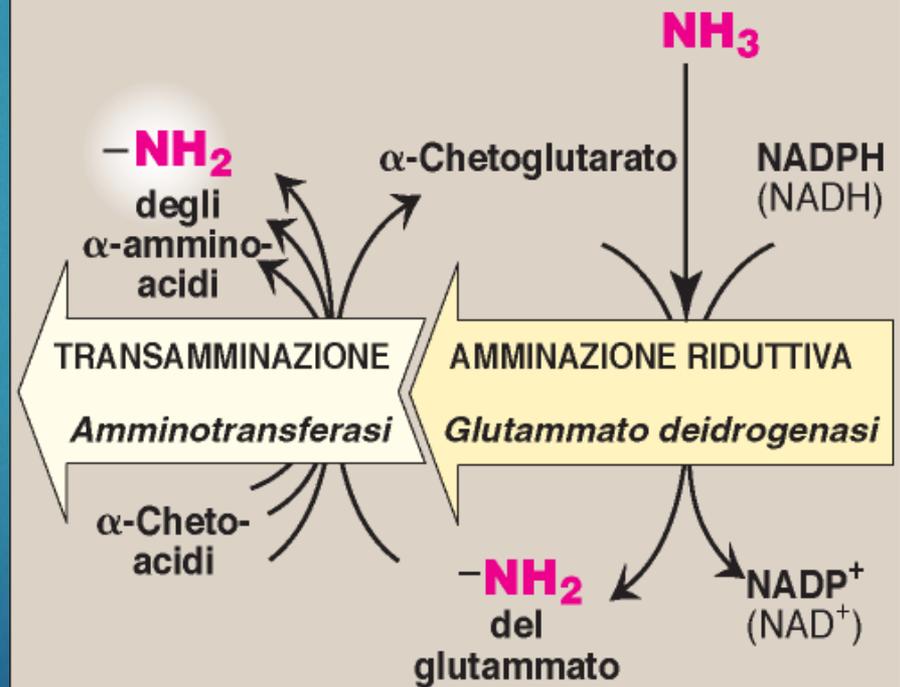


CICLO DELL'UREA

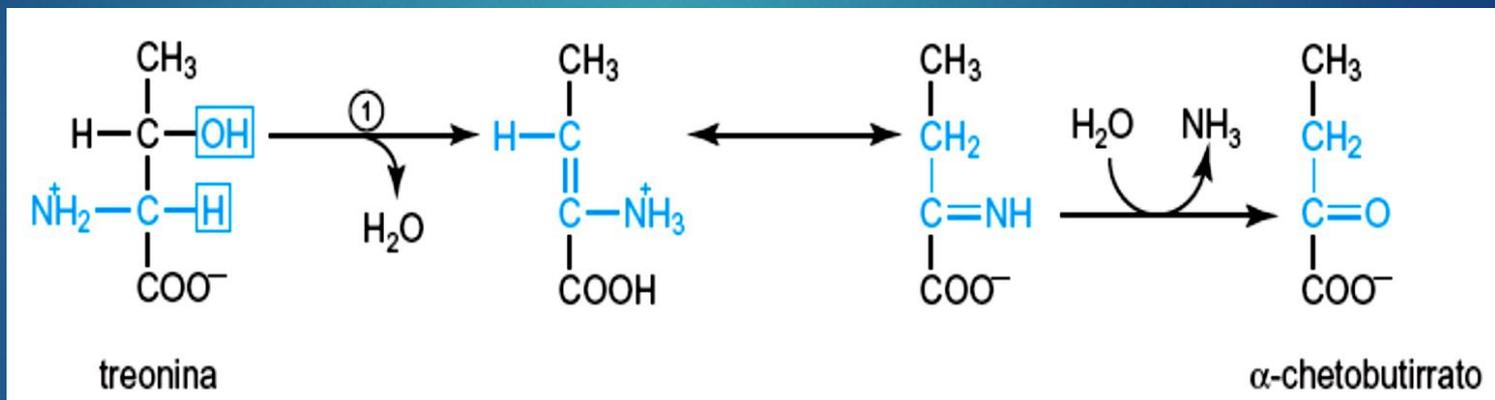
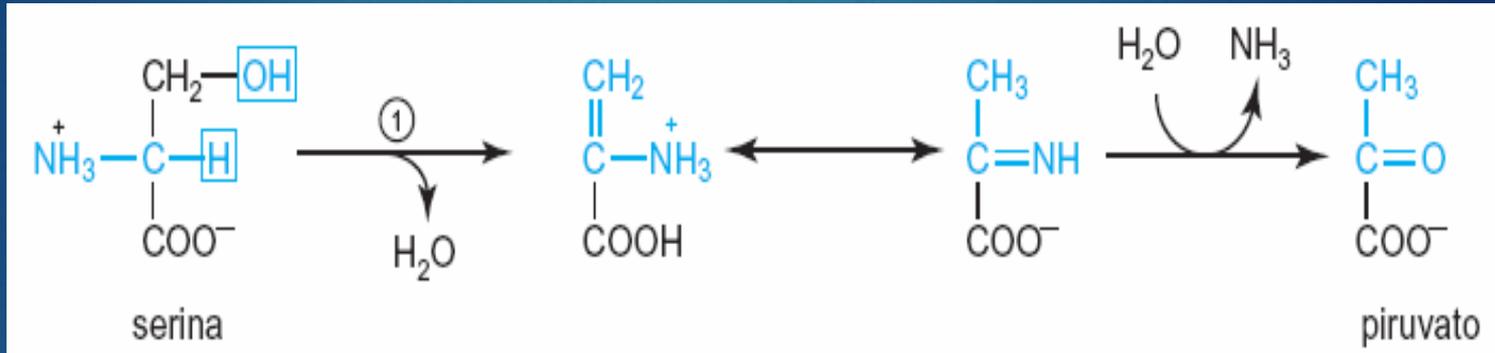
A Smaltimento degli aminoacidi



B Sintesi degli aminoacidi

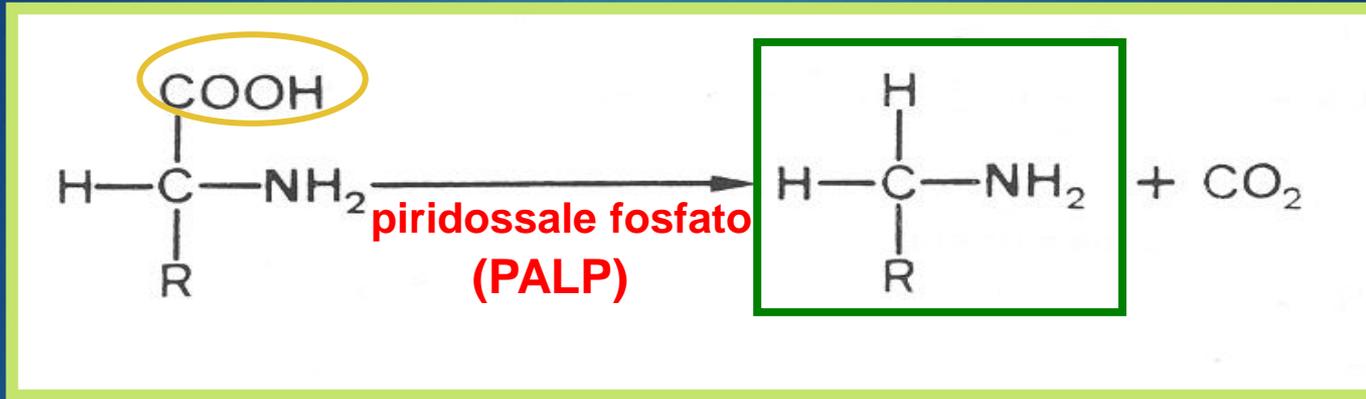


Deaminazione non ossidativa



DECARBOSSILAZIONE

terza via del catabolismo aa consiste nella sottrazione del gruppo carbossilico → formazione di ammine



- Le ammine, che per azione di specifiche DECARBOSSILASI, derivano dalla decarbossilazione degli aa sono le **AMMINE BIOGENE** hanno una importante azione biologica:
- Glut → GABA
- Phe → adrenalina, noradrenalina
- Ser → colina, acetilcolina
- Hist → istamina (vasodilatatore)

Correlazioni metaboliche degli aminoacidi

