



19. Biosintesi e degradazione degli aminoacidi

A.B. Rawitch

OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO

Dopo aver letto questo capitolo dovresti essere in grado di:

- Descrivere i tre meccanismi che il nostro organismo utilizza per rimuovere l'azoto dagli aminoacidi prima del metabolismo del loro scheletro carbonioso.
- Descrivere le reazioni del ciclo dell'urea e tracciare il percorso dell'azoto dagli aminoacidi nel ciclo e quindi fuori di esso.
- Descrivere il ruolo della vitamina B₆ nelle reazioni catalizzate dalle aminotransferasi.
- Definire i termini e fornire esempi degli aminoacidi glucogenetici e chetogenetici.
- Riassumere i fattori che contribuiscono all'entrata e alla deplezione degli aminoacidi liberi nell'organismo dei mammiferi.
- Individuare le fonti e l'impiego dell'ammoniaca nei mammiferi e spiegare il concetto di bilancio azotato.
- Identificare gli aminoacidi essenziali e la formazione metabolica degli aminoacidi non essenziali.
- Spiegare i meccanismi biochimici della fenilchetonuria e della malattia delle urine a sciroppo d'acero e il loro trattamento terapeutico.

INTRODUZIONE

Gli aminoacidi, oltre ad avere un ruolo quali elementi fondamentali di peptidi e proteine e come precursori di neurotrasmettitori e ormoni, sono importanti perché rappresentano una fonte di energia tratta dall'alimentazione e utilizzabile durante il digiuno. Lo scheletro carbonioso di alcuni aminoacidi può essere impiegato per sintetizzare glucosio mediante gluconeogenesi e formare così carburante metabolico per quei tessuti che richiedono o preferiscono utilizzare il glucosio; gli aminoacidi di questo tipo sono definiti glucogenetici o glicogenetici. Dallo scheletro carbonioso di altri aminoacidi si può inoltre produrre acetyl CoA o acetoacetato: questi aminoacidi sono definiti chetogenetici, indicando così che con il loro metabolismo si formano precursori di lipidi o di corpi chetonici. In un individuo che introduce sufficienti quantità di proteine, è anche possibile convertire una quantità significativa di aminoacidi in carboidrati (glicogeno) o grasso (triacilglicerolo) che saranno conservati nell'organismo. A differenza dei carboidrati e dei lipidi, gli aminoacidi non possiedono una forma speciale per la conservazione equivalente al glicogeno o al grasso.

Durante il metabolismo degli aminoacidi l'eccesso di azoto

che ne deriva deve essere eliminato. Dal momento che la forma primaria di azoto rimosso dagli aminoacidi è rappresentata dall'ammoniaca, e poiché l'ammoniaca libera è piuttosto tossica, l'uomo e gli animali superiori convertono rapidamente l'ammoniaca derivata dal catabolismo degli aminoacidi in urea che è una sostanza neutra, meno tossica, molto solubile ed eliminabile con le urine. Pertanto, nell'uomo, il principale prodotto di escrezione azotato è l'urea che viene prodotta nel fegato con il ciclo dell'urea. Gli animali che espellono urea sono definiti ureotelici. Nell'individuo medio, più dell'80% dell'azoto eliminato dall'organismo è sotto forma di urea (25-30 g/24 ore). Quantità minori di azoto vengono eliminate anche sotto forma di acido urico, creatinina e ioni ammonio. Lo scheletro carbonioso di parecchi aminoacidi può essere derivato dai metaboliti delle vie centrali consentendo così, nell'uomo, la sintesi di numerosi aminoacidi. Gli aminoacidi sintetizzabili in questo modo non sono pertanto indispensabili nell'alimentazione (aminoacidi non essenziali), mentre gli aminoacidi dotati di uno scheletro carbonioso non derivabile dal normale metabolismo umano devono essere presenti nell'alimentazione (aminoacidi essenziali). Per la biosintesi degli aminoacidi non essenziali è necessario aggiungere gruppi aminici agli scheletri carboniosi appropriati. Ciò si verifica normalmente mediante la transaminazione di un α -chetoacido corrispondente all'aminoacido specifico.

METABOLISMO DELLE PROTEINE TRATTE DAGLI ALIMENTI ED ENDOGENE

Relazione con il metabolismo centrale

Sebbene le proteine del corpo umano rappresentino una parte significativa delle potenziali riserve di energia (tab. 19.1), in condizioni normali queste non vengono utilizzate per la produzione di energia. Tuttavia, in caso di digiuno prolungato le proteine dei muscoli vengono degradate in aminoacidi utilizzati poi per la sintesi di proteine essenziali, e in chetoacidi per la gluconeogenesi finalizzata a garantire il mantenimento di una normale glicemia. Per questi motivi la massa muscolare si riduce durante il digiuno.

Le proteine derivate dall'alimentazione, oltre ad avere un ruolo quali fonte importante di scheletri carboniosi per il metabolismo ossidativo e la produzione di energia, devono fornire quantità adeguate di quegli aminoacidi che l'uomo non è in grado di sintetizzare per mantenere la normale sintesi proteica. Le relazioni tra le proteine del corpo e quelle tratte dall'alimentazione con i pool di aminoacidi e con il metabolismo centrale sono illustrate nella figura 19.1.



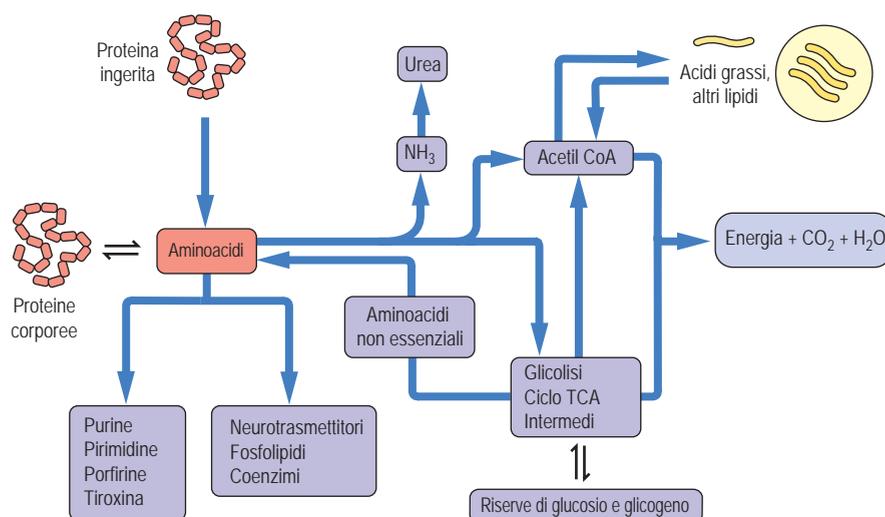


Fig. 19.1 Relazioni metaboliche fra gli aminoacidi. Gli aminoacidi liberi derivano dalla degradazione e dal ricambio delle proteine corporee e dall'alimentazione. Gli aminoacidi sono i precursori di importanti biomolecole fra cui gli ormoni, i neurotrasmettitori e le proteine. Essi fungono inoltre da fonte di carbonio per il metabolismo centrale, come nel caso della gluconeogenesi, della lipogenesi e della produzione di energia.

Forme di conservazione dell'energia nell'organismo

Energia accumulata	Tessuto	Quantità (g)*	Energia (kJ)	(kcal)
Glicogeno	Epatico	70	1.176	280
Glicogeno	Muscolare	120	2.016	480
Glucosio libero	Fluidi corporei	20	336	80
Triacilglicerolo	Adiposo	15.000	567.000	135.000
Proteine	Muscolare	6.000	100.800	24.000

* In un soggetto di 70 kg.

Tab. 19.1 Forme di conservazione dell'energia nell'organismo. Le proteine costituiscono una considerevole riserva di energia per l'organismo. (Adattato da: GF Jr, *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:398, per gentile concessione)

Digestione e assorbimento delle proteine tratte dagli alimenti

Affinché le proteine assunte con gli alimenti contribuiscano al metabolismo energetico o ai pool di aminoacidi essenziali, devono essere digerite fino a diventare aminoacidi liberi o peptidi ed essere poi assorbite dall'intestino. La digestione delle proteine ha inizio nello stomaco con l'azione della pepsina, una carbossil proteasi attiva nel pH molto basso che caratterizza l'ambiente gastrico. La digestione prosegue finché il contenuto dello stomaco viene trasferito nell'intestino tenue e miscelato alle secrezioni pancreatiche. Tali secrezioni sono alcaline e contengono i precursori inattivi di diversi enzimi appartenenti alla famiglia delle serine proteasi fra cui tripsina, chimotripsina, elastasi e carbossipeptidasi. Il processo viene ultimato dagli enzimi nell'intestino tenue (cap. 10). In seguito alla scomposizione operata dagli enterociti dei dipeptidi e dei tripeptidi rimasti, gli amino-

L'ALANINA E IL FLUSSO INTERORGANO DI CARBONIO E AZOTO

Una parte rilevante del flusso di carbonio che si instaura fra i tessuti periferici, come il muscolo scheletrico, e il fegato, è agevolata dal rilascio nel sangue di alanina da parte dei tessuti periferici stessi. L'alanina viene convertita in piruvato nel fegato e la componente azotata viene incorporata nell'urea. Il piruvato può essere utilizzato perché la gluconeogenesi produca glucosio, che viene a sua volta rilasciato nel sangue e può tornare ai tessuti periferici. Questo "ciclo glucosio-alanina" consente la conversione netta degli atomi di carbonio degli aminoacidi in glucosio, l'eliminazione dell'azoto degli aminoacidi sotto forma di urea e il ritorno verso i tessuti periferici del carbonio sotto forma di glucosio (cap. 21). Il funzionamento di questo ciclo assomiglia a quello del ciclo di Cori (cap. 21) nel quale il lattato, rilasciato dal muscolo scheletrico, viene utilizzato per la gluconeogenesi epatica. La differenza sostanziale è che l'alanina trasporta nel fegato anche un atomo di azoto. Alanina e glutamina vengono rilasciate dal muscolo scheletrico in quantità approssimativamente uguali e rappresentano quasi il 50% degli aminoacidi rilasciati dal muscolo scheletrico nel sangue: una quantità che supera di molto la proporzione di questi aminoacidi presente nelle proteine muscolari. Pertanto, le reazioni di transaminazione operano un sostanziale rimodellamento degli aminoacidi derivati dalle proteine prima che questi siano rilasciati dal muscolo.

acidi liberi vengono trasportati alla vena porta e quindi al fegato per il metabolismo energetico o la biosintesi, oppure distribuiti ad altri tessuti per soddisfare necessità analoghe.

Turnover delle proteine endogene

Oltre all'ingestione, digestione e assorbimenti degli aminoacidi derivati dalle proteine di origine alimentare, tutte le proteine del corpo possiedono un'emivita o vita e vengono regolarmente degradate in aminoacidi e sostituite con proteine di nuova sin-

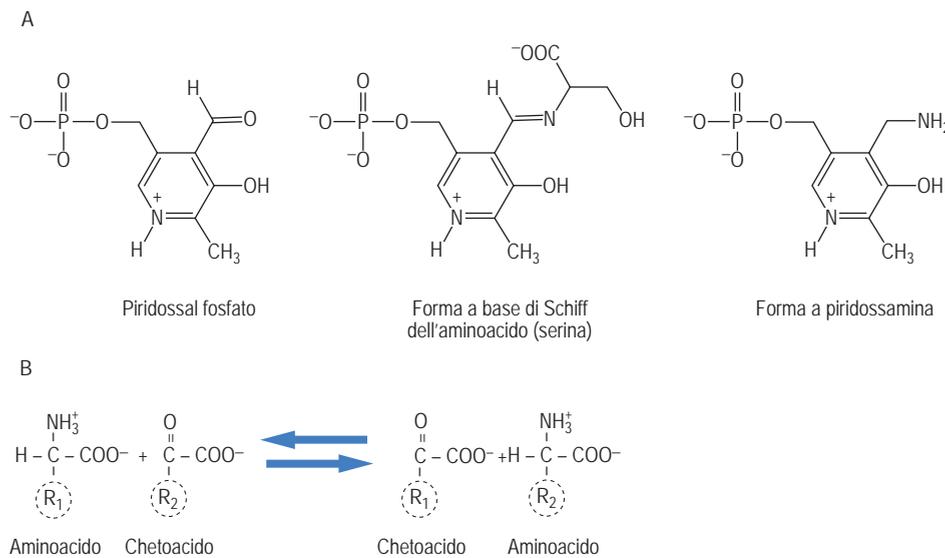


Fig. 19.2 Ruolo catalitico del piridossal fosfato. Le aminotransferasi, dette anche transaminasi, utilizzano il piridossal fosfato come cofattore. Un addotto della piridossamina funge da intermediario nel trasferimento di un gruppo aminico fra un α -aminoacido e un α -chetoacido. (A) Strutture dei vari composti coinvolti. Il cofattore piridossal fosfato viene utilizzato in un vasto numero di reazioni catalizzate da enzimi che interessano i composti chetonici e aminici, come le reazioni di transaminazione e decarbossilazione. (B) La transaminazione coinvolge un α -aminoacido donatore (R_1) e un α -chetoacido accettore (R_2). I suoi prodotti sono un α -chetoacido derivato dallo scheletro carbonioso di R_1 e un α -aminoacido derivato dallo scheletro carbonioso di R_2 .

tesi. Questo processo di turnover proteico viene eseguito nei lisosomi o a opera dei proteasomi. Nel caso della digestione lisosomiale, il turnover proteico ha inizio con l'assorbimento della proteina od organulo in vescicole note come autofagosomi, tramite un processo chiamato autofagia. Le vescicole si fondono poi con i lisosomi e le proteine, lipidi e glicani vengono degradati dalle idrolasi acide lisosomiali. Le proteine citosoliche sono degradate principalmente dai proteasomi, complessi di peso molecolare elevato che espletano molteplici attività proteolitiche. Esistono vie ubiquitina-dipendenti (cap. 29) e ubiquitina-indipendenti per degradare le proteine citosoliche.

DEGRADAZIONE DEGLI AMINOACIDI

Gli aminoacidi destinati al metabolismo energetico devono essere deaminati per cedere lo scheletro carbonioso. Vi sono tre meccanismi per rimuovere il gruppo aminico dagli aminoacidi:

- **transaminazione:** il trasferimento del gruppo aminico verso un chetoacido accettore idoneo (fig. 19.2);
- **deaminazione ossidativa:** la rimozione tramite ossidazione del gruppo aminico, da cui derivano chetoacidi e ammoniaca (fig. 19.5);
- **rimozione di una molecola di acqua a opera dell'enzima deidrasi:** ad es., serina o treonina deidrasi; questa reazione produce un intermedio imminico instabile che si idrolizza spontaneamente per produrre un α -chetoacido e ammoniaca (vedi fig. 19.5).

Il metabolismo dello scheletro carbonioso e del gruppo aminico sono coordinati

Il principale meccanismo per la rimozione dei gruppi aminici dagli aminoacidi comuni si realizza tramite transaminazione, cioè il trasferimento dei gruppi aminici dall'aminoacido a un α -chetoacido accettore idoneo, nella maggior parte dei casi α -chetoglutarato o ossalacetato. Diversi enzimi, chiamati aminotransferasi

MISURAZIONE DELL'AZOTO UREICO EMATICO

Le misurazioni dell'urea sierica (chiamate dai laboratori anche BUN, *Blood Urea Nitrogen*, o azoto ureico ematico) sono di cruciale importanza nel monitoraggio dei pazienti che presentano una varietà di patologie metaboliche che possono interessare il metabolismo degli aminoacidi e nel controllo delle condizioni di soggetti affetti da problemi renali. Il metodo più comunemente utilizzato per misurare l'urea ematica si basa sull'azione dell'enzima ureasi, che converte l'urea in CO_2 e ammoniaca. L'ammoniaca così prodotta è rilevabile con la spettrofotometria tramite la formazione di un composto colorato alla reazione con fenolo o composti affini (reazione di Berthelot).

REAZIONE AL GLUTAMATO MONOSODICO

Una donna di 30 anni, in buona salute, è improvvisamente colpita da cefalea, sudorazione e nausea, dopo aver pranzato in un ristorante orientale. Si sente debole, accusa formicolii e sensazione di calore al volto e alla parte superiore del torace. I sintomi svaniscono dopo circa 30 minuti, senza più ripresentarsi. Durante la visita a cui si sottopone il giorno successivo, apprende dal medico che alcuni soggetti reagiscono ai cibi che contengono elevate quantità di glutamato monosodico, il sale sodico dell'acido glutamico.

Commento. I sintomi simili a quelli dell'influenza che si sviluppano, descritti in precedenza come "sindrome da ristorante cinese", sono stati attribuiti agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) del glutamato o di un suo derivato: l'acido γ -aminobutirrico (GABA), che funge da neurotrasmettitore inibitorio. Fatto interessante, gli studi hanno mostrato che questo fenomeno non provoca danni permanenti al SNC e che, sebbene in alcuni individui affetti da asma grave si possano osservare broncospasmi, i sintomi si manifestano generalmente per un breve periodo e sono completamente reversibili.

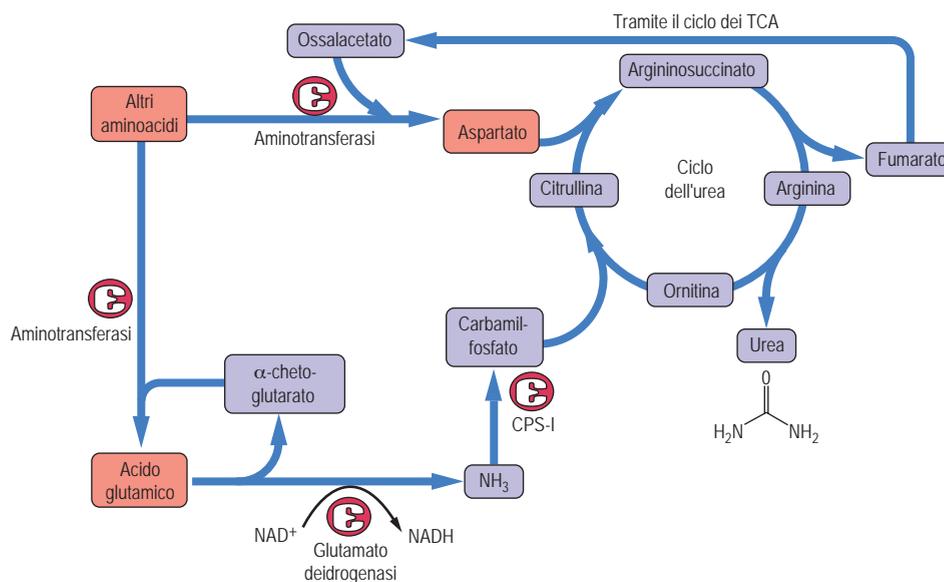


Fig. 19.3 Provenienza degli atomi di azoto nel ciclo dell'urea. L'azoto entra nel ciclo dell'urea dalla maggior parte degli aminoacidi tramite il trasferimento del gruppo α -aminico verso l'ossalacetato o l' α -chetoglutarato, per formare rispettivamente aspartato o glutamato. Il glutamato rilascia ammoniaca nel fegato per azione della GDH. L'ammoniaca viene incorporata nel carbamilfosfato, mentre l'aspartato si combina con la citrullina fornendo il secondo atomo di azoto necessario alla sintesi dell'urea. L'ossalacetato e l' α -chetoglutarato possono essere riciclati ripetutamente per convogliare l'azoto in questa via. CPS-I, carbamilfosfato sintetasi-I.

(o transaminasi), sono in grado di rimuovere il gruppo aminico dalla maggior parte degli aminoacidi e di produrre l' α -chetooacido corrispondente. Questi enzimi si servono del piridossale fosfato, un cofattore derivato dalla vitamina B₆ (piridossina), quale componente chiave del loro meccanismo catalitico; la piridossamina è un intermedio nella reazione. Le strutture delle varie forme della vitamina B₆ e la reazione netta catalizzata dalle aminotransferasi sono mostrate nella figura 19.2.

Gli atomi di azoto vengono incorporati nell'urea da due fonti

Il trasferimento dei gruppi aminici fra gli scheletri carboniosi dei chetoacidi può sembrare, di per sé, un processo improduttivo e privo di utilità. Tuttavia, quando si considerano la natura dei principali chetoacidi accettori che partecipano a queste reazioni (l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato) e i loro prodotti (glutamato e aspartato), la logica di questo metabolismo appare chiara. I due atomi di azoto presenti nell'urea derivano esclusivamente da queste due fonti (fig. 19.3), correlando così il catabolismo degli aminoacidi al metabolismo energetico. L'ammoniaca, che viene prodotta principalmente dal glutamato tramite reazione con l'enzima glutamato deidrogenasi (GDH, *Glutamate Dehydrogenase*; fig. 19.4B), entra nel ciclo dell'urea come carbamilfosfato. Il secondo atomo di azoto della molecola di urea proviene dall'acido aspartico. Durante questo processo si forma il fumarato, il quale può essere riciclato attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA, *Tricarboxylic Acid*) in ossalacetato in grado di accettare un altro gruppo aminico e rientrare nel ciclo dell'urea, oppure il fumarato può essere utilizzato per il metabolismo energetico o la gluconeogenesi. Pertanto, convogliando i gruppi aminici dei vari aminoacidi verso la formazione di glutamato o aspartato, si forniscono gli atomi di azoto in una forma idonea all'impiego nel ciclo dell'urea (vedi fig. 19.3). Gli altri percorsi che portano al rilascio di gruppi aminici da alcuni aminoacidi per intervento dell'aminoacido ossidasi o delle deidrasi

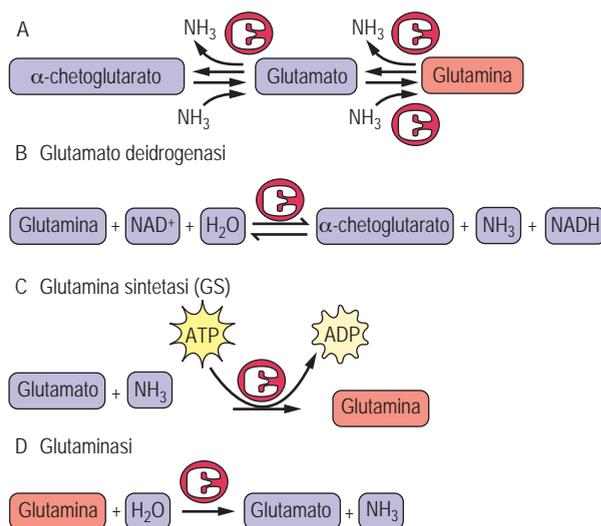


Fig. 19.4 Relazioni fra glutamato, glutamina e α -chetoglutarato. Le varie forme dello scheletro carbonioso dell'acido glutamico svolgono un ruolo chiave nel metabolismo dei gruppi aminici. (A) Tre forme dello stesso scheletro carbonioso. (B) La reazione attuata dalla GDH è una reazione reversibile che può produrre glutamato dall' α -chetoglutarato o convertire il glutamato in α -chetoglutarato e ammoniaca. Quest'ultima reazione è importante per la sintesi dell'urea in quanto i gruppi aminici vengono trasferiti sulle molecole di α -chetoglutarato tramite transaminazione da altri aminoacidi. (C) La glutamina sintetasi catalizza una reazione che richiede energia e che riveste un ruolo chiave nel trasporto dei gruppi aminici da un tessuto all'altro; questo enzima fornisce anche un sistema tampone che contrasta l'insorgenza di concentrazioni elevate di ammoniaca libera nei tessuti. (D) Nella seconda parte del sistema di trasporto dell'azoto attuato dalla glutamina è coinvolto l'enzima glutaminasi, che idrolizza la glutamina in glutamato e ammoniaca. Questa reazione è importante nel rene per la gestione del trasporto dei protoni e il controllo del pH. GDH, glutamato deidrogenasi.

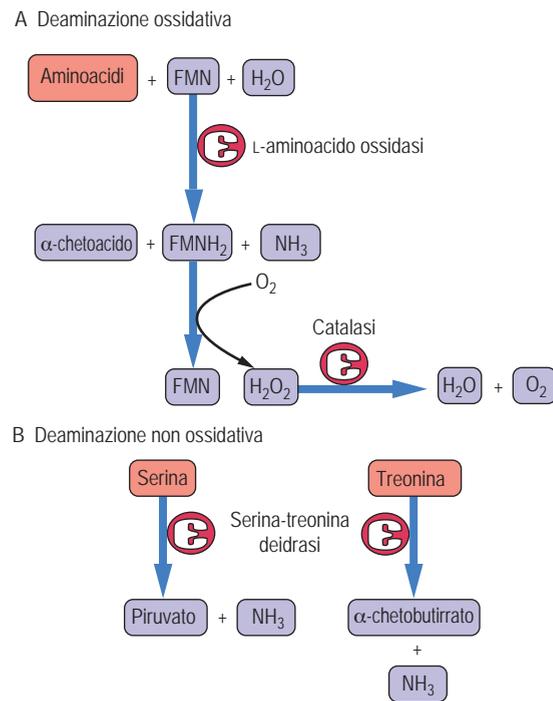


Fig. 19.5 Deaminazione degli aminoacidi. La via principale per la rimozione dei gruppi aminici è rappresentata dalla transaminazione, ma esistono anche altri enzimi in grado di rimuovere i gruppi α -aminici. (A) La L-aminoacido ossidasi produce ammoniaca e un α -chetoacido in modo diretto, utilizzando la flavina mononucleotide (FMN) come cofattore. La forma ridotta della flavina deve essere rigenerata usando l'ossigeno molecolare; questa reazione è una delle tante che producono H_2O_2 . Il perossido viene decomposto dalla catalasi. (B) Il secondo sistema di deaminazione è utilizzabile solo per gli acidi idrossiaminici (serina e treonina) e prevede una fase di deidratazione; la base di Schiff, un intermedio dell'immina, si idrolizza per dare origine al chetoacido e all'ammoniaca.

(fig. 19.5), rappresentano contributi relativamente minori al passaggio dei gruppi aminici dagli aminoacidi all'urea.

Il ruolo centrale della glutamina

Il glutamato, oltre a fungere da vettore dei gruppi aminici verso la GDH, è anche il precursore della glutamina in un processo che utilizza una molecola di ammoniaca. Ciò è importante in quanto la glutamina, insieme all'alanina svolge un ruolo chiave come trasportatore dei gruppi aminici tra i vari tessuti e il fegato, e nel sangue è presente a una concentrazione più elevata rispetto a quella della maggior parte degli altri aminoacidi. Le tre forme del medesimo scheletro carbonioso, α -chetoglutarato, glutamato e glutamina, vengono interconvertite tramite le aminotransferasi, la glutamina sintetasi, la glutaminasi e la GDH (vedi fig. 19.4). Pertanto, la glutamina funge da tampone per l'uso dell'ammoniaca in quanto ne è una fonte, nonché funziona da vettore per i gruppi aminici. Poiché l'ammoniaca è alquanto tossica, è opportuno che venga mantenuto un preciso equilibrio tra la sua produzione e il suo uso. Uno schema riassuntivo delle fonti e delle vie metaboliche che usano e producono ammoniaca è riportato nella figura 19.6. Va notato che la reazione della GDH è reversibile in condizioni fisiologiche qualora i gruppi aminici siano necessari per gli aminoacidi e altri processi di biosintesi.

Il ciclo dell'urea e il suo rapporto con il metabolismo centrale

L'urea è la principale escrezione azotata prodotta nell'organismo umano (tab. 19.2). Quello dell'urea (vedi fig. 19.3) è stato il primo ciclo metabolico caratterizzato nei dettagli; la sua descri-

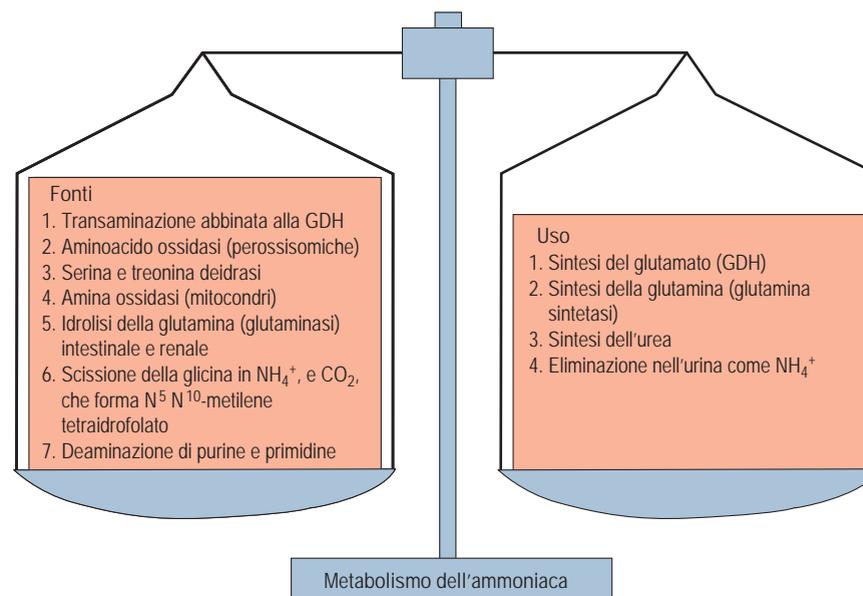


Fig. 19.6 Equilibrio del metabolismo dell'ammoniaca. L'equilibrio tra la produzione e l'uso dell'ammoniaca è cruciale per il mantenimento dello stato di salute dell'organismo. Questa figura riassume le fonti di ammoniaca e le vie metaboliche che la utilizzano. Sebbene la maggior parte di queste reazioni si svolga in vari tessuti, la sintesi dell'urea avviene solo nel fegato. Glutamina e alanina sono i principali trasportatori di azoto dai tessuti periferici al fegato.

ture. A sua volta, la citrullina si condensa con l'aspartato per formare argininosuccinato. Questo passaggio viene catalizzato dall'argininosuccinato sintetasi e necessita di ATP; la reazione scinde l'ATP in adenosina monofosfato (AMP) e pirofosfato inorganico (PPi) (equivalenti di 2 ATP). La formazione di argininosuccinato provoca l'incorporazione del secondo atomo di azoto destinato all'urea. L'argininosuccinato viene scisso dall'argininosuccinasi in arginina e fumarato, e l'arginina viene quindi scissa dall'arginasi in urea e ornitina. L'ornitina può rientrare nel ciclo dell'urea, mentre l'urea si diffonde nel sangue e viene trasportata verso i reni, che la eliminano nell'urina. Il processo di ureogenesi è riassunto nella tabella 19.4.

Il ciclo dell'urea si svolge in parte nel citoplasma e in parte nel mitocondrio

Le prime due tappe del ciclo dell'urea si svolgono all'interno nel mitocondrio. La citrullina formatasi nel mitocondrio si sposta

successivamente nel citosol sfruttando uno specifico sistema di trasporto passivo. Il ciclo viene ultimato nel citosol con il rilascio di urea da parte dell'arginina e la rigenerazione dell'ornitina. Quest'ultima viene trasportata nuovamente attraverso la mem-

Sintesi dell'urea	
Reazioni dei componenti nella sintesi dell'urea	
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 2 \text{ATP}$	\rightarrow Carbamilfosfato + 2 ADP + Pi
Carbamilfosfato + ornitina	\rightarrow Citrullina + Pi
Citrullina + aspartato + ATP	\rightarrow Argininosuccinato + AMP + PPi
Argininosuccinato	\rightarrow Arginina + fumarato
Arginina	\rightarrow Urea + ornitina
$\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 3 \text{ATP} + \text{aspartato}$	\rightarrow Urea + 2 ADP + AMP + 2 Pi + PPi + fumarato

Tab. 19.4 Sintesi dell'urea.



SINTESI DEL CARBAMILFOSFATO

L'enzima carbamilfosfato sintetasi I (CPS I) si trova nei mitocondri e prevalentemente nel fegato; un secondo enzima, la CPS II, si trova nel citosol e di fatto in tutti i tessuti. Benché il prodotto di entrambi gli enzimi sia lo stesso, cioè il carbamilfosfato, questi sono codificati da geni diversi ed espletano rispettivamente la loro funzione nella sintesi dell'urea (CPS I) o nella biosintesi delle pirimidine (CPS II). Le altre differenze fra i due enzimi comprendono la fonte da cui traggono l'azoto (NH_3 per la CPS I, mentre la glutammina per la CPS II) e il fabbisogno di *N*-acetilglutamato (necessario per la CPS I ma non per la CPS II). In circostanze normali i due enzimi funzionano in modo indipendente l'uno dall'altro e con compartimenti cellulari distinti; tuttavia, qualora si verifici un blocco del ciclo dell'urea, provocato per esempio da una carenza di ornitina transcarbamilasi, il carbamilfosfato accumulatosi nel mitocondrio si riversa nel compartimento citosolico e può stimolare una sintesi eccessiva di pirimidine. Ciò provoca un aumento graduale dell'acido orotico presente nel sangue e nell'urina.



TOSSICITÀ DELL'AMMONIACA

Encefalopatia da ammoniaca

I meccanismi coinvolti nella tossicità dell'ammoniaca, in particolare l'encefalopatia, non sono ben definiti. È tuttavia chiaro che quando la concentrazione di ammoniaca nel sangue e negli altri liquidi biologici aumenta, questa sostanza si diffonde nelle cellule e attraverso la barriera ematoencefalica. L'aumento della concentrazione di ammoniaca stimola un aumento della sintesi di glutamato dall' α -chetoglutarato nonché della sintesi di glutamina. Benché si tratti di una normale reazione disintossicante delle cellule, quando le concentrazioni di ammoniaca subiscono un aumento significativo, le provviste di α -chetoglutarato nelle cellule del SNC possono esaurirsi, determinando l'inibizione del ciclo dei TCA e una minor produzione di ATP. Potrebbero esistere altri meccanismi responsabili del comportamento bizzarro osservato nei soggetti che presentano elevate concentrazioni ematiche di ammoniaca. Agli effetti a carico del SNC possono inoltre contribuire il glutamato, uno dei principali neurotrasmettitori inibitori, o un suo derivato: l'acido γ -aminobutirrico (GABA).



MORBO DI PARKINSON

Un uomo di 60 anni ha notato che occasionalmente, in particolare quando si rilassa e guarda la televisione, il suo braccio sinistro è preso da tremore. Inoltre accusa crampi muscolari alla gamba sinistra e sua moglie si è accorta che assume di tanto in tanto uno sguardo come se fosse in trance. Dopo un controllo del medico di famiglia e una successiva visita neurologica, gli viene confermata la diagnosi di morbo di Parkinson. Gli viene prescritto un farmaco contenente L-diidrossifenilalanina (L-DOPA) e un inibitore della monoammina ossidasi (IMAO). LA L-DOPA è un precursore del neurotrasmettitore dopamina, mentre la monoammina ossidasi è l'enzima responsabile della deaminazione ossidativa e della degradazione della dopamina. Il paziente riscontra un immediato miglioramento dei sintomi, ma con il trascorrere del tempo compaiono gli effetti collaterali dei farmaci, in particolare il verificarsi di movimenti involontari.

Commento. Il morbo di Parkinson è causato dalla morte delle cellule che producono dopamina nella sostanza nera e nel locus coeruleus. Sebbene i farmaci riducano notevolmente i sintomi, la malattia è progressiva e può condurre a una forma grave di disabilità. La somministrazione di agonisti dopaminergici ha spesso effetti collaterali e presenta inoltre un effetto limitato sul tremore, rendendo necessario il ricorso ad altri trattamenti, quali stimolazione cerebrale profonda o ablazione in casi selezionati. La monoammina ossidasi è inoltre coinvolta nella deaminazione di altre amine nel cervello, fatto che comporta un numero ragguardevole di effetti collaterali derivanti dall'uso di IMAO. Attualmente, il trapianto di tessuto dopaminergico fetale è un'opzione terapeutica sperimentale controversa (vedi anche cap. 42).



IPERAMMONIEMIA EREDITARIA

Una neonata di 5 mesi, apparentemente sana, viene portata dalla madre al pediatra, perché la piccola è colta periodicamente da conati di vomito e non cresce di peso. La madre riferisce anche che la bambina attraversa in modo alterno periodi di irritabilità e di letargia. Una visita approfondita e gli esami di laboratorio rivelano anomalie nell'elettroencefalogramma, un marcato aumento della concentrazione plasmatica di ammoniaca (323 mmol/L, 550 mg/dL; l'intervallo normale è di 15-88 mmol/L, 25-150 mg/dL), e una concentrazione di glutamina superiore alla norma, ma anche una bassa concentrazione di citrullina. Si osserva inoltre l'escrezione nelle urine di orotato, un precursore dei nucleotidi pirimidinici.

Commento. La neonata è stata in seguito ricoverata in ospedale e trattata con fenilacetato e benzoato associati ad arginina, somministrati per via endovenosa. Il benzoato e il fenilacetato vengono metabolizzati rispettivamente con glicina e glutamina, per essere eliminati, assieme al loro contenuto azotato, nell'urina; l'arginina stimola l'attività residua del ciclo dell'urea. La bimba è migliorata rapidamente ed è stata dimessa con la prescrizione di una dieta a basso contenuto proteico con integratori di arginina. Una successiva biopsia epatica ha rivelato che il livello di attività dell'ornitina transcarbamilasi nel fegato della piccola paziente era pari a circa il 10% del livello normale.



SCREENING DEI DIFETTI DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI NEL NEONATO

Oggi, nella maggior parte dei Paesi sviluppati, si procede normalmente alla raccolta di una goccia di sangue dei neonati su carta da filtro, che verrà successivamente analizzata per rilevare l'eventuale presenza di una serie di composti che rappresentano i marker di malattie metaboliche ereditarie. Il numero di marker per cui si esegue l'analisi può variare negli USA da stato a stato, ma è di norma compreso fra 10 e 30. Vista la necessità di uno screening rapido, di campioni di dimensioni ridotte e di contenere i costi, la tecnologia che si avvale della gascromatografia, cromatografia liquida e spettrometria di massa per misurare il livello di più marker nello stesso momento sta rapidamente soppiantando i vecchi metodi. La velocità e l'elevata capacità di elaborazione di questa tecnologia consentono lo screening di 20 o più marker utilizzando gocce di sangue essiccato, permettendo così di individuare i neonati che sono potenziali vittime di questi errori congeniti del metabolismo. Questa tecnologia si applica anche all'analisi dei campioni di urina.

Regolazione del ciclo dell'urea

Il ciclo dell'urea è in parte regolato dal controllo della concentrazione di *N*-acetilglutamato, l'attivatore allosterico fondamentale della CPS I. L'arginina è un attivatore allosterico della *N*-acetilglutamato sintasi e costituisce inoltre una fonte di ornitina (via arginasi) per il ciclo dell'urea. Le concentrazioni degli enzimi del ciclo dell'urea aumentano o diminuiscono anche in risposta a un'alimentazione ricca o povera di proteine, mentre la sintesi e l'eliminazione dell'urea subiscono una riduzione e l'escrezione di NH_4^+ aumenta durante l'acidosi, che rappresenta un meccanismo di eliminazione dei protoni nell'urina. Infine, si noti che durante il digiuno le proteine vengono scisse in aminoacidi liberi, i quali vengono utilizzati per la gluconeogenesi. L'incremento della degradazione delle proteine durante il digiuno comporta un aumento della sintesi e dell'eliminazione dell'urea quale meccanismo per smaltire l'azoto rilasciato.

Gli eventuali difetti presentati da un qualsiasi enzima del ciclo dell'urea provocano conseguenze gravi. I neonati con un difetto in uno dei primi quattro enzimi del ciclo sembrano normali alla nascita, ma diventano presto letargici, ipotermici e manifestano problemi respiratori. Si osserva un rapido aumento nel sangue della concentrazione di ammoniaca, seguito da edema cerebrale. I sintomi sono molto gravi quando sono interessate le prime fasi del ciclo. Tuttavia, i difetti di uno qualsiasi degli enzimi di questo percorso metabolico rappresentano un problema grave e possono provocare iperammoniemia nonché portare rapidamente a edema a carico del SNC, coma e morte. L'ornitina transcarbamilasi è l'enzima più colpito da questi difetti che interessano il ciclo dell'urea e mostra un'ereditarietà legata al cromosoma X. Il resto dei difetti noti associati al ciclo dell'urea sono di tipo autosomico recessivo. Una carenza di arginasi, l'ultimo enzima del ciclo, provoca sintomi meno gravi ma è comunque caratterizzata da aumento delle concentrazioni ematiche di arginina e almeno da un moderato incremento dell'ammoniaca ematica. I soggetti che presentano concentrazioni ematiche elevate di ammoniaca devono essere sot-

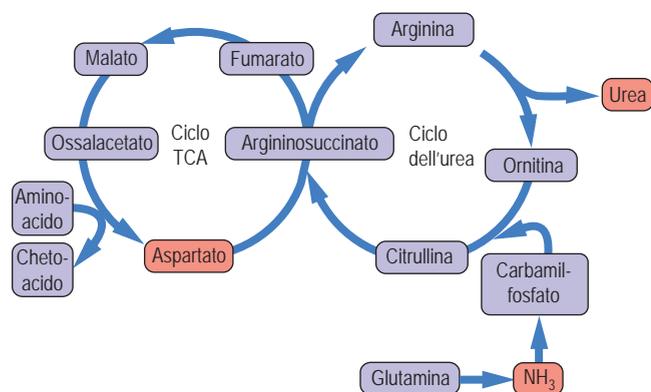


Fig. 19.8 Il ciclo degli acidi tricarbossilici e quello dell'urea. L'analisi del ciclo dell'urea rivela che si tratta in effetti di due cicli, con il flusso carbonioso suddiviso fra il processo principale di sintesi dell'urea e il riciclo del fumarato in aspartato; il secondo ciclo avviene nei mitocondri e coinvolge parti del ciclo TCA.

brana mitocondriale per proseguire il ciclo. Gli atomi di carbonio tratti dal fumarato, rilasciati durante la fase dell'argininosuccinasi, possono anche rientrare nel mitocondrio in seguito alla conversione in malato tramite idratazione, ed essere riciclati in ossalacetato dagli enzimi del ciclo dei TCA, e infine in aspartato (fig. 19.8) completando così la seconda parte del ciclo dell'urea. La sintesi dell'urea si svolge quasi esclusivamente a livello epatico e il ruolo dell'enzima arginasi negli altri tessuti è probabilmente in una più stretta relazione con il fabbisogno di ornitina nei tessuti stessi, piuttosto che con la produzione di urea.

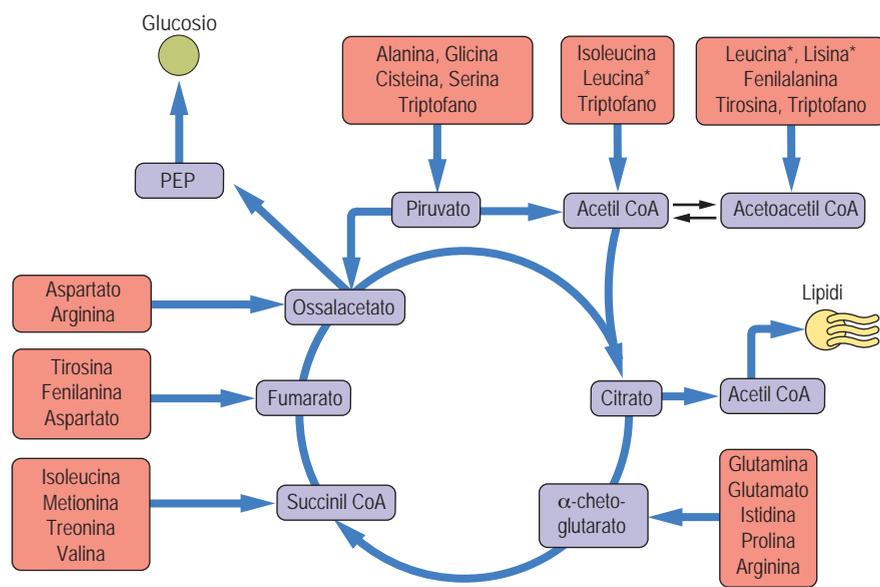


Fig. 19.9 **Metabolismo degli aminoacidi e vie metaboliche centrali.** Questa figura riassume le interazioni tra il metabolismo degli aminoacidi e le vie metaboliche centrali. *Gli aminoacidi contrassegnati da un asterisco sono esclusivamente chetogenici. PEP, fosfoenolpiruvato.

toposti a emodialisi, a cui frequentemente si associa un trattamento con sodio benzoato e fenilalanina somministrato per via endovenosa. Queste sostanze si coniugano rispettivamente con glicina e glutammina, formando composti di addizione idrosolubili che sequestrano l'ammoniaca in una forma atossica eliminabile con l'urina.

Concetto di bilancio azotato

Poiché l'organismo umano non possiede forme significative di conservazione dell'azoto o dei composti amminici, il metabolismo dell'azoto presenta un dinamismo alquanto pronunciato. Fra l'introduzione e l'eliminazione dell'azoto viene mantenuto un equilibrio accurato. In un regime alimentare normale, la quantità di proteine supera quella necessaria ad apportare gli aminoacidi essenziali e non essenziali destinati alla sintesi proteica, così la quantità di azoto eliminato è approssimativamente uguale a quella dell'azoto introdotto. In un individuo adulto e sano, questa condizione viene chiamata "bilancio azotato neutro". Quando l'organismo richiede di aumentare la sintesi proteica, per esempio per riprendersi da un trauma o nella crescita rapida del bambino, la quantità di azoto eliminata è inferiore a quella consumata nell'alimentazione, e l'individuo presenta un "bilancio azotato positivo". Nella malnutrizione da deficit di proteine si verifica la condizione opposta: a causa della necessità di sintetizzare proteine essenziali per l'organismo, quest'ultimo inizia a degradare altre proteine come quelle del muscolo o l'emoglobina, comportando la perdita di una quantità di azoto superiore a quella assunta con l'alimentazione. Questa condizione è detta "bilancio azotato negativo". Anche il digiuno, l'inanizione e il diabete mal controllato sono caratterizzati da un bilancio azotato negativo, poiché le proteine del corpo vengono degradate in aminoacidi e il loro scheletro carbonioso viene utilizzato per la gluconeogenesi. Il concetto di bilancio azotato è importante da un punto di vista clinico in quanto ci ricorda il ricambio continuo di aminoacidi e proteine che avviene nel nostro organismo (cap. 22).

METABOLISMO DELLO SCHELETRO CARBONIOSO DEGLI AMINOACIDI

Il metabolismo degli aminoacidi si interfaccia con quello dei carboidrati e dei lipidi

Se si esamina il metabolismo dello scheletro carbonioso dei 20 aminoacidi comuni, si nota che questo si interfaccia in modo evidente con il metabolismo glucidico e lipidico. Praticamente tutte gli atomi di carbonio sono convertibili in intermedi della via glicolitica, del ciclo TCA o del metabolismo lipidico. La prima tappa di questo processo è il trasferimento di un gruppo α -aminico tramite trasmissione all' α -chetoglutarato o all'ossalacetato, con formazione di glutamato e aspartato, le fonti degli atomi di azoto utilizzati nel ciclo dell'urea (fig. 19.9). L'unica eccezione a questo meccanismo è rappresentata dalla lisina, che non subisce transaminazione. Sebbene i dettagli dei percorsi metabolici relativi ai vari aminoacidi siano diversi, la regola generale è che vi sia la perdita del gruppo amminico, seguita dal metabolismo diretto in una via centrale (glicolisi, ciclo dei TCA o metabolismo dei corpi chetonici) o da una o più conversioni intermedie per la produzioni di metaboliti in una delle vie centrali. Gli esempi degli aminoacidi che seguono la prima di queste due alternative includono alanina, glutamato e aspartato, da cui traggono rispettivamente origine il piruvato, l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato. Gli aminoacidi a catena ramificata, cioè leucina, valina e isoleucina, e gli aminoacidi aromatici tirosina, triptofano e fenilalanina, sono esempi di aminoacidi che seguono il secondo percorso metabolico più complesso.

Gli aminoacidi possono essere glucochetogenici o chetogenici

In base al punto in cui gli atomi di carbonio di un dato aminoacido entrano nel metabolismo centrale, l'aminoacido può essere considerato glucochetogenico o chetogenico, cioè avente



OMOCISTINURIA

Un uomo di 21 anni è ricoverato in ospedale in seguito a un episodio di perdita della capacità di parlare e grave indebolimento del lato destro del corpo. Viene diagnosticato un attacco ischemico cerebrale e, dopo un trattamento anticoagulante, le sue condizioni migliorano. I risultati delle analisi di laboratorio mostrano livelli elevati di omocisteina nel sangue. Il paziente migliora in modo significativo ed è dimesso con la raccomandazione di seguire una dieta specifica associata a integratori di B6, acido folico e vitamina B₁₂.

Commento. L'omocistinuria è una malattia di tipo autosomico recessivo abbastanza rara (1 neonato su 200.000) che causa numerosi sintomi fra cui ritardo mentale, problemi di vista, ictus trombotico e arteriopatia coronarica in età giovanile. Questa condizione è provocata dalla mancanza di un enzima che catalizza il trasferimento del solfuro dall'omocisteina alla serina tramite la formazione di un intermedio della cistationina. Alcuni di questi pazienti rispondono al trattamento con integratori vitaminici.

Livelli plasmatici moderatamente elevati di omocisteina sono implicati nell'insorgenza delle malattie cardiovascolari e degli episodi ischemici cerebrovascolari (ictus). Gli studi di prevalenza e retrospettivi suggeriscono che anche livelli moderatamente elevati di omocisteina possano essere correlati a una maggiore incidenza di cardiopatie e ictus, ma non è stato ancora chiarito se abbassando i livelli di omocisteina si possa effettivamente ridurre l'insorgenza di queste gravi patologie.

la capacità, se somministrato a un animale, di far incrementare le concentrazioni di glucosio o dei corpi chetonici. Gli aminoacidi che forniscono i loro atomi di carbonio al ciclo TCA a livello di α -chetoglutarato, succinil CoA, fumarato od ossalacetato, e quelli che producono piruvato, determinano tutti una sintesi netta di glucosio tramite gluconeogenesi, e sono perciò definiti glucogenetici. Gli aminoacidi che immettono atomi di carbonio nel metabolismo centrale a livello dell'acetil CoA o dell'acetooacetil CoA sono invece definiti chetogenetici. Vista la natura del ciclo TCA, non si realizza alcun flusso netto degli atomi di carbonio fra l'acetato o il suo equivalente verso il glucosio tramite gluconeogenesi (cap. 13).

Diversi aminoacidi, principalmente quelli con strutture più complesse o aromatiche, possono produrre sia frammenti glucogenetici sia chetogenetici (vedi fig. 19.9). Solo gli aminoacidi leucina e lisina sono reputati esclusivamente chetogenetici. Il caso della lisina è particolare, in quanto alcuni autori non la considerano esclusivamente chetogenetica visto il suo complesso metabolismo e l'impossibilità per questo aminoacido di subire la transaminazione. La classificazione appena descritta può essere così riassunta:

- **aminoacidi glucogenetici:** alanina, arginina, asparagina, acido aspartico, cisteina, cistina, glutamina, acido glutamico, glicina, istidina, metionina, prolina, serina, valina;
- **aminoacidi chetogenetici:** leucina, lisina;
- **aminoacidi sia glucogenetici sia chetogenetici:** isoleucina, fenilalanina, treonina, triptofano, tirosina.

Metabolismo dello scheletro carbonioso di aminoacidi specifici

Alanina, aspartato e glutamato sono esempi di aminoacidi glucogenetici. Per ognuno di essi, l' α -chetoacido derivato per transaminazione o per deaminazione ossidativa è un precursore diretto dell'ossalacetato attraverso i percorsi metabolici centrali. L'ossalacetato può quindi essere convertito in PEP e successivamente in glucosio tramite la gluconeogenesi. Altri aminoacidi glucogenetici raggiungono il ciclo TCA o gli intermedi metabolici correlati tramite vari passaggi, in seguito alla rimozione dei gruppi aminici (vedi fig. 19.9).

La leucina è un esempio di aminoacido chetogenetico. Il suo catabolismo comincia con la produzione del 2-cheto-isocaproato per transaminazione. Il metabolismo del 2-cheto-isocaproato necessita della decarbossilazione ossidativa condotta da un complesso deidrogenasico, grazie a cui produce isovaleril CoA.

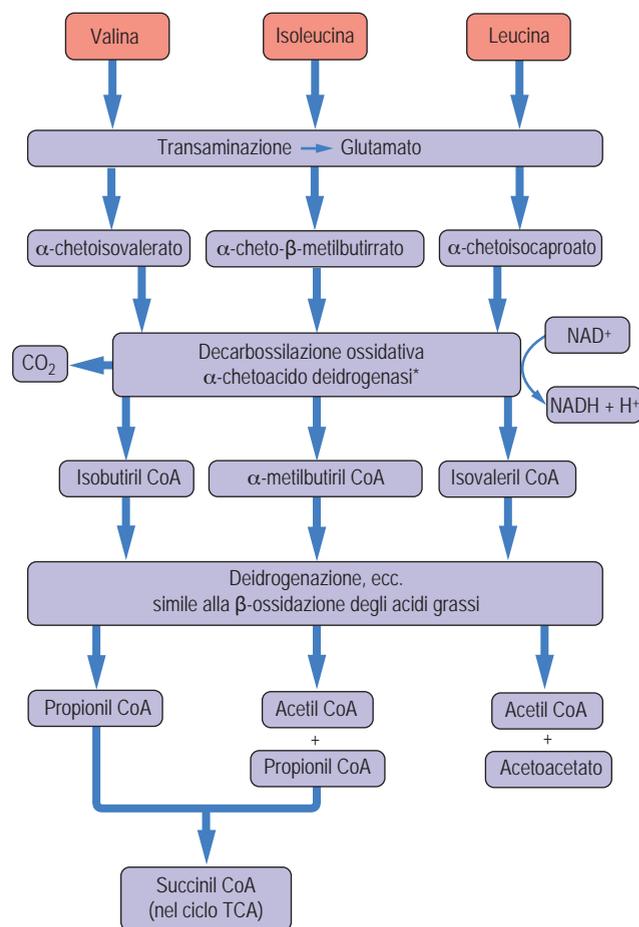


Fig. 19.10 **Degradazione degli aminoacidi a catena ramificata.** Il metabolismo degli aminoacidi a catena ramificata produce acetil CoA e acetoacetato. Nel caso della valina e dell'isoleucina viene prodotto propionil CoA che viene a sua volta metabolizzato, in due fasi, in succinil CoA (vedi fig.15.5). *Le deidrogenasi specifiche per gli aminoacidi a catena ramificata hanno una relazione strutturale con la piruvato deidrogenasi e l' α -chetoglutarato deidrogenasi, e utilizzano i cofattori tiamina pirofosfato, acido lipoico, flavina adenin dinucleotide (FAD), NAD⁺ e CoA.

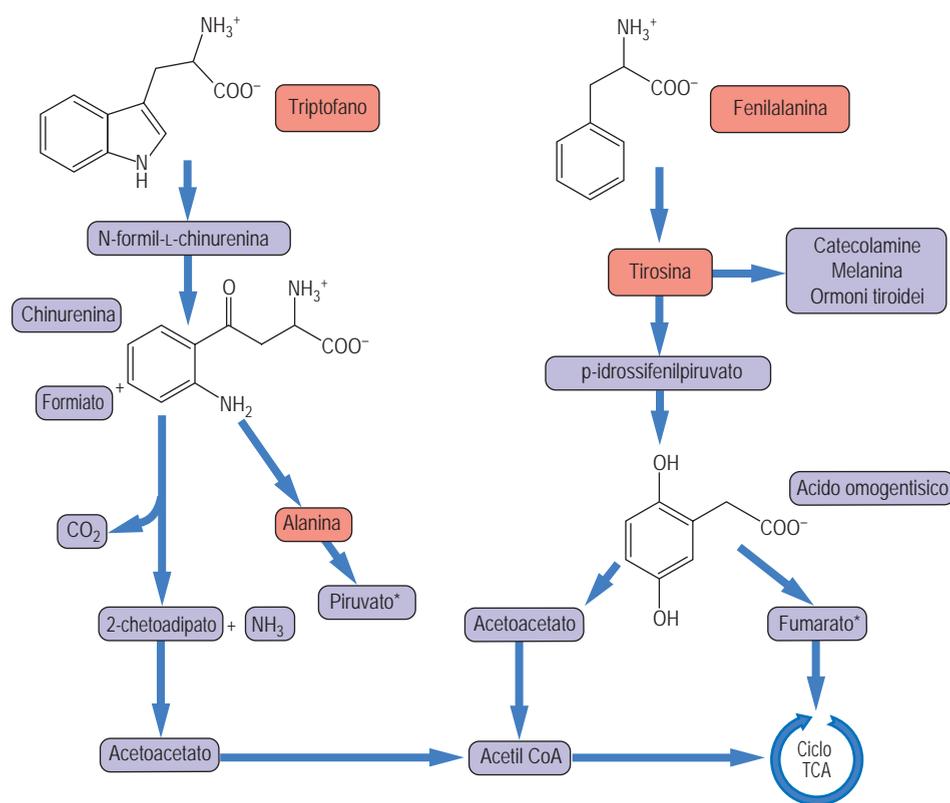


Fig. 19.11 **Catabolismo degli aminoacidi aromatici.** Questa figura riassume il catabolismo degli aminoacidi aromatici, evidenziando le vie che conducono ai precursori chetogenetici e glucogenetici derivati dalla tirosina e dal triptofano. *Sia il piruvato sia il fumarato possono condurre alla sintesi netta del glucosio. Queste molecole costituiscono la componente glucogenetica del metabolismo di questi aminoacidi.

L'ulteriore metabolismo dell'isovaleril CoA porta alla formazione di 3-idrossi-3-metilglutaril CoA, un precursore dell'acetil CoA e dei corpi chetonici. Il metabolismo della leucina e degli altri aminoacidi a catena ramificata è illustrato nella figura 19.10. Il propionil CoA derivante dal catabolismo degli aminoacidi o dal metabolismo degli acidi grassi a catena dispari viene convertito in succinil CoA (vedi fig. 15.5).

Il triptofano è un buon esempio di aminoacido da cui derivano precursori sia glucogenetici sia chetogenetici. Dopo la scissione del suo anello eterociclico e una complessa serie di reazioni, il nucleo della struttura dell'aminoacido è liberato come alanina (un precursore glucogenetico), mentre i rimanenti atomi di carbonio vengono infine convertiti in glutaril CoA (un precursore chetogenetico). La figura 19.11 rappresenta i punti chiave del catabolismo degli aminoacidi aromatici.

BIOSINTESI DEGLI AMINOACIDI

Nel processo evolutivo la specie umana ha perso la capacità di sintetizzare quasi la metà degli aminoacidi necessari alla sintesi delle proteine e di altre biomolecole

L'organismo umano utilizza 20 aminoacidi per formare i peptidi e le proteine essenziali per le molte funzioni delle proprie cellule. La biosintesi degli aminoacidi implica dapprima la sintesi degli scheletri carboniosi degli α -chetoacidi corrispondenti, seguita dall'aggiunta del gruppo aminico mediante transaminazione. Tuttavia, l'organismo umano è in grado di compiere la biosintesi degli scheletri carboniosi di solo la metà di quegli α -chetoacidi.

Origini degli aminoacidi non essenziali

Aminoacido	Origine metabolica, ecc.
Alanina	Dal piruvato per transaminazione
Acido aspartico, asparagina, arginina, acido glutamico, glutamina, prolina	Dagli intermedi nel ciclo dell'acido citrico
Serina	Dal 3-fosfoglicerato (glicolisi)
Glicina	Dalla serina
Cisteina*	Dalla serina; necessita di zolfo derivato dalla metionina
Tirosina*	Derivata dalla fenilalanina per idrossilazione

* Questi sono esempi di aminoacidi non essenziali che dipendono dalla presenza di quantità adeguate di un dato aminoacido essenziale.

Tab. 19.5 **Origini degli aminoacidi non essenziali.**

Gli aminoacidi che l'uomo non può sintetizzare sono definiti "essenziali" e devono essere presenti nell'alimentazione. Benché quasi tutti gli aminoacidi siano classificabili senza difficoltà come essenziali o non essenziali, per alcuni di essi sono necessarie ulteriori precisazioni. Per esempio, sebbene la cisteina non

Aminoacidi essenziali		
Formula mnemonica	Aminoacido*	Note e commenti
P	Fenilalanina	Deve essere presente nell'alimentazione anche come precursore della tirosina
V	Valina	Uno dei tre aminoacidi a catena ramificata
T	Treonina	Metabolizzata come un aminoacido a catena ramificata
T	Triptofano	La sua catena laterale eterociclica complessa non viene sintetizzata nell'uomo
I	Isoleucina	Uno dei tre aminoacidi a catena ramificata
M	Metionina	Fornisce lo zolfo per la cisteina e interviene nel metabolismo come donatore metilico; l'omocisteina viene riciclata
H	Istidina	La sua catena laterale eterociclica non viene sintetizzata nell'uomo
A	Arginina	Anche se l'arginina può derivare dall'ornitina nel ciclo dell'urea in quantità sufficienti al fabbisogno di un adulto, essa deve essere presente nell'alimentazione degli animali in fase di crescita
L	Leucina	Un aminoacido chetogenetico puro
L	Lisina	Non subisce transaminazione diretta

* La formula mnemonica PVT TIM HALL è utile per ricordare i nomi degli aminoacidi essenziali.

Tab. 19.6 Aminoacidi essenziali di origine alimentare.

venza generalmente considerata un aminoacido essenziale in quanto derivabile dalla serina che è un aminoacido non essenziale, l'atomo di zolfo in essa contenuto deriva dalla metionina, che è essenziale. Analogamente, la presenza di tirosina nell'alimentazione non è necessaria, ma questo aminoacido deve essere sintetizzato dall'aminoacido essenziale fenilalanina. Questa relazione tra fenilalanina e tirosina verrà esaminata più profondamente quando si prenderà in considerazione la fenilchetonuria (PKU), una malattia ereditaria. Le tabelle 19.5 e 19.6 contengono un elenco degli aminoacidi essenziali e non essenziali, nonché l'origine dello scheletro carbonioso nel caso di quelli la cui presenza nell'alimentazione non è necessaria.

Gli aminoacidi sono i precursori di molti composti essenziali

Oltre al loro ruolo di elementi fondamentali per peptidi e proteine, gli aminoacidi sono precursori essenziali di numerosi neurotrasmettitori, ormoni, mediatori infiammatori, nonché delle molecole vettrici ed effettrici (tab. 19.7). Alcuni aminoacidi, per esempio la glicina, l'aspartato e il glutamato possono fungere direttamente da neurotrasmettitori, mentre altri devono essere

Esempi di aminoacidi come molecole effettrici o precursori

Aminoacido	Molecola effettrice o gruppo prostetico
Arginina	Precursore immediato dell'urea, precursore dell'ossido di azoto
Aspartato	Aspartato, un neurotrasmettitore eccitatorio
Glicina	Glicina, un neurotrasmettitore inibitorio; precursore dell'eme
Glutamato	Glutamato, neurotrasmettitore eccitatorio; precursore dell'acido γ -aminobutirrico (GABA), un neurotrasmettitore inibitorio
Istidina	Precursore dell'istamina, un mediatore dell'infiammazione e un neurotrasmettitore
Triptofano	Precursore della serotonina, un potente stimolatore della contrazione delle cellule muscolari lisce; precursore della melatonina, un regolatore del ritmo circadiano
Tirosina	Precursore di ormoni e neurotrasmettitori, catecolamine, dopamina, adrenalina e noradrenalina, tiroxina

Tab. 19.7 Esempi di aminoacidi come molecole effettrici o precursori.

convertiti in neurotrasmettitori od ormoni tramite modificazione. La tirosina è importante in quanto funge da precursore per vari neurotrasmettitori, le catecolamine, e per gli ormoni tiroidei.

MALATTIE EREDITARIE DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

Oltre ai deficit del ciclo dell'urea, i difetti del metabolismo dello scheletro carbonioso di vari aminoacidi furono tra i primi stati patologici in cui si riconobbe una modalità di trasmissione ereditaria semplice. Queste osservazioni costituiscono i fondamenti del concetto della base genetica dei difetti metabolici ereditari, noti anche come errori congeniti del metabolismo. Garrod prese in considerazione vari stati patologici che sembravano presentare un'ereditarietà mendeliana, e propose una correlazione fra queste anomalie e dei geni specifici, in cui lo stato patologico poteva essere di tipo dominante o recessivo. A oggi, sono state descritte dozzine di errori congeniti del metabolismo e per molti di essi sono stati anche descritti i difetti molecolari che li caratterizzano. Ora esamineremo con un certo dettaglio tre classici errori congeniti del metabolismo.

Fenilchetonuria (PKU)

La forma comune della PKU è provocata da un deficit dell'enzima fenilalanina idrossilasi. L'idrossilazione della fenilalanina è

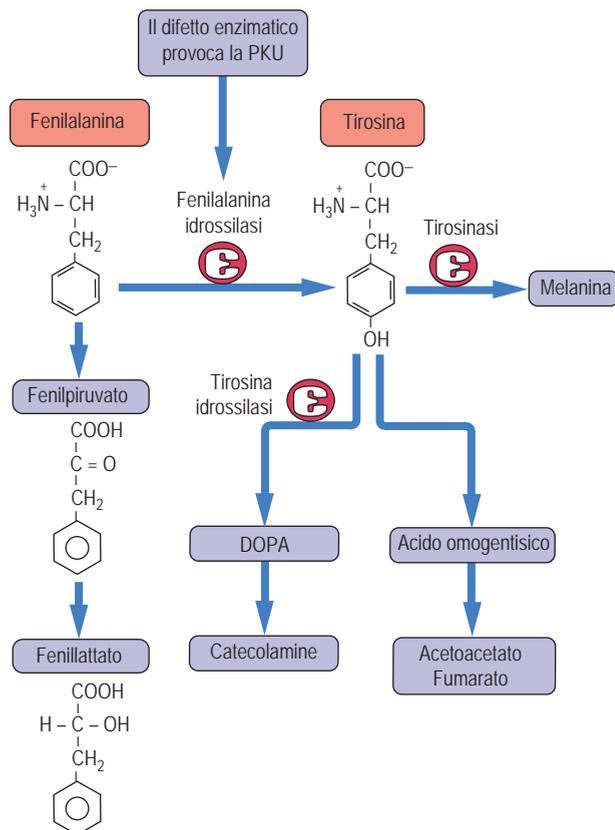


Fig. 19.12 **Degradazione della fenilalanina.** Per entrare nel normale metabolismo, la fenilalanina deve essere idrossilata dall'enzima fenilalanina idrossilasi. Un difetto di questo enzima causa la fenilchetonuria (PKU). La tirosina è un precursore dell'acetil CoA e del fumarato, degli ormoni catecolaminici, del neurotrasmettitore dopamina e del pigmento melanina. DOPA, diidrossifenilalanina.

una fase necessaria per la normale degradazione dello scheletro carbonioso di questo aminoacido e per la sintesi della tirosina (fig. 19.12). Se questo difetto metabolico non viene curato, provoca un'eccessiva eliminazione tramite le urine di fenilpiruvato e di fenillattato, nonché un grave ritardo mentale. Inoltre, i soggetti colpiti da questa malattia tendono ad avere una pigmentazione cutanea molto chiara, un'andatura, pose e postura da seduti insolite, nonché un'elevata ricorrenza di crisi epilettiche. Negli Stati Uniti questo difetto autosomico recessivo si presenta in circa 1 neonato su 30.000.

Nella maggior parte dei Paesi sviluppati, vista la frequenza della patologia e la capacità di prevenirne le conseguenze più gravi tramite un'alimentazione povera di fenilalanina, i neonati vengono sottoposti regolarmente a esami per determinare le concentrazioni ematiche di fenilalanina. Per fortuna, grazie alla diagnosi precoce e una dieta con contenuto limitato di fenilalanina e integrata con tirosina, è possibile prevenire il ritardo mentale.

Le madri omozigote per questo difetto hanno una probabilità molto elevata di partorire bambini con difetti congeniti e ritardo mentale, a meno che non sia possibile controllare le loro concentrazioni ematiche di fenilalanina con una dieta apposita. Il

ALBINISMO

A un neonato partorito a termine, i cui genitori sono normali e in buona salute, viene riscontrata una marcata carenza di pigmentazione. Il bambino, che a parte ciò appare normale, ha occhi blu e capelli di un biondo molto chiaro, quasi bianchi. Questa carenza di pigmentazione viene riconosciuta come un caso di albinismo classico in base alla ricostruzione della storia familiare e al riscontro analitico della mancanza di un enzima, la tirosinasi, che è responsabile di un processo a due fasi nel quale la tirosina viene, in una prima reazione, idrossilata in diidrossifenilalanina (DOPA) che successivamente viene trasformata per ossidazione in un chinone, cioè un precursore della melanina nei melanociti.

Commento. Un enzima distinto tributato alla produzione di DOPA e chiamato tirosina idrossilasi, è coinvolto nella biosintesi dei neurotrasmettitori catecolaminici: è per questo motivo che gli albinici non soffrono di deficit neurologici. Tuttavia questi soggetti, a causa della mancanza di pigmentazione, sono alquanto sensibili ai danni provocati dall'esposizione alla luce solare e debbono prendere ulteriori precauzioni per proteggersi dalle radiazioni ultraviolette provenienti dal sole. Nonostante la mancanza di pigmentazione, gli albinici non hanno problemi di vista ma sono generalmente molto sensibili alla luce intensa (vedi fig. 19.5 per i principi generali relativi a questo percorso di formazione dei pigmenti).

FENILALANINA IDROSSILASI

L'idrossilazione della fenilalanina rappresenta una fase cruciale del catabolismo di questo aminoacido e della sua conversione in tirosina, ormone tiroideo e ormoni catecolaminici. La fenilalanina idrossilasi è un esempio di ossidasi a funzione mista, cioè un enzima che utilizza un cofattore in forma ridotta e l'ossigeno molecolare per compiere una reazione di idrossilazione. In questo caso il cofattore è la tetraidrobiopterina, che viene ossidata in diidrobiopterina durante la reazione di idrossilazione. Gli atomi di idrogeno e l'atomo di ossigeno residui sono rilasciati sotto forma di acqua. Perché questa reazione possa proseguire, la diidrobiopterina deve essere nuovamente ridotta alla forma tetraidro. Questo compito è affidato a un secondo enzima, la diidrobiopterina reduttasi, che utilizza NADH per la reazione di riduzione. L'ulteriore idrossilazione della tirosina, nella via di biosintesi delle catecolamine, necessita di un'ossidasi a funzione mista simile: la tirosina idrossilasi. La fenilchetonuria può insorgere quale conseguenza di mutazioni a carico della fenilalanina idrossilasi o degli enzimi coinvolti nella sintesi o nel riciclo della tetraidrobiopterina.

feto che si sviluppa è infatti molto sensibile agli effetti tossici di elevate concentrazioni di fenilalanina e fenilchetoni correlati. Non tutte le iperfenilalaninemie sono provocate dalla mancanza della fenilalanina idrossilasi. Esistono infatti alcuni casi nei quali si rileva un difetto nella biosintesi o la riduzione del cofattore indispensabile tetraidrobiopteridina.



SELENOCISTEINA

Oltre ai 20 aminoacidi comuni trovati nelle proteine ne è stato scoperto un 21°, che si è dimostrato essere un aminoacido collocato nel sito attivo in diversi enzimi, fra cui l'enzima antiossidante glutatione perossidasi (cap. 37) e le 5'-deiodinasi (vedi fig. 39.8). La selenocisteina deriva dalla serina e possiede proprietà chimiche uniche; la sostituzione della selenocisteina con la cisteina può avere un pronunciato effetto inibitorio sull'attività enzimatica. È proprio per la necessità di produrre selenocisteina che un'alimentazione corretta deve contenere tracce di selenio.

Alcaptonuria (malattia dell'urina nera)

Un secondo difetto ereditario nella via della fenilalanina-tirosina implica un deficit dell'enzima che catalizza l'ossidazione dell'acido omogentisico, un intermedio del catabolismo di tirosina e fenilalanina. In questa malattia, che colpisce 1 neonato su 1.000.000, l'acido omogentisico si accumula e viene eliminato con le urine. Questo composto si ossida spontaneamente durante la permanenza delle urine nella vescica o se il soggetto assume una terapia a base di alcali: ciò determina la colorazione scura assunta dall'urina. Alla fine nei soggetti colpiti da alcaptonuria si assiste al deposito di un pigmento scuro (di color ocra) nel tessuto cartilagineo, con conseguenti danni ai tessuti fra cui artrite grave; questi sintomi si manifestano generalmente nella terza o quarta decade di età. Questa malattia autosomica recessiva è stata la prima fra le varie patologie che Garrod prese in considerazione quando propose la sua prima ipotesi sugli errori congeniti del metabolismo. Benché l'alcaptonuria sia relativamente benigna rispetto alla PKU, le opzioni terapeutiche diverse dal trattamento sintomatico sono un numero esiguo.

Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD, Maple Syrup Urine Disease)

Il normale metabolismo degli aminoacidi a catena ramificata quali leucina, isoleucina e valina, comporta la perdita del gruppo α -aminico, seguito dalla decarbossilazione ossidativa dell' α -chetoacido risultante. La fase di decarbossilazione è catalizzata da una decarbossilasi per chetoacidi a catena ramificata, un complesso multienzimatico associato alla membrana mitocondriale interna.

Un difetto di questo enzima, che colpisce nella popolazione statunitense circa 1 nato su 300.000, causa l'accumulo nel sangue dei chetoacidi corrispondenti a questi aminoacidi ramificati, e quindi la malattia delle urine a sciroppo d'acero. Se questa malattia non viene trattata o controllata, può provocare un ritardo fisico e mentale del neonato e un caratteristico odore di sciroppo d'acero dell'urina. Il difetto può essere in parte corretto con una dieta a basso contenuto proteico o modificata, ma questa opzione non è applicabile a tutti i casi. In alcuni si è



CISTINURIA

Un ragazzo di 21 anni si reca al pronto soccorso colpito da un forte dolore al fianco destro e alla schiena. L'esame clinico e gli esami di laboratorio indicano che si tratta di un calcolo renale, associato ad aumento della concentrazione urinaria di cistina, arginina e lisina. Questo paziente presenta i sintomi caratteristici della cistinuria.

Commento. La cistinuria è un disturbo autosomico recessivo che colpisce l'assorbimento intestinale e il riassorbimento nei tubuli prossimali degli aminoacidi bibasici; questa condizione non deriva da un difetto del metabolismo della cisteina in quanto tale. A causa dell'assenza di trasporto, la cisteina, che viene normalmente riassorbita nei tubuli prossimali del rene, si accumula nelle urine. La cisteina si ossida spontaneamente formando il corrispondente disolfuro: la cistina. La cistina presenta una solubilità molto limitata e tende a precipitare nel tratto urinario, formando calcoli renali. Questo disturbo viene in genere curato limitando l'apporto alimentare di metionina (un precursore biosintetico della cisteina), incoraggiando l'assunzione di grandi quantità di liquidi per mantenere le urine diluite e, più di recente, anche mediante l'impiego di farmaci capaci di convertire la cisteina delle urine in composti più solubili non soggetti a precipitazione.

dimostrata efficace l'integrazione con dosi elevate di tiamina pirofosfato, un cofattore di questo complesso enzimatico.

Riassunto

In questo capitolo abbiamo visto come il metabolismo degli aminoacidi sia totalmente collegato ai percorsi metabolici principali. Il catabolismo degli aminoacidi inizia in genere con la rimozione del gruppo α -aminico, che viene trasferito all' α -chetoglutarato e all'ossalacetato, e da ultimo eliminato sotto forma di urea. Gli scheletri carboniosi che ne derivano sono convertiti in composti intermedi che entrano nel metabolismo centrale presso vari punti. Poiché gli scheletri carboniosi che corrispondono ai vari aminoacidi possono derivare da o essere immessi nella via glicolitica, nel ciclo TCA, nella biosintesi degli acidi grassi e nella gluconeogenesi, il metabolismo degli aminoacidi non va considerato come un sistema isolato. Sebbene gli aminoacidi non vengano immagazzinati come il glucosio (glicogeno) o gli acidi grassi (trigliceridi), essi hanno un ruolo importante e dinamico, non solo quale fonte degli elementi fondamentali per la sintesi e il ricambio delle proteine, ma anche nel normale metabolismo energetico, dove forniscono una fonte di carbonio per la gluconeogenesi quando necessario e una fonte di energia di ultima istanza nell'inanizione. Inoltre, gli aminoacidi sono la fonte di precursori per la biosintesi di una vasta gamma di piccole molecole segnalatrici, come i neurotrasmettitori e gli ormoni. Le gravi conseguenze delle malattie ereditarie come la fenilchetonuria e la malattia delle urine a sciroppo d'acero illustrano gli effetti di un metabolismo anomalo degli aminoacidi.



APPRENDIMENTO ATTIVO

1. L'aminoacido tirosina è presente come integratore nella dieta predisposta per pazienti con fenilchetonuria. Come spieghi questa presenza? Confronta gli approcci terapeutici utilizzati per la cura delle varie forme di PKU in cui la fenilalanina idrossilasi non è coinvolta.
2. Rivedi la base logica per l'uso di levodopa e di inibitori degli enzimi catecol-O-metiltransferasi e monoamino ossidasi nel trattamento del morbo di Parkinson.
3. Rivedi i percorsi della biosintesi dei neurotrasmettitori serotonina, melatonina, dopamina e catecolamine. Quali enzimi sono coinvolti nell'inattivazione di questi composti?

Letture di approfondimento

- Cederbaum S. Phenylketonuria: an update. *Curr Opin Pediatr* 2002;**14**:702-706.
- Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;**30**:865-879.
- Kuhara T. Noninvasive human metabolome analysis for differential diagnosis of inborn errors of metabolism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;**855**:42-50.

- Morris SM Jr. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr* 2002;**22**:87-105.
- Ogier de Baulny H, Saudubray JM. Branched-chain organic acidurias. *Semin Neonatal* 2002;**7**:65-74.
- Pitt JJ, Eggington M, Kahler SG. Comprehensive screening of urine samples for inborn errors of metabolism by electrospray tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2002;**48**:1970-1980.
- Saudubray JM, Nassogne MC, de Lonlay P, Touati G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin Neonatal* 2002;**7**:3-15.
- Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;**30**:880-887.
- Steiner RD, Cederbaum SD. Laboratory evaluation of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;**138**(Suppl 1): S21-S29.

Siti web consigliati

Errori congeniti del metabolismo degli aminoacidi: www.gpnotebook.co.uk/simplepage.cfm?ID=-1811546080

Disturbi del ciclo dell'urea:

- www.nucdf.org
- www.ureacycle.com

Metabolismo dell'azoto: <http://themedicalbiochemistrypage.org/nitrogen-metabolism.html>

Malattia delle urine a sciroppo d'acero: www.msud-support.org/overview.htm

Morbo di Parkinson: www.enotes.com/nursing-encyclopedia/parkinson-s-disease

Fenilchetonuria: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/phenylketonuria.html>



