

- Sintesi e degradazione degli aa sono distinte
- Il destino dello scheletro carbonioso degli aa dipende dallo stato fisiologico. Ad es nel fegato a digiuno viene convertito in glucosio e CO₂. Nello stato postprandiale in glicogeno e acidi grassi.
- Lo scheletro carbonioso degli aa in sintesi, può essere trasformato in:
 - CO₂
 - intermedi per la gluconeogenesi epatica
 - intermedi del ciclo di Krebs: α-chetoglutarato, succinil-CoA, fumarato e ossalacetato.
- Corpi chetonici e loro precursori: acetoacetato e acetil-CoA
- Quindi aa glucogenici, chetogenici e gluco-chetogenici.

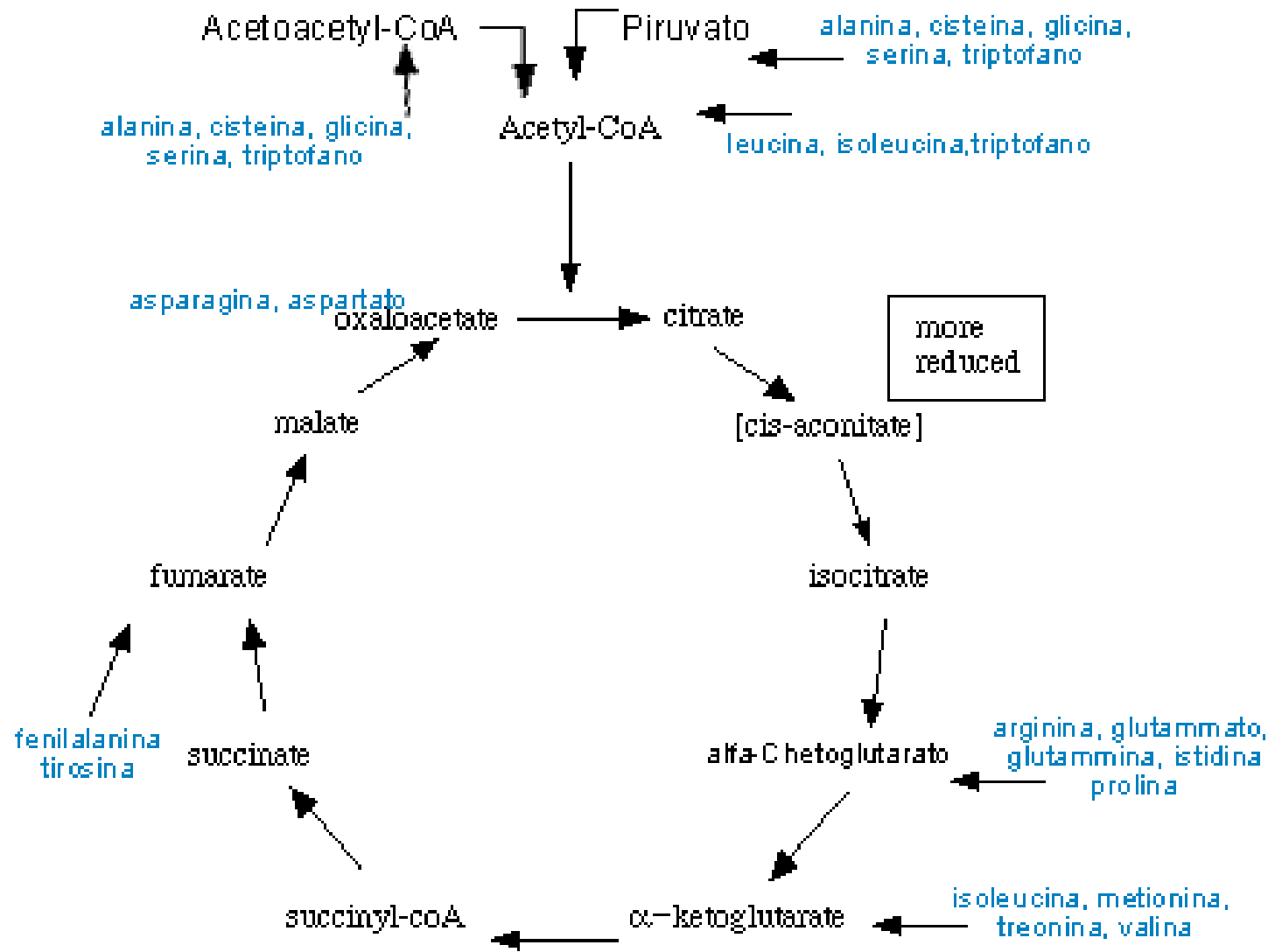
CATABOLISMO DELLO SCHELETRO CARBONIOSO DEGLI AMMINOACIDI

Come riportato in figura gli scheletri carboniosi convergono in sette composti in grado di entrare direttamente o indirettamente nel [ciclo di Krebs](#): piruvato, acetilCoA, acetoacetilCoA, α -chetoglutarato, succinilCoA, fumarato, ossalacetato.

Gli amminoacidi che vengono degradati ad acetilCoA o acetoacetilCoA sono detti chetogenetici e sono i precursori dei [corpi chetonici](#).

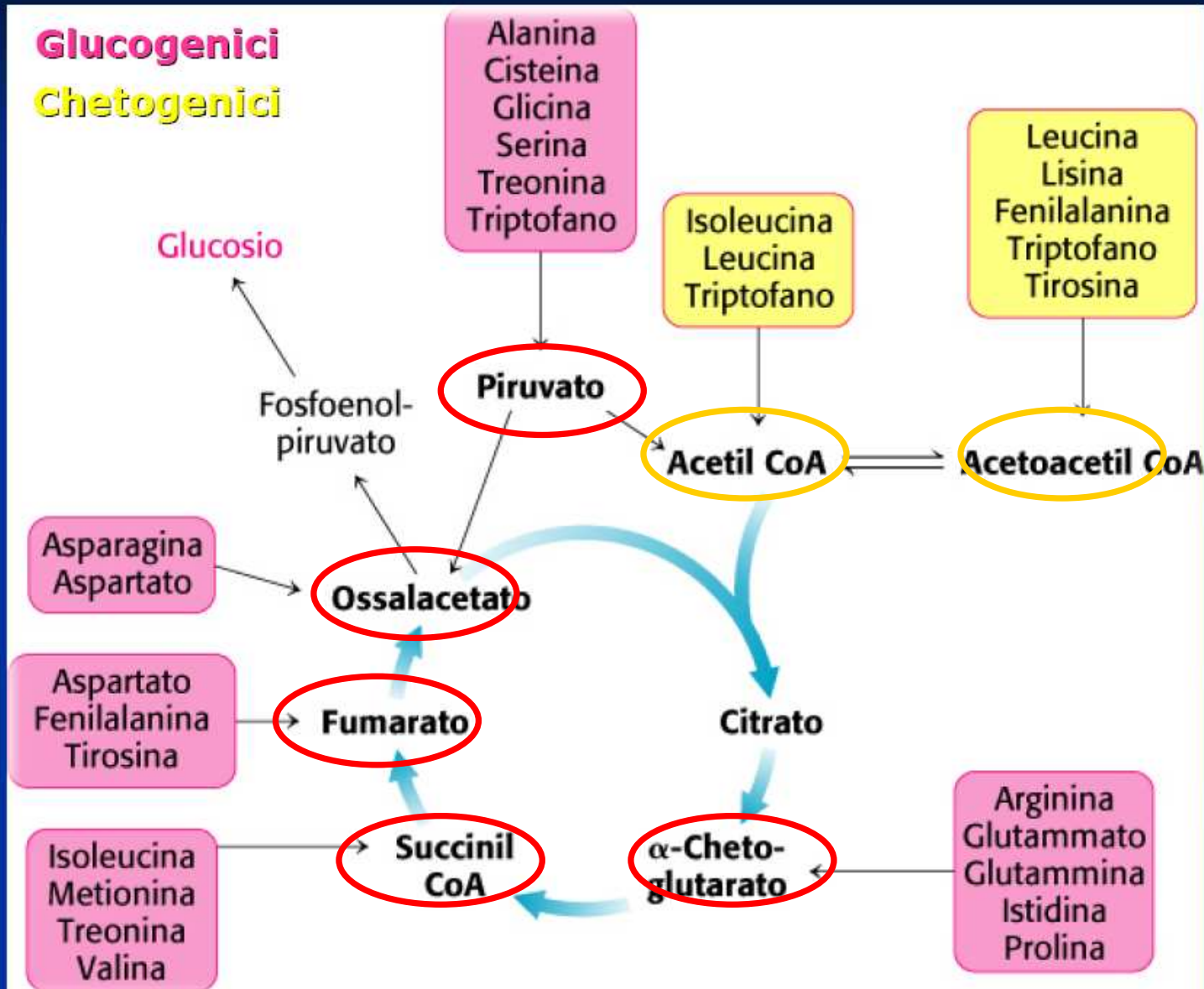
Gli altri sono [glucogenetici](#) e possono, una volta convertiti in piruvato ed ossalacetato, formare [glucosio](#) attraverso la gluconeogenesi.

Lo scheletro carbonioso degli amminoacidi viene utilizzato nel ciclo di Krebs per produrre energia.

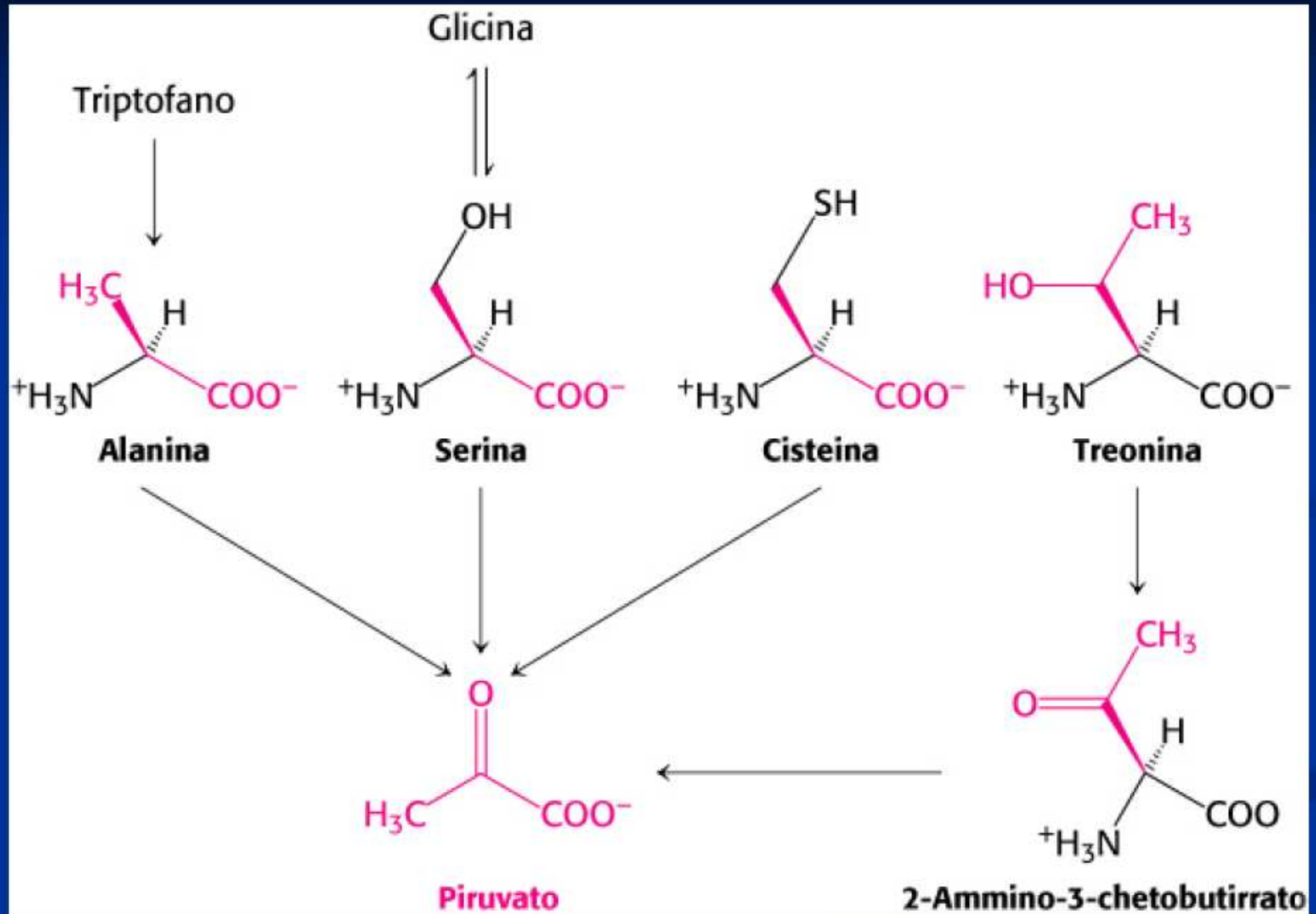


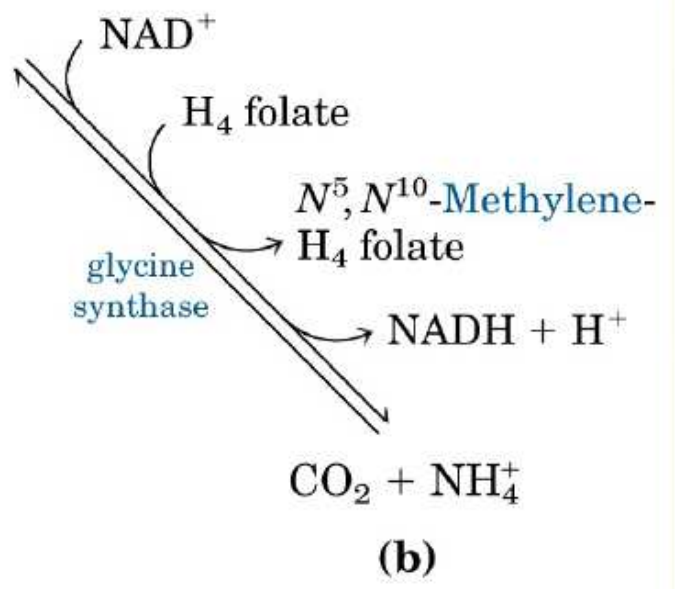
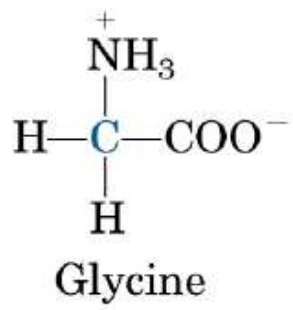
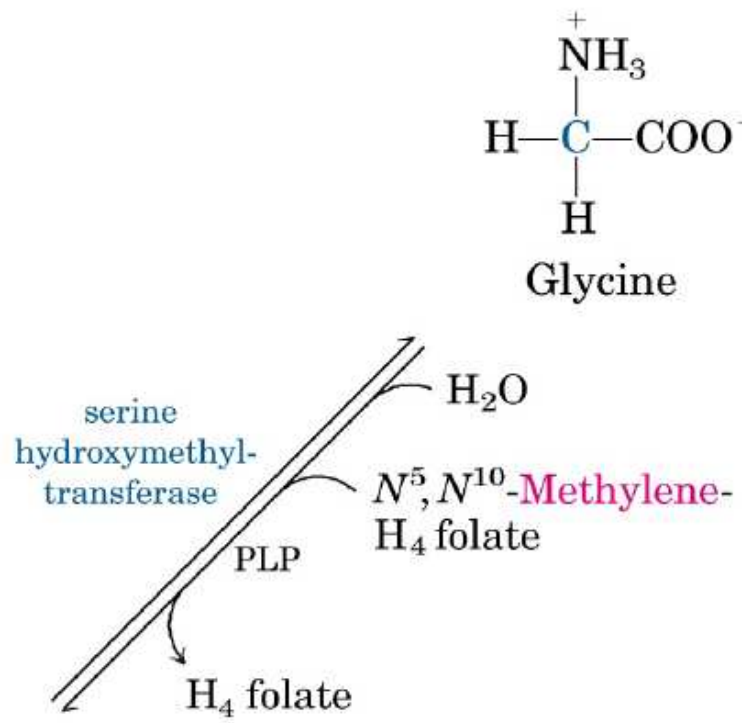
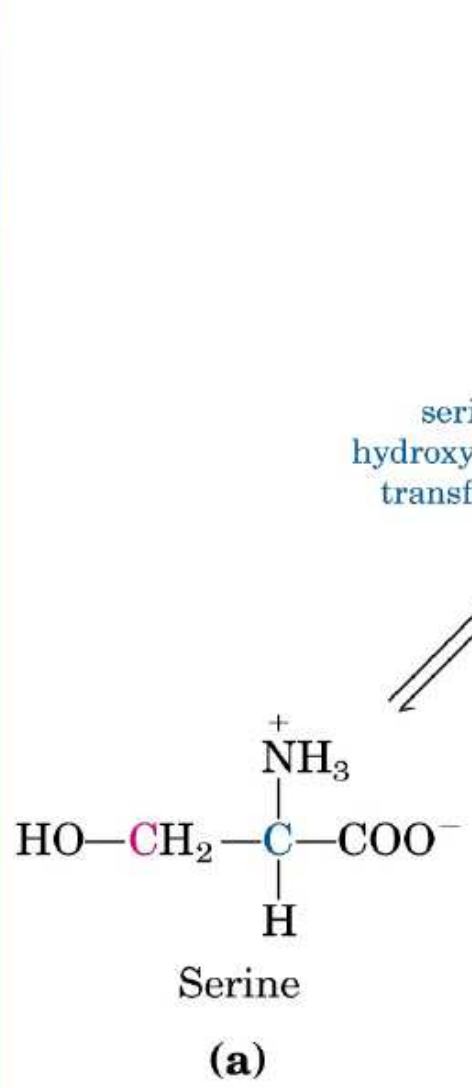
piruvato, acetilCoA, acetoacetilCoA, α -chetoglutarato, succinilCoA, fumarato, ossalacetato

Destino dello scheletro carbonioso

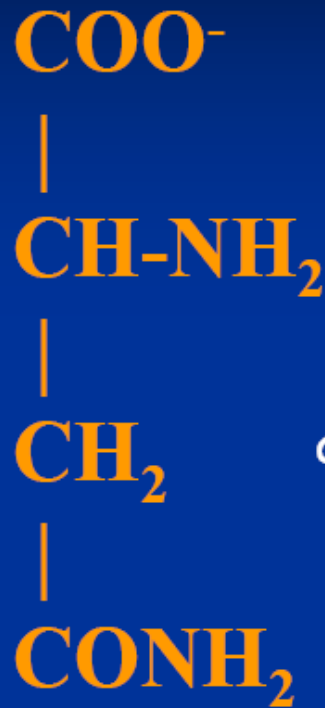


Piruvato



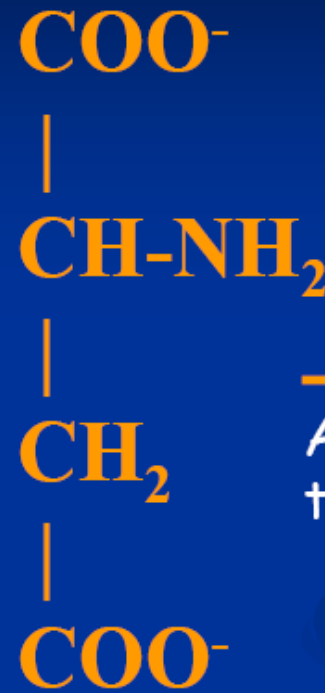


Ossalacetato



asparagina

→
asparaginasi

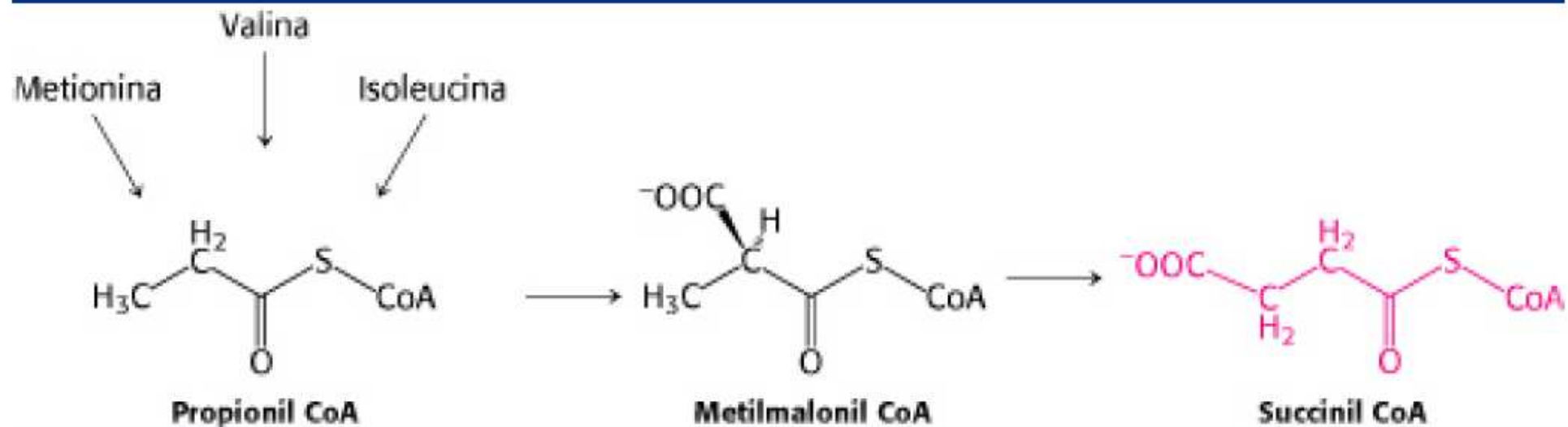


aspartato

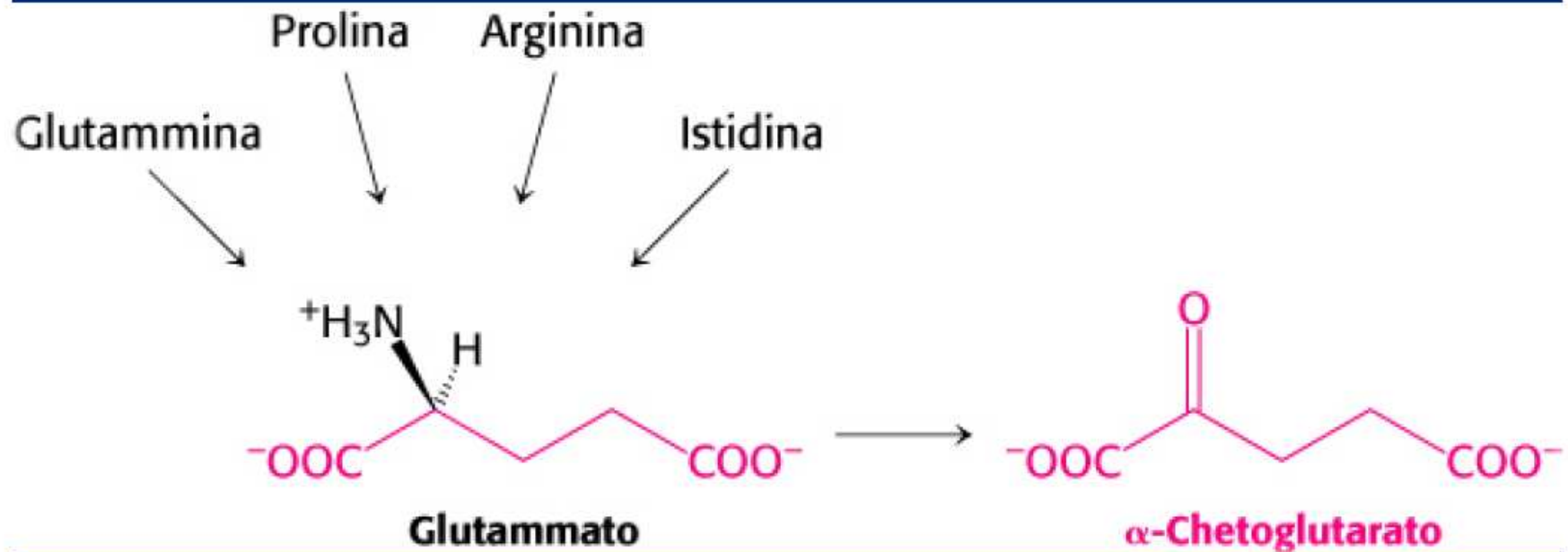
→
Aspartato
transaminasi

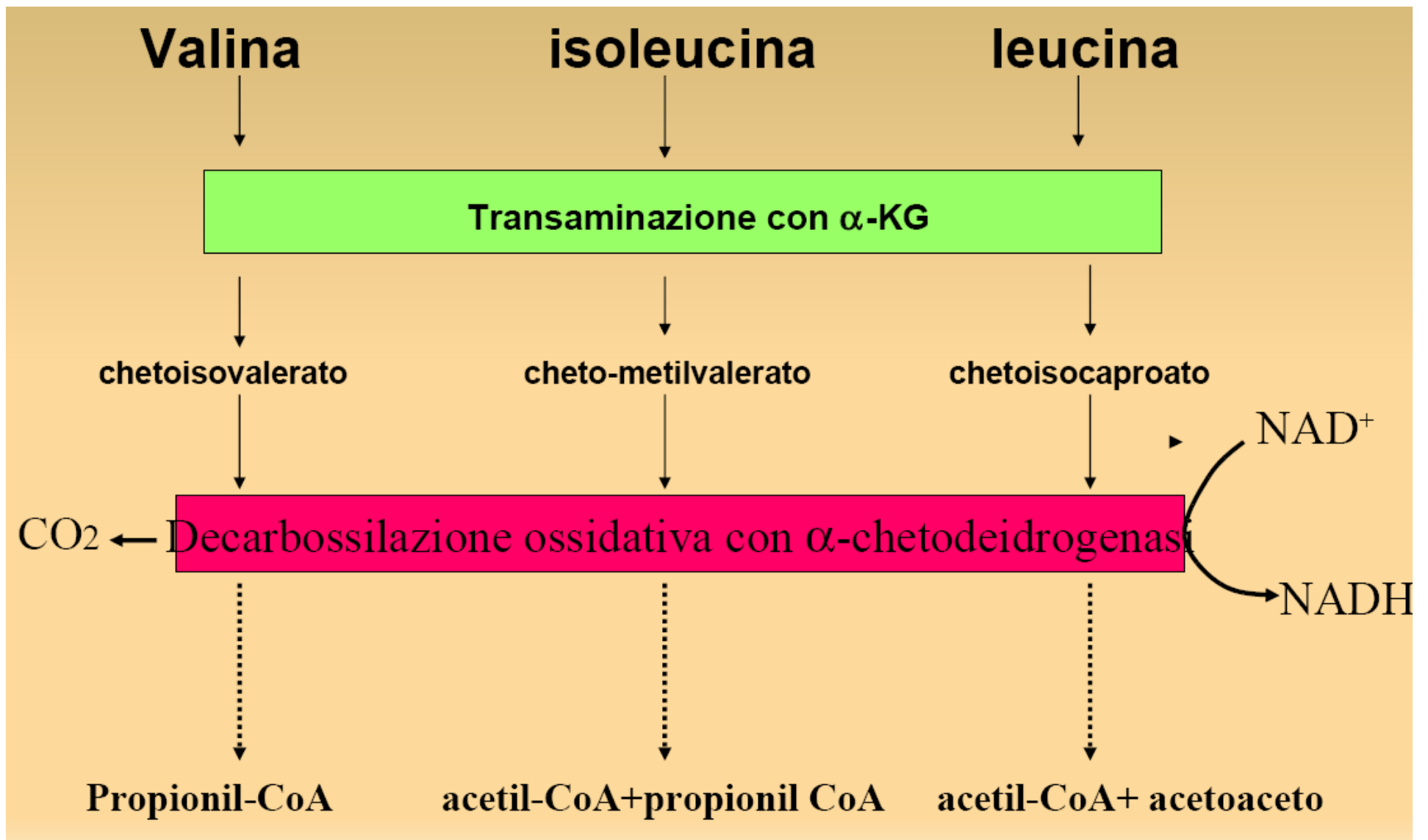


Succinil CoA

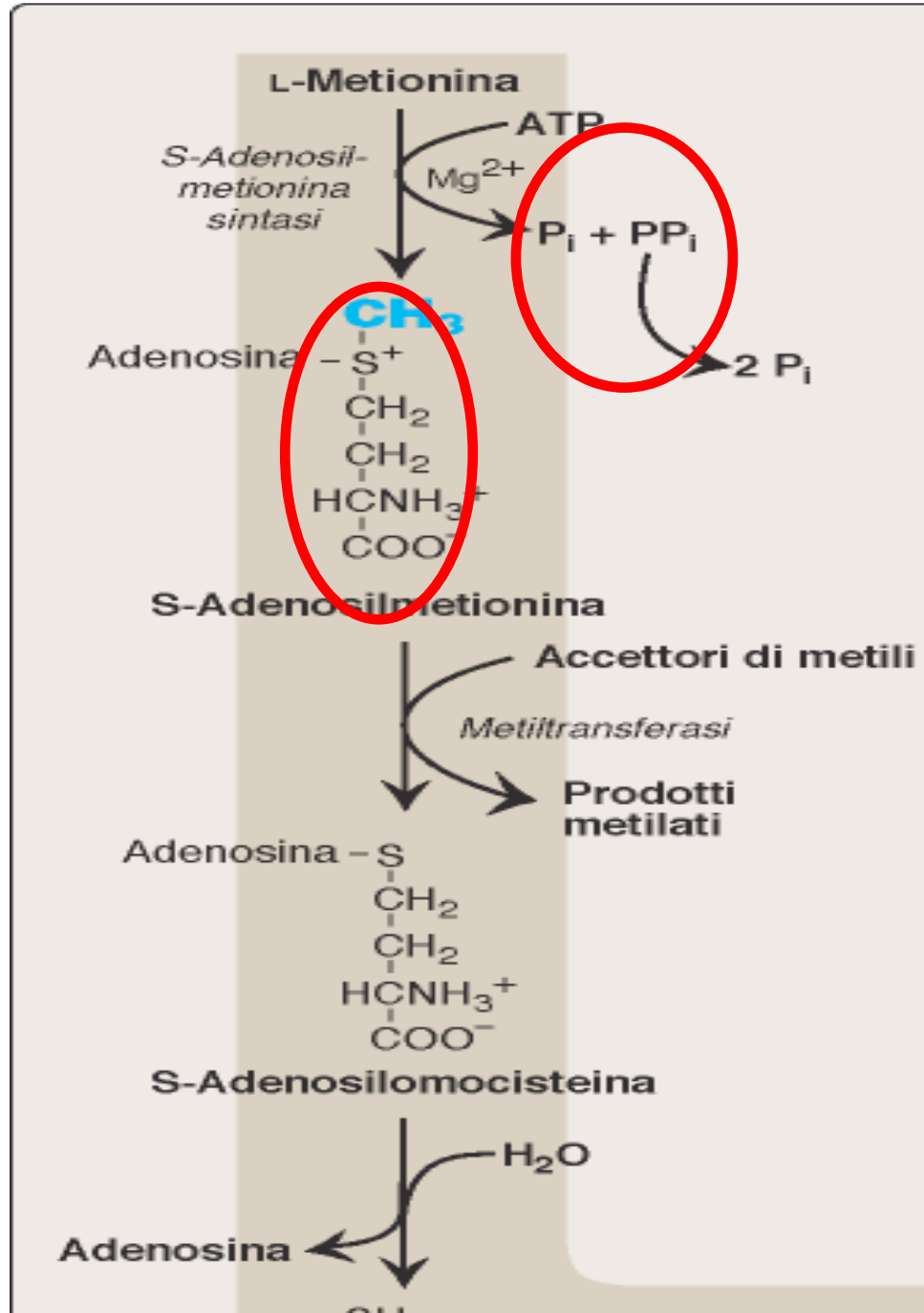


α -chetogutarato

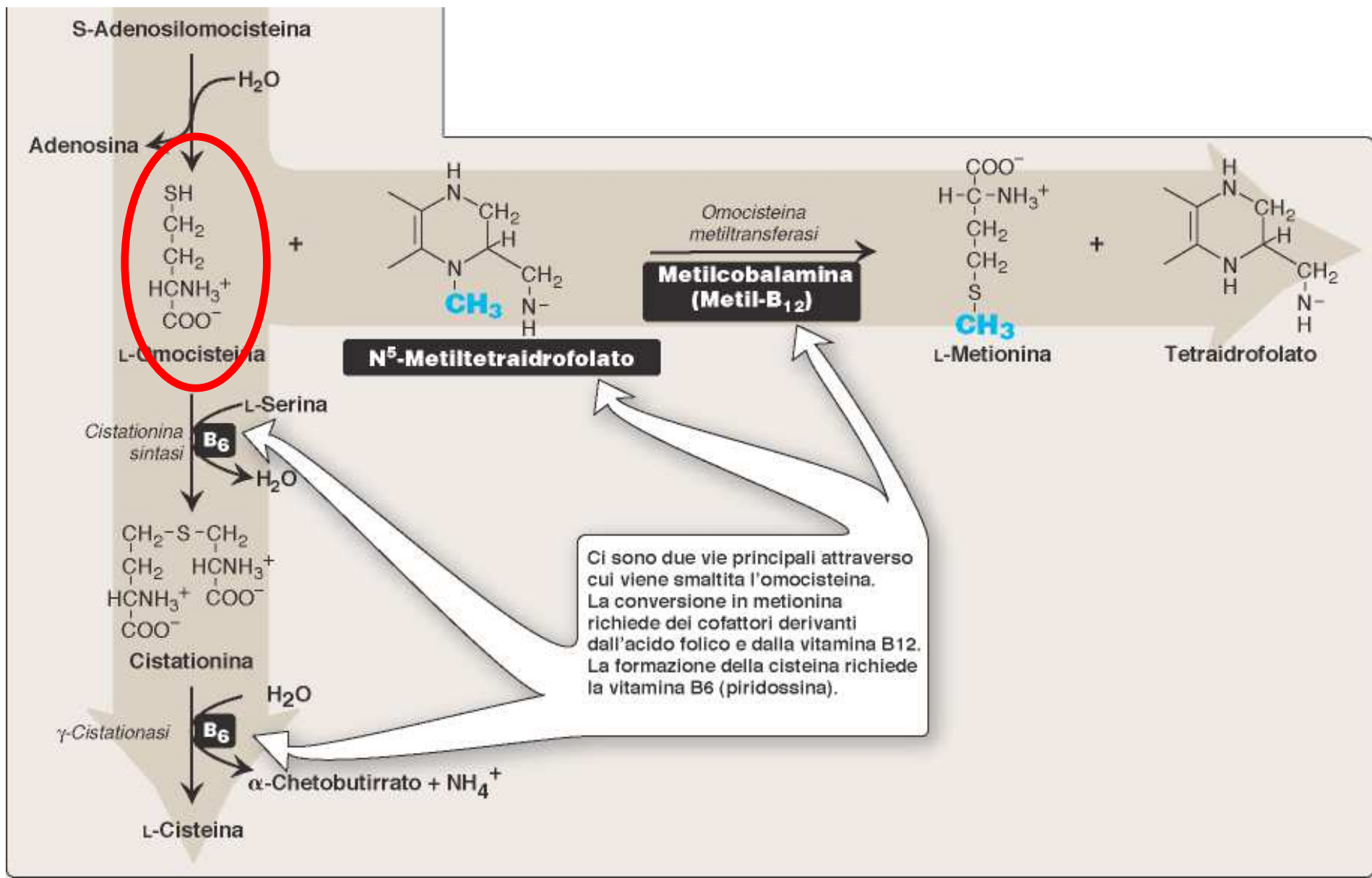


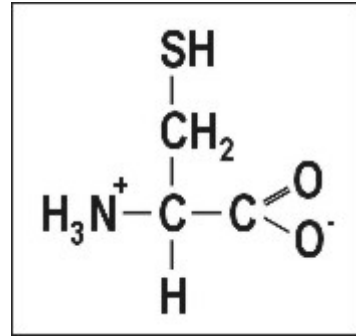
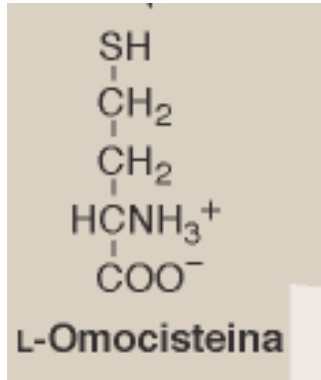


Metionina-cisteina:
Permette la sintesi di
Adenosilmetionina
un importante trasportatore di
gruppi metilici che insieme al
folato e alla vit B12
costituisce il **pool delle unità
monocarboniose**.

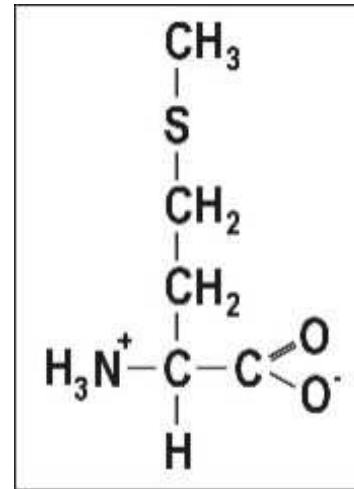


Metionina → SAM → SAdenosilomocisteina





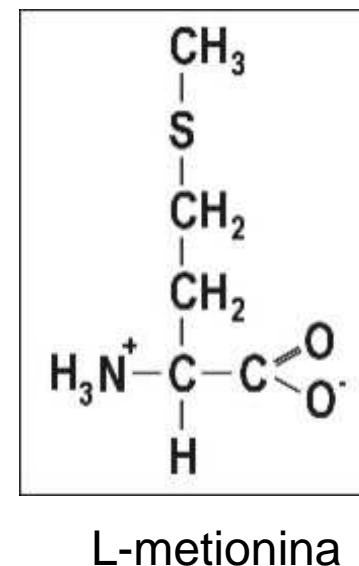
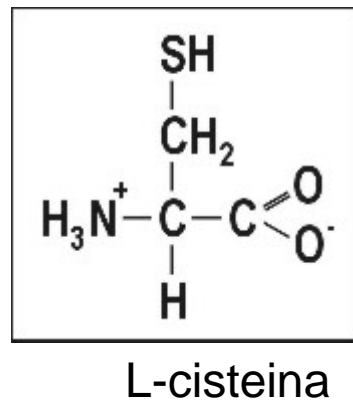
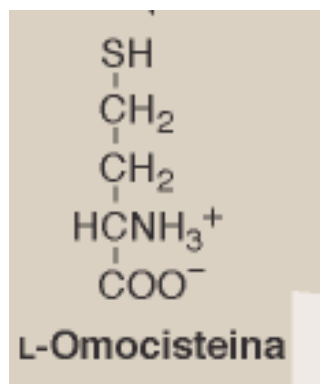
L-cisteina



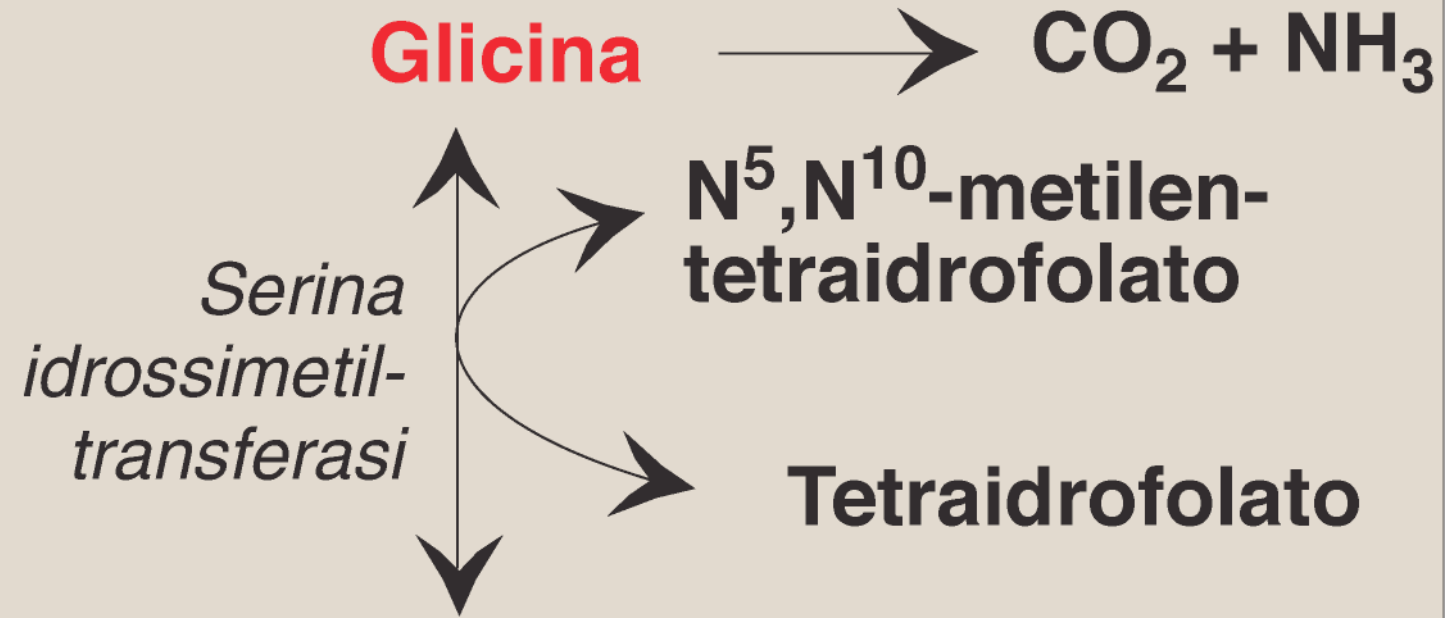
L-metionina



- Trasporto delle unità monocarboniose.
- La più ossidata CO₂ è trasportata dalla biotina, le altre sono trasferita dal tetraidrofolato, dall'S-Adenosilmetionina e la vit. B12.



A



B



DISTRIBUZIONE E FABBISOGNO

Gli ac. Folici sono presenti nel:

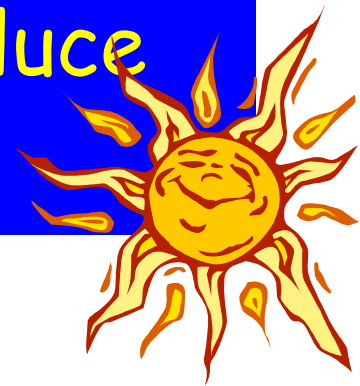
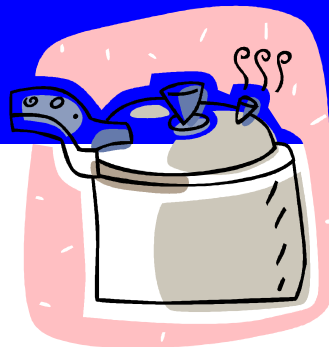
- Fegato
- Cereali
- Foglie (spinaci)

FABBISOGNO

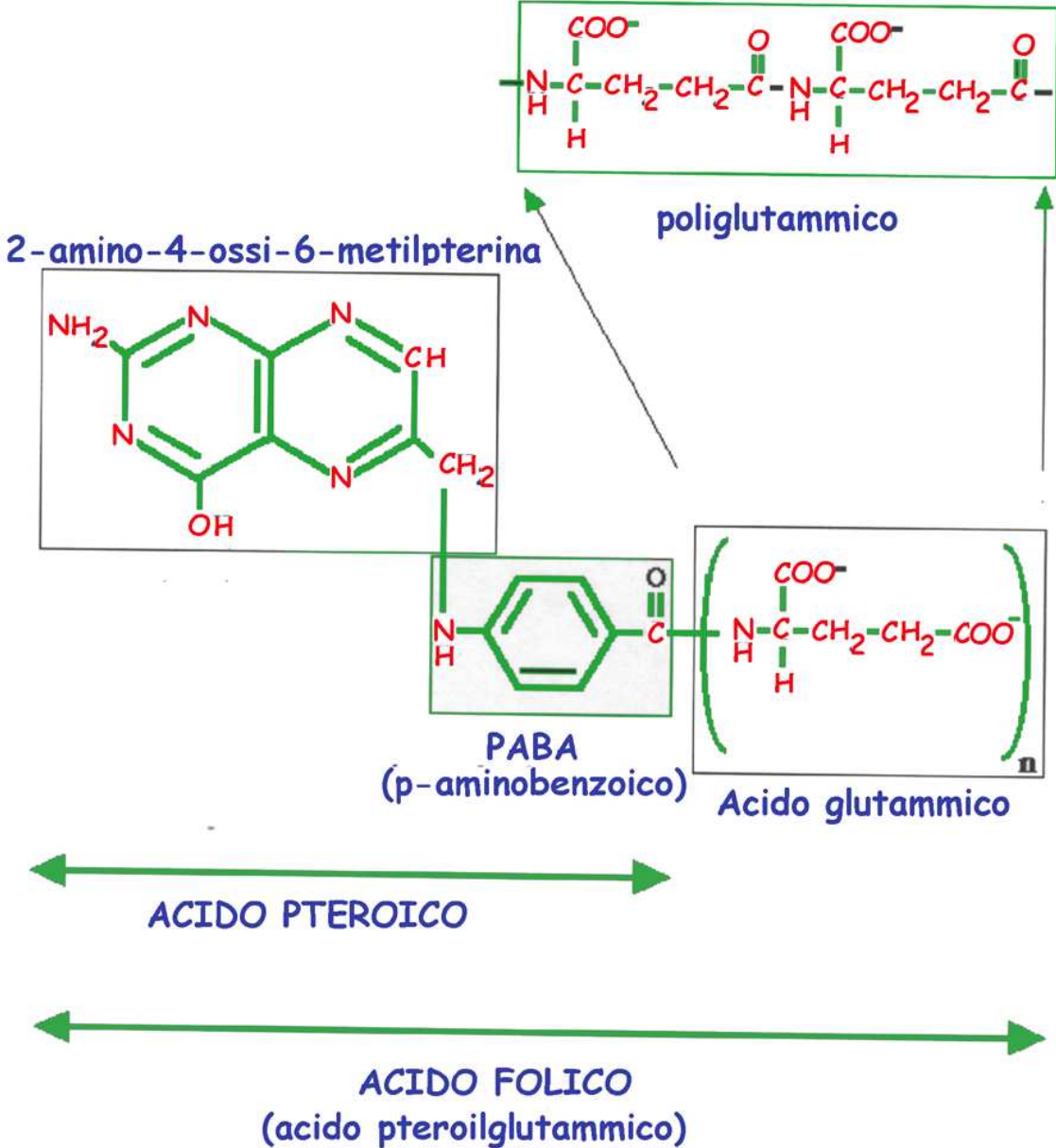
- Adulto 50 microgrammi/die
- Dose raccomandata 200 microgrammi/die

Fonti di folato

- Fegato
- Cereali
- Grano, legumi
- Vegetali con foglie
- Sensibile al calore, ossidazione, luce ultravioletta



STRUTTURA DELL'ACIDO FOLICO



DISTRIBUZIONE E FABBISOGNO

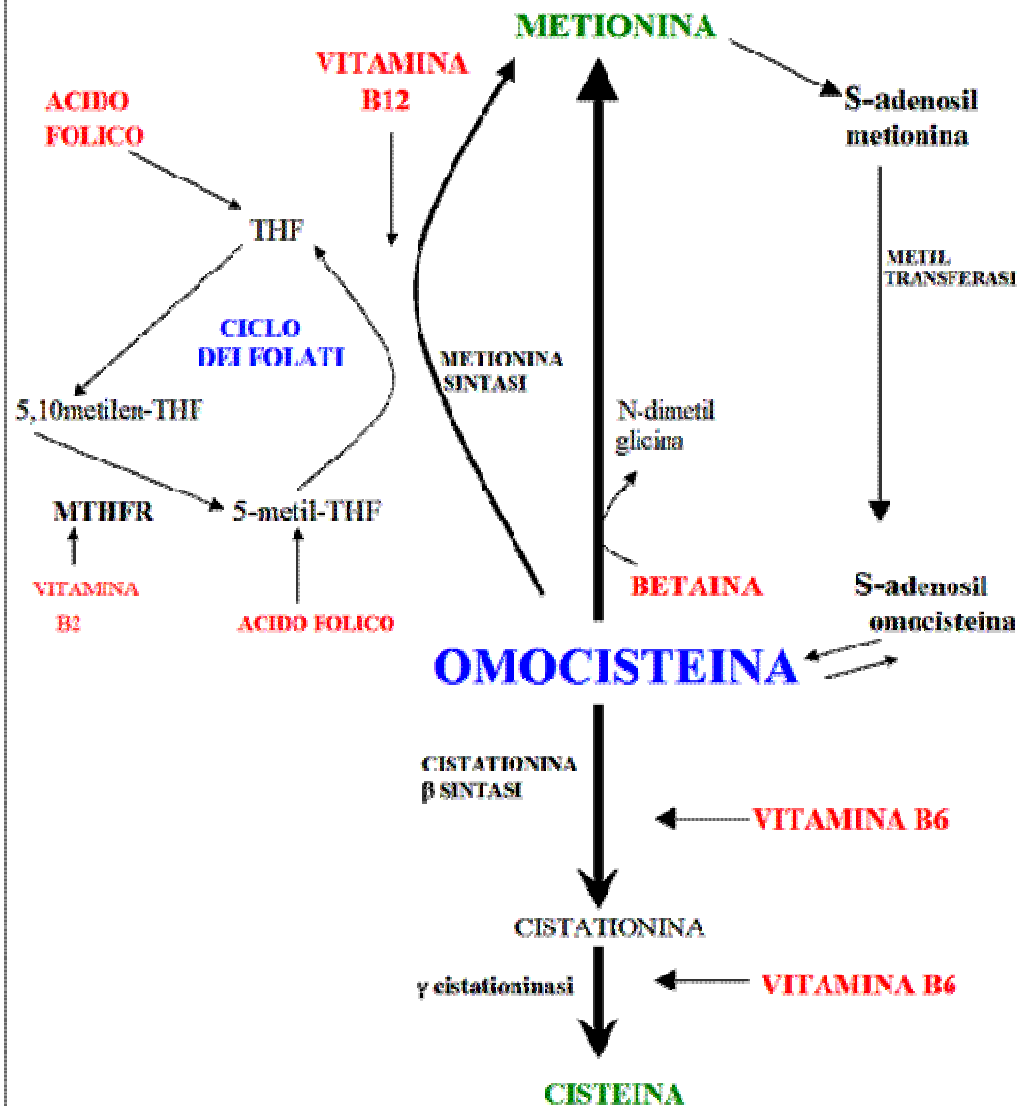
Gli ac. Folici sono presenti nel:

- Fegato
- Cereali
- Foglie (spinaci)

FABBISOGNO

- Adulto 50 microgrammi/die
- Dose raccomandata 200 microgrammi/die

METABOLISMO DELL'OMOCISTEINA



MTHFR: metilene tetraidrofolato reduttasi

THF: acido tetraidrofolico

In rosso sono indicati i nutrienti che partecipano al processo metabolico ed in verde i cataboliti finali.

Iperomocistinemia

- La prima descrizione dell'iperomocisteinemia risale al 1964 quando venne descritta per la prima volta l'Omocistinuria, una rara malattia genetica caratterizzata da un deficit dell'enzima cistationina-b-sintasi che porta ad un innalzamento dei livelli di metionina e Omocisteina nel sangue (>100 μ mol/l) e nell'urine. Questa patologia si manifesta con i segni ed i sintomi dell'aterosclerosi diffusa, con anomalie del rachide, del sistema nervoso centrale e della vista
- Oltre che per le patologie cardiovascolari, cerebrovascolari, e per la malattia di Alzheimer l'Omocisteina sembrerebbe giocare un ruolo molto importante anche in gravidanza; *elevati livelli di questo aminoacido sono stati osservati infatti nelle donne affette da preeclampsia, distacco prematuro di placenta e aborti spontanei; inoltre, nelle madri dei nati in sottopeso e nel 20% di quelle dei nati con difetti del tubo neurale, tra cui la più comune anomalia è la spina bifida, si è osservato un elevato livello di Omocisteina.*

- La concentrazione plasmatica di Omocisteina è il risultato di una stretta relazione tra le abitudini dietetiche e i fattori genetici predisponenti.
- *La maggior parte delle persone hanno elevati livelli di Omocisteina nel sangue a causa di una dieta non sufficientemente ricca di Acido Folico e delle altre vitamine del gruppo B.*
- Altre cause di iperomocisteinemia sono le alterazioni genetiche che causano i deficit degli enzimi coinvolti nella cascata metabolica che ha come prodotto intermedio l'Omocisteina. Oltre al deficit dell'enzima **cistationina-b sintetasi**, dovuto ad una mutazione genetica molto rara (vedi Omocistinuria), livelli elevati di Omocisteina possono essere dovuti anche alla mutazione del gene responsabile della produzione dell'enzima **metilenetetraidrofolato-reduttasi (MTHFR)** (vedi metabolismo dell'Omocisteina). è inoltre stato identificato un polimorfismo genetico, abbastanza frequente nella popolazione generale, come responsabile dell'aumento dei livelli Omocisteina e caratterizzato dalle mutazioni C677T e 1298A/C

- Un studio pubblicato nell'ottobre del 2005 divide i livelli plasmatici di Omocisteina, senza alcuna differenza tra i sessi, raggruppandoli in tre classi distinte:
 - **valori normali:** concentrazioni di Omocisteina *inferiori ai 13 $\mu\text{mol/l}$* ;
 - **valori moderatamente elevati:** concentrazioni di Omocisteina comprese *tra 13 e 60 $\mu\text{mol/l}$* ;
 - **valori severamente elevati:** concentrazioni di Omocisteina *oltre i 60 $\mu\text{mol/l}$* .
- Altri studi ritengono che il rischio cardiovascolare legato all'iperomocisteinemia inizi con valori superiori a 11.4 $\mu\text{mol/l}$ e identificano come valore soglia i 9 $\mu\text{mol/l}$.

- I meccanismi con cui l'Omocisteina plasmatica provoca i danni a livello vasale non sono ancora del tutto chiari. Si è visto che è **altamente lesiva per l'endotelio** tanto che con il passare del tempo questa istolesività aumenta fino a provocare la trombosi. Inoltre, sembra che l'Omocisteina da una parte antagonizzi la sintesi e la funzione **dell'ossido nitrico** endoteliale, riducendo in tal modo l'azione vasodilatante ad esso legata, e, dall'altra, provochi la formazione dell'anione superossido (O₂⁻) precursore del radicale citotossico perossinitrito, con conseguente aggravamento dello stress ossidativo.
- Un possibile meccanismo attraverso il quale l'Omocisteina favorisce l'aterosclerosi potrebbe essere quello legato alla **proliferazione delle cellule muscolari lisce**, che a sua volta determina un aumento dell'adesione endoteliale con un incremento della deposizione di lipoproteine a bassa densità (LDL) e formazione di cellule schiumose. Inoltre l'Omocisteina sembrerebbe agire direttamente **sull'attivazione piastrinica** con un aumento sia dell'adesione che dell'aggregazione, meccanismo attraverso il quale l'Omocisteina porta alla formazione di trombi

- *Diverse vitamine del gruppo B, l'[Acido Folico](#) (vitamina B9), la [Betaina](#) (Trimetilglicina), la Cianocobalamina ([vitamina B12](#)) e la Piridossina ([vitamina B6](#)) influenzano la concentrazione plasmatica di Omocisteina partecipando come cofattori nelle principali vie metaboliche che portano all'allontanamento di questo amminoacido dal nostro organismo. Un adeguato apporto vitaminico giornaliero può quindi determinare una diminuzione dei livelli di Omocisteina plasmatica sia nei soggetti in cui l'iperomocisteinemia è legata alla scarso apporto di questi micronutrienti con la dieta e sia in quelli affetti da alterazioni genetiche di quegli enzimi (mutazioni MTHFR) necessari per il metabolismo dell'aminoacido.*

L'ACIDO TETRAIDROFOLICO E' COINVOLTO NEL METABOLISMO DELLE UNITA' MONOCARBONIOSE
insieme a B12 e SAM

- Tetraidrofolato deriva dal folato riceve le unità monocarboniose da: serina, glicina, istidina, formaldeide e formiato. In stato ossidato o ridotto. Viene usato in molte reazioni di sintesi es. Glicina/Serina.
- VitB12 trasferisce il metile dalla metionina all'omocisteina, dall'FH4, entra nella formazione del succinil CoA.
- SAM: prodotta dalla metionina e dall'ATP contribuisce alla sintesi di: creatina, fosfatidil-colina, adrenalina e metionina. Svolge metilazioni del DNA e dei nucleotidi.

- L'omocisteina può essere formata dalla metionina e ritornare a metionina mediante l'azione di SAM e FH4 e B12.
- Se FH4 e B12 sono carenti l'omocisteina si accumula nel sangue. L'iperomocistinemia è correlata con un aumento del rischio cardiovascolare.
- Un deficit di vit B12 può dipendere dalla mancanza di un fattore intrinseco (alimentare) che non permette l'assorbimento della B12. Si genera così un accumulo di metil FH4, che genera una condizione nota come Trappola del folato, infatti il metil FH4 non può essere riciclato, nella formazione di metionina da omocisteina per mancanza di B12 e di conseguenza progressivamente tutto il folato va a metil FH4.
- Si genera per conseguenza una condizione di carenza di folati funzionale (infatti non mancano i folati, ma la B12) che genera anemia megaloblastica per impossibilità di produrre precursori degli eritrociti a livello del midollo osseo, per impossibilità di sintetizzare DNA

UNITA' MONOCARBONIOSE TRASPORTATE DAL TETRAIDROFOLATO

-CH₃ METILE

-CH₂OH IDROSSIMETILE

-CH₂- METILENE

-CH= METENILE

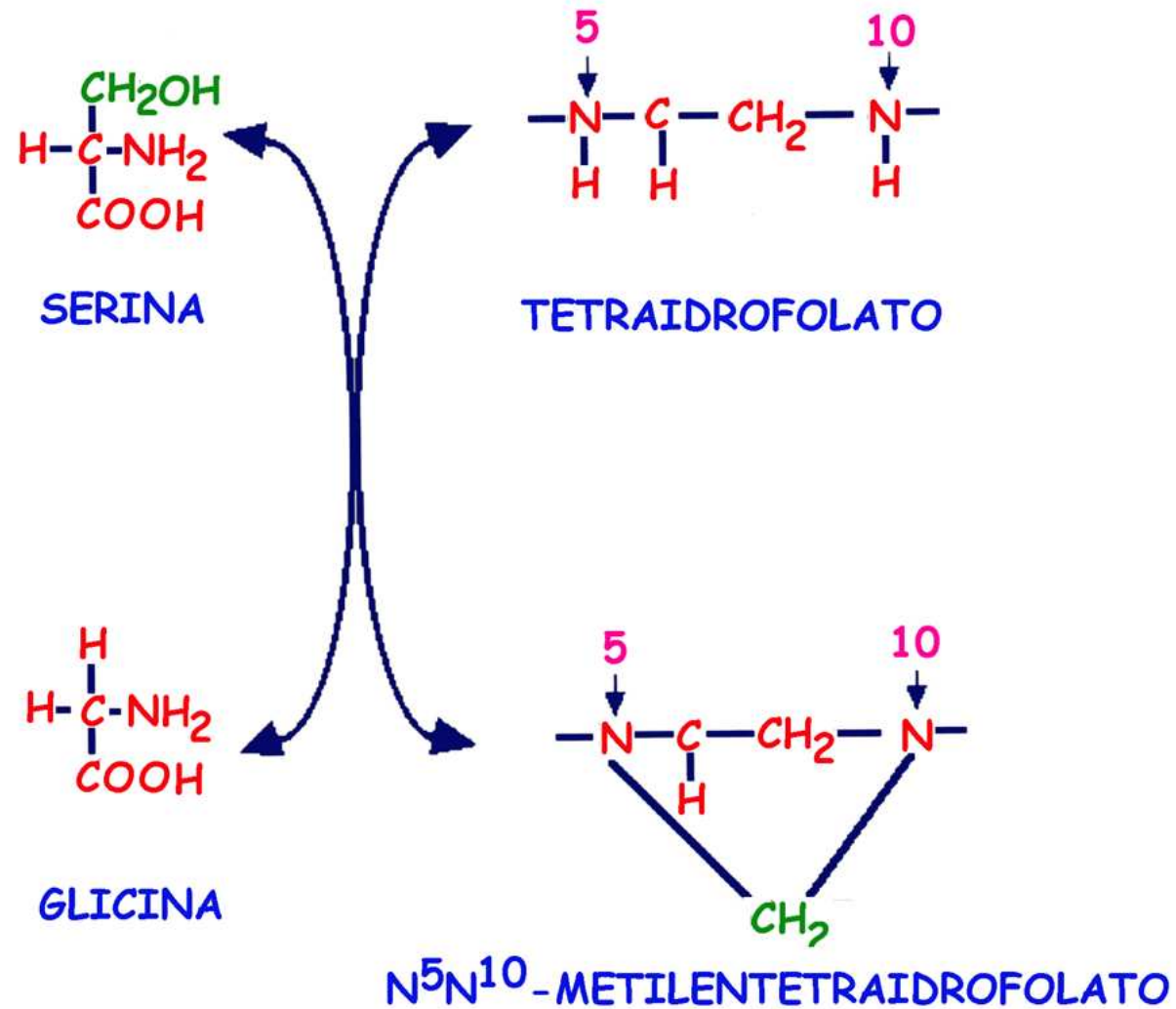
-CHO FORMILE

-CH=NH FORMIMINO

FONTI PRIMARIE DELLE UNITA' MONOCARBONIOSE

- SERINA
- GLICINA
- ISTIDINA
- FORMIATO

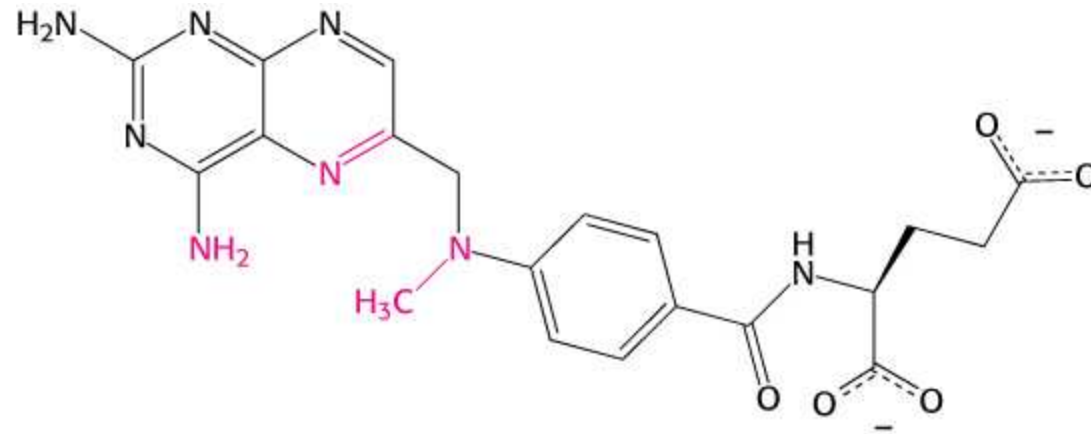
SERINA IDROSSIMETILTRANSFERASI



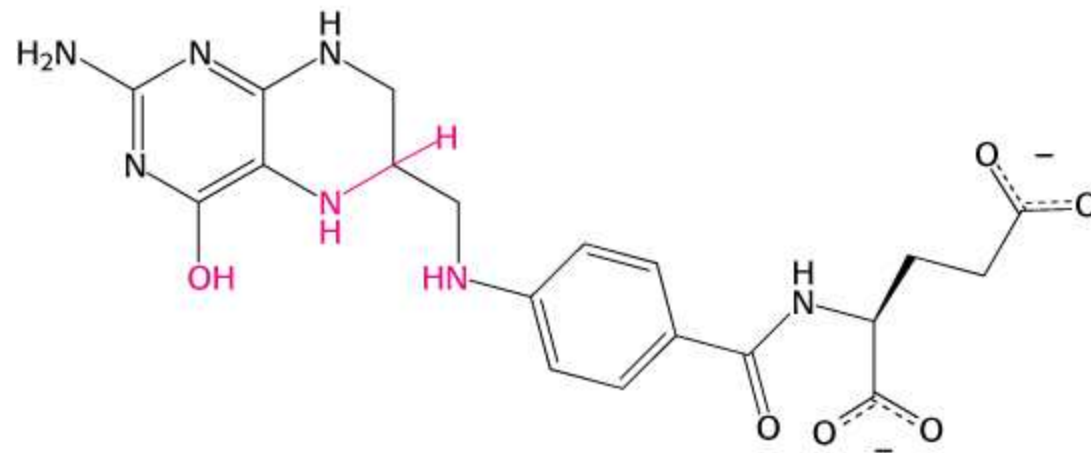
REAZIONI IN CUI VIENE IMPIEGATO L'ACIDO TETRAIDROFOLICO

1. Sintesi delle purine
2. Sintesi del timidilato
3. Metilazione dell'omocisteina a metionina
(+ Vit B12)
4. Sintesi del formil-Met-tRNA

GLI ANALOGHI DEL
DIIDROFOLATO, COME IL
METOTREXATO, SONO DEI
POTENTI INIBITORI COMPETITIVI
DELLA DIIDROFOLATO
REDUTTASI. TALI MOLECOLE
VENGONO UTILIZZATE NEL
TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO
DEI TUMORI.



Metotrexato



Tetraidrofolato

Deficienza di folato

- Segni e sintomi simili alla deficienza di Vitamina B12
- Donne gravide
- Alcolismo
 - Interferisce con il circolo enteroepatico di bile/folato

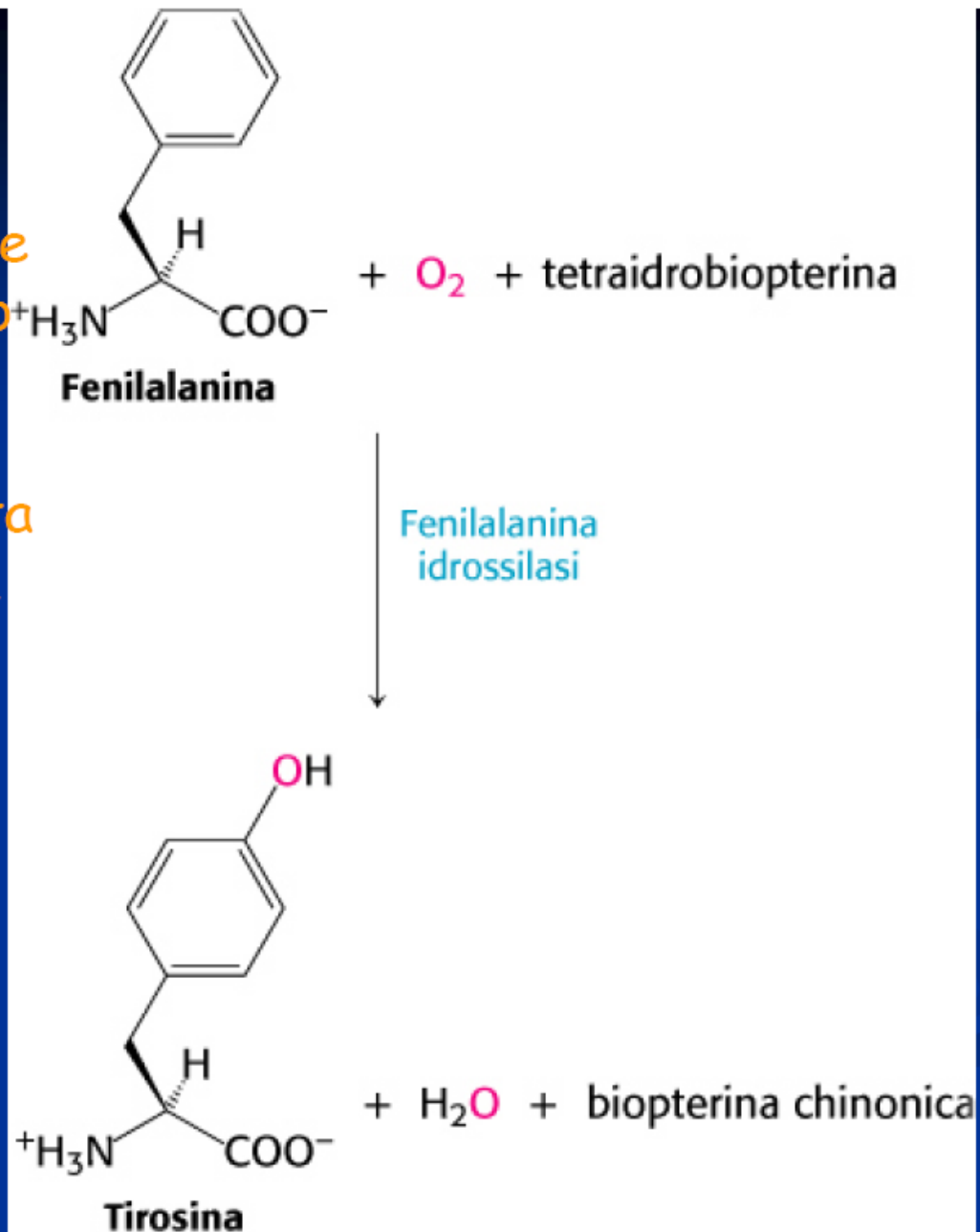
Difetti del tubo neurale (NTD)

- Il tubo neurale si sviluppa tra la seconda e la quarta settimana di gestazione.
- Negli Stati Uniti circa 4000 gravidanze per anno sono affette da NTD. Di queste, circa 2500 bambini nascono con NTD.

Fenilchetonuria

Accumulo di fenilalanina nel sangue provoca grave ritardo mentale.

Può essere trattata con un'opportuna dieta povera di fenilalanina

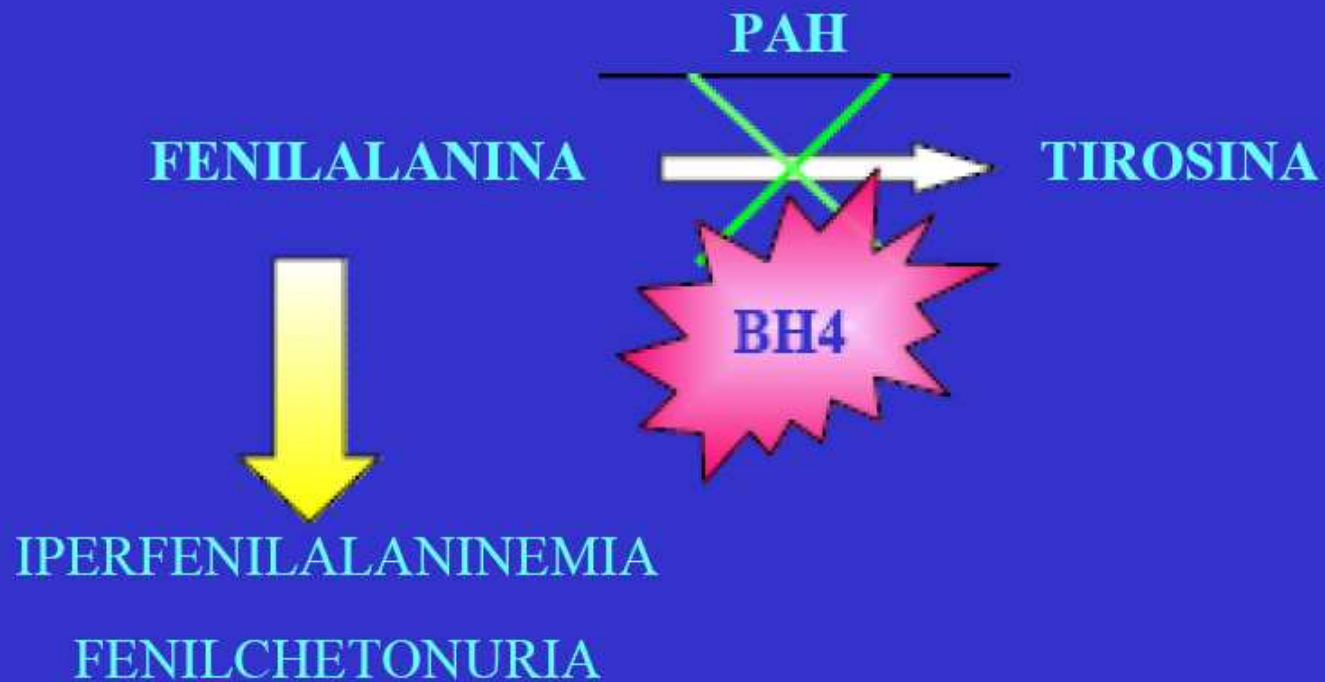


Malattia delle urine a sciroppo d'acero

- Autosomica Recessiva
- Deficit del complesso della decarbossilasi
- Accumulo di aa. a catena ramificata (leucina, isoleucina e valina e dei loro α -ketoacidi) **in sangue** e urina e dei loro corrispondenti chetoacidi
- Odore di sciroppo d'acero o zucchero caramellato
- Ritardo fisico e mentale

FUNZIONI DELLA TETRAIDROBIOPTERINA (BH4)

- 1)COFATTORE DELL'ENZIMA FENILALANINA – IDROSSILASI (PAH)



FUNZIONI DELLA TETRAIDROBIOPTERINA (BH4)

- 2)COFATTORE DELL'ENZIMA TIROSINA-IDROSSILASI E TRIPTOFANO-IDROSSILASI



NEUROTRASMETTITORI

- 3)COFATTORE OSSIDO NITRICO- SINTETASI



VASODILATAZIONE

L-Fenilalanina

*Fenilalanina
idrossilasi*

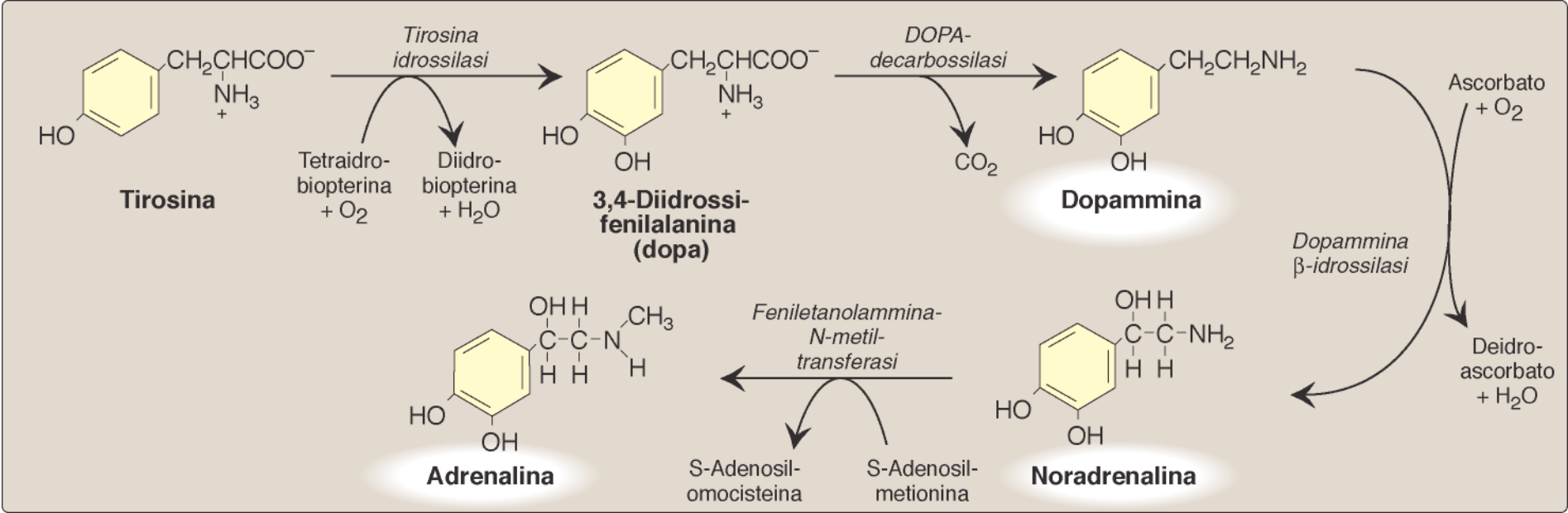
Tetraidro-
biopterina + O₂

Diidro-
biopterina + H₂O

L-Tirosina

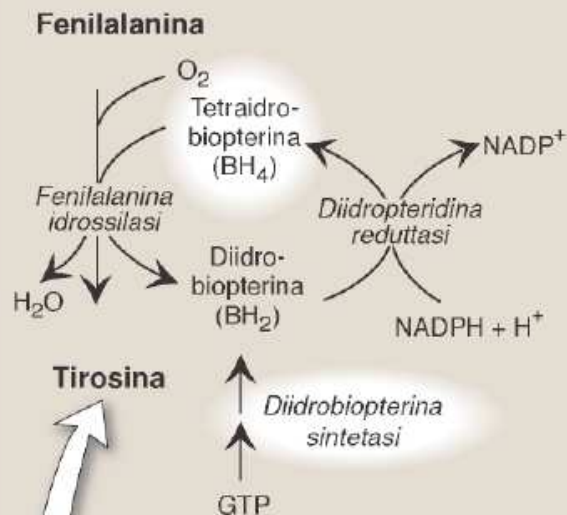
FUMARATO

ACETOACETATO

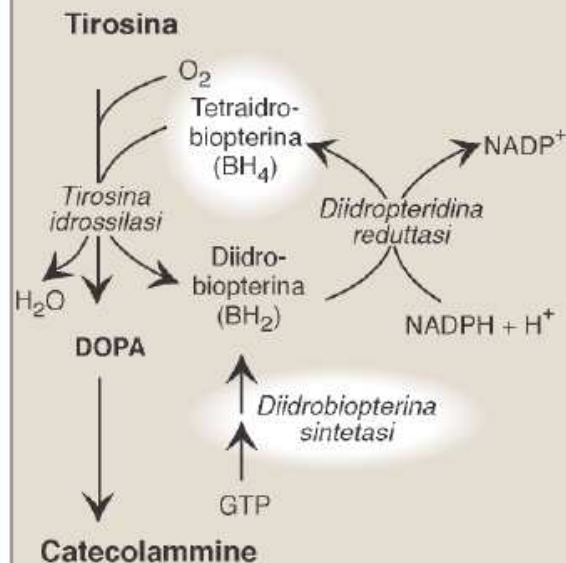


Carenze nel metabolismo della tetraidrobiopterina

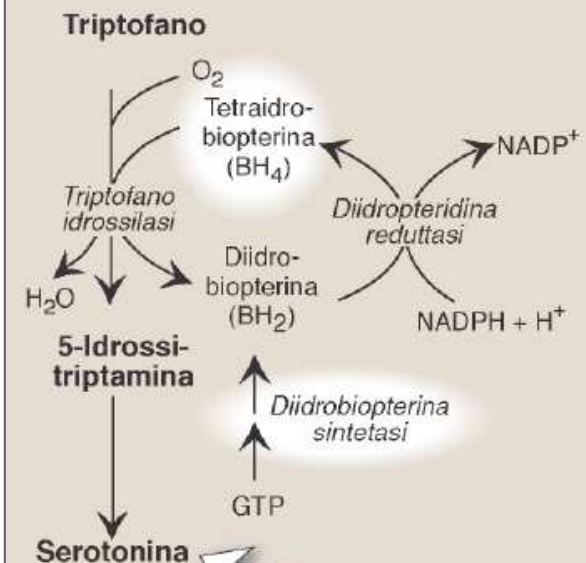
Sintesi della tirosina



Sintesi delle catecolammine



Sintesi della serotonina

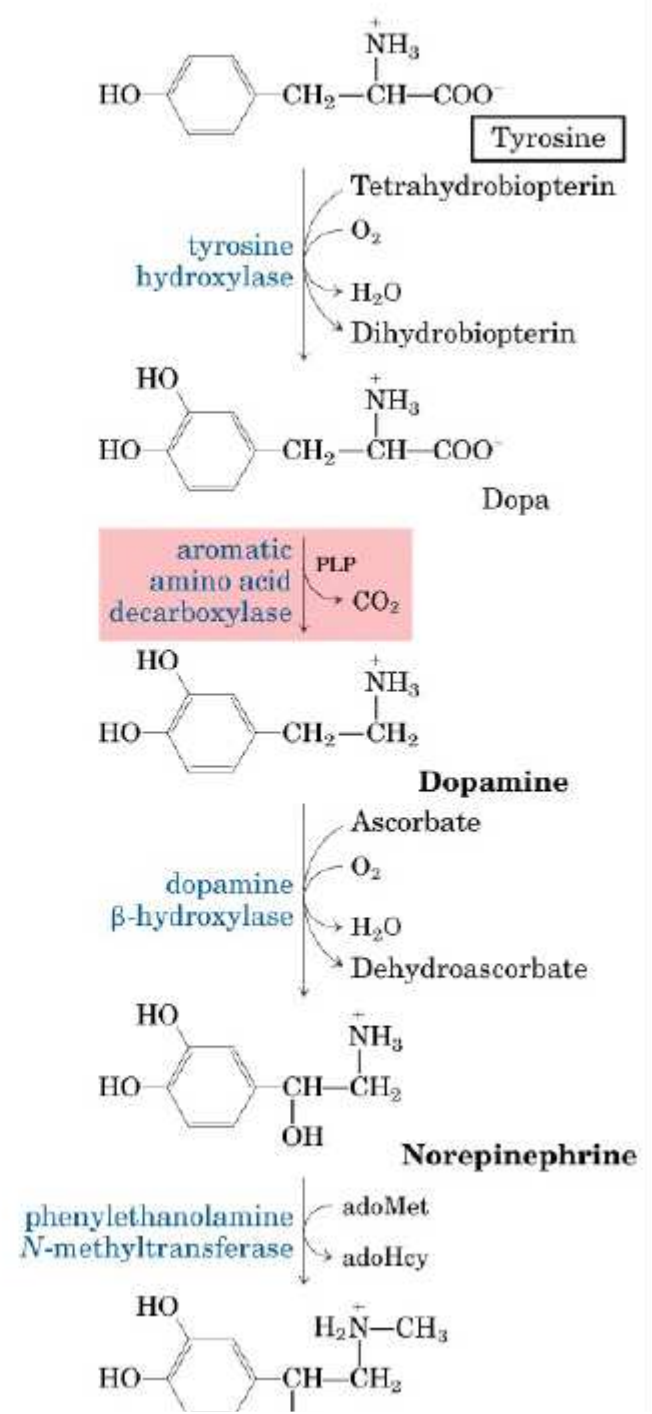


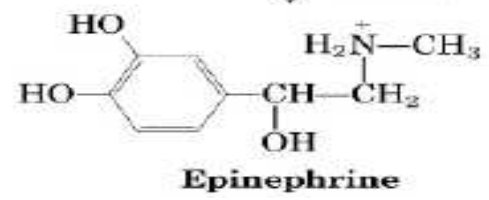
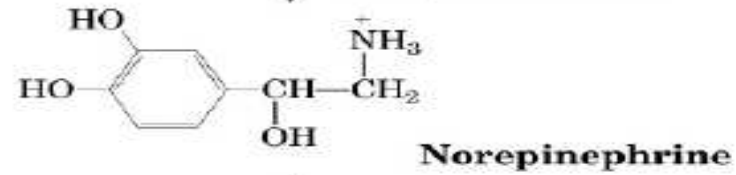
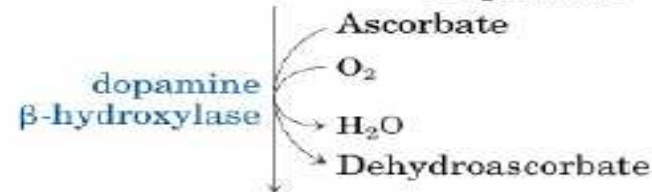
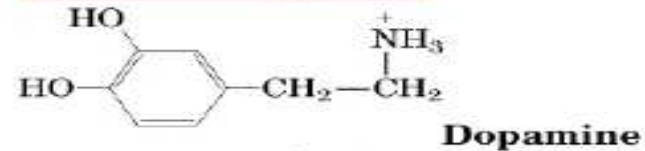
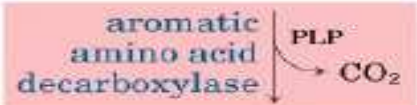
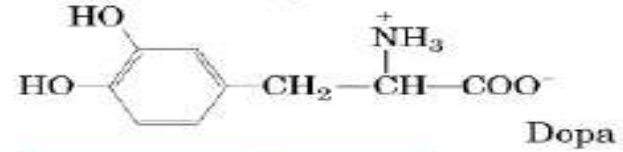
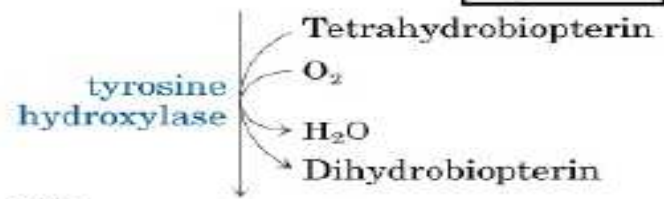
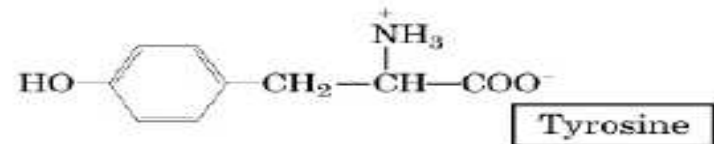
Una carenza della *diidropteridina riduttasi* o della *diidrobiopterina sintetasi* porta a una iperfenilalaninemia e a una riduzione della sintesi delle catecolammine e della serina.

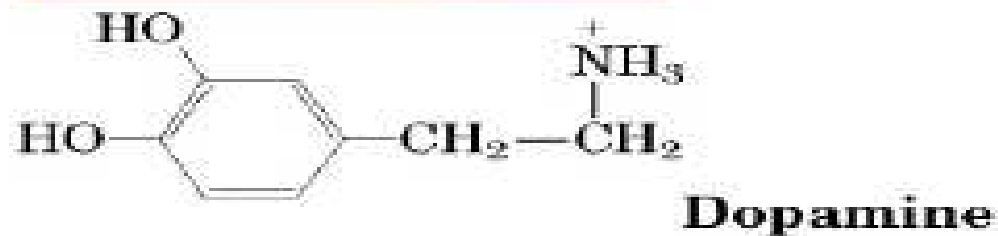
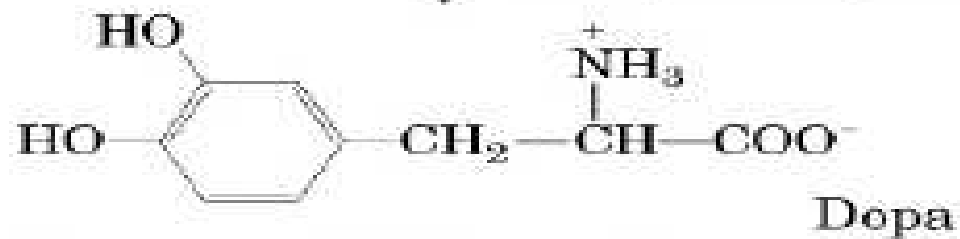
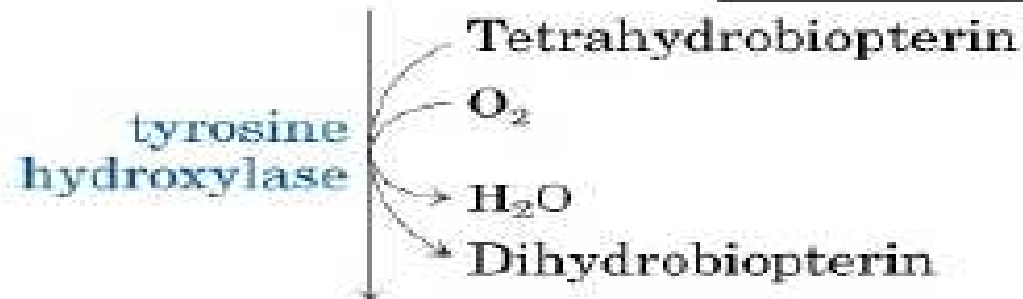
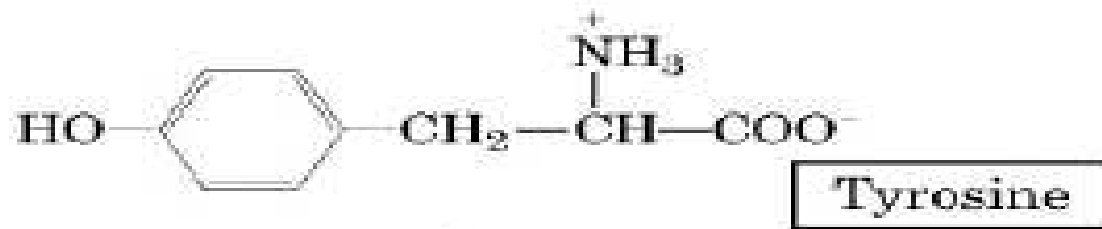
Morbo di Parkinson-

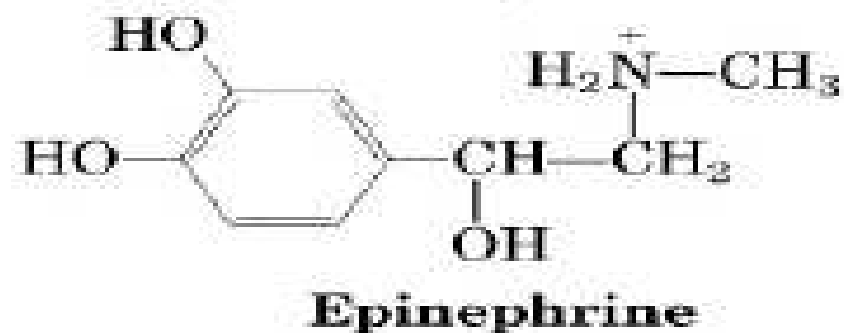
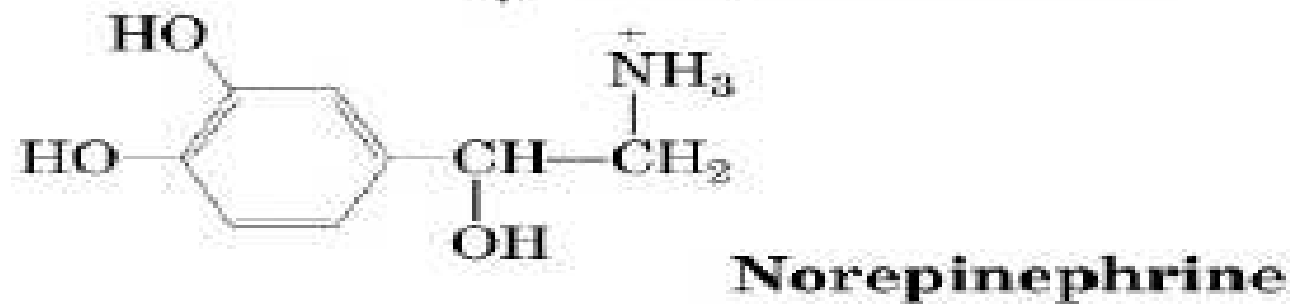
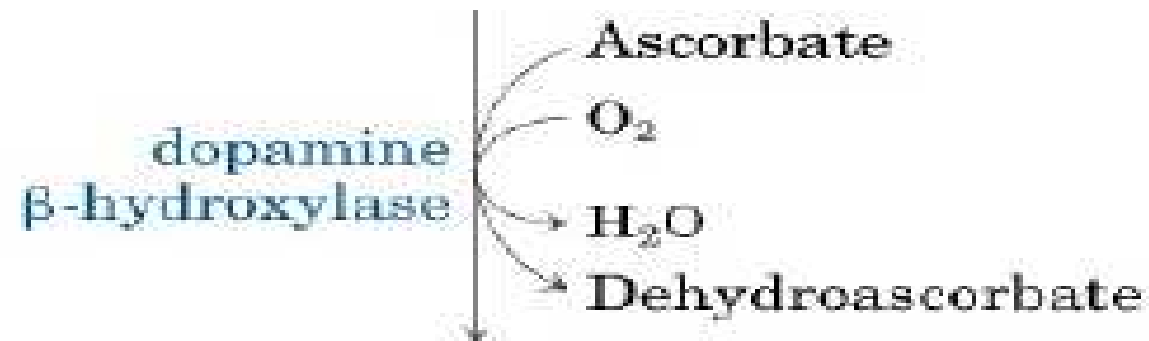
Malattia neurologica associata anche alla diminuita produzione di dopamina.

Un tentativo di cura è la somministrazione proprio di dopamina

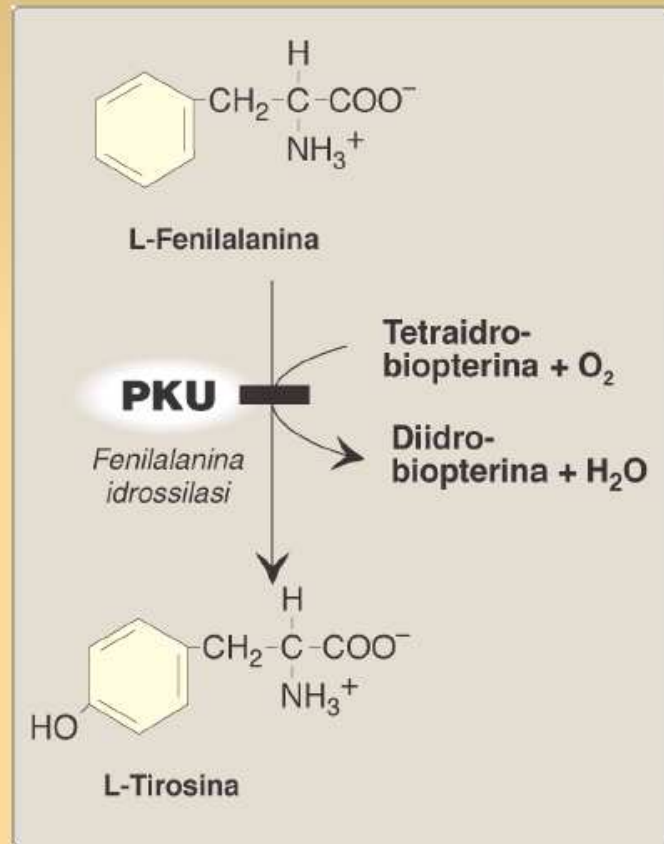






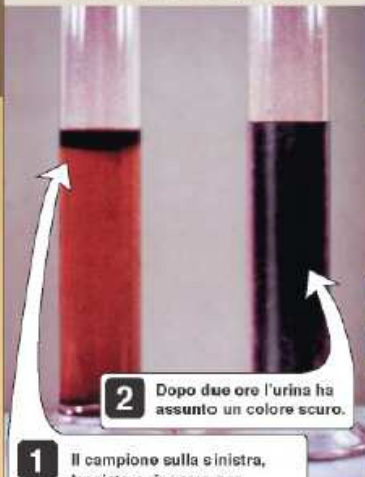


PKU- FENILCHETONURIA



Alcaptonuria

A L'urina di un paziente affetto dall'alcaptonuria



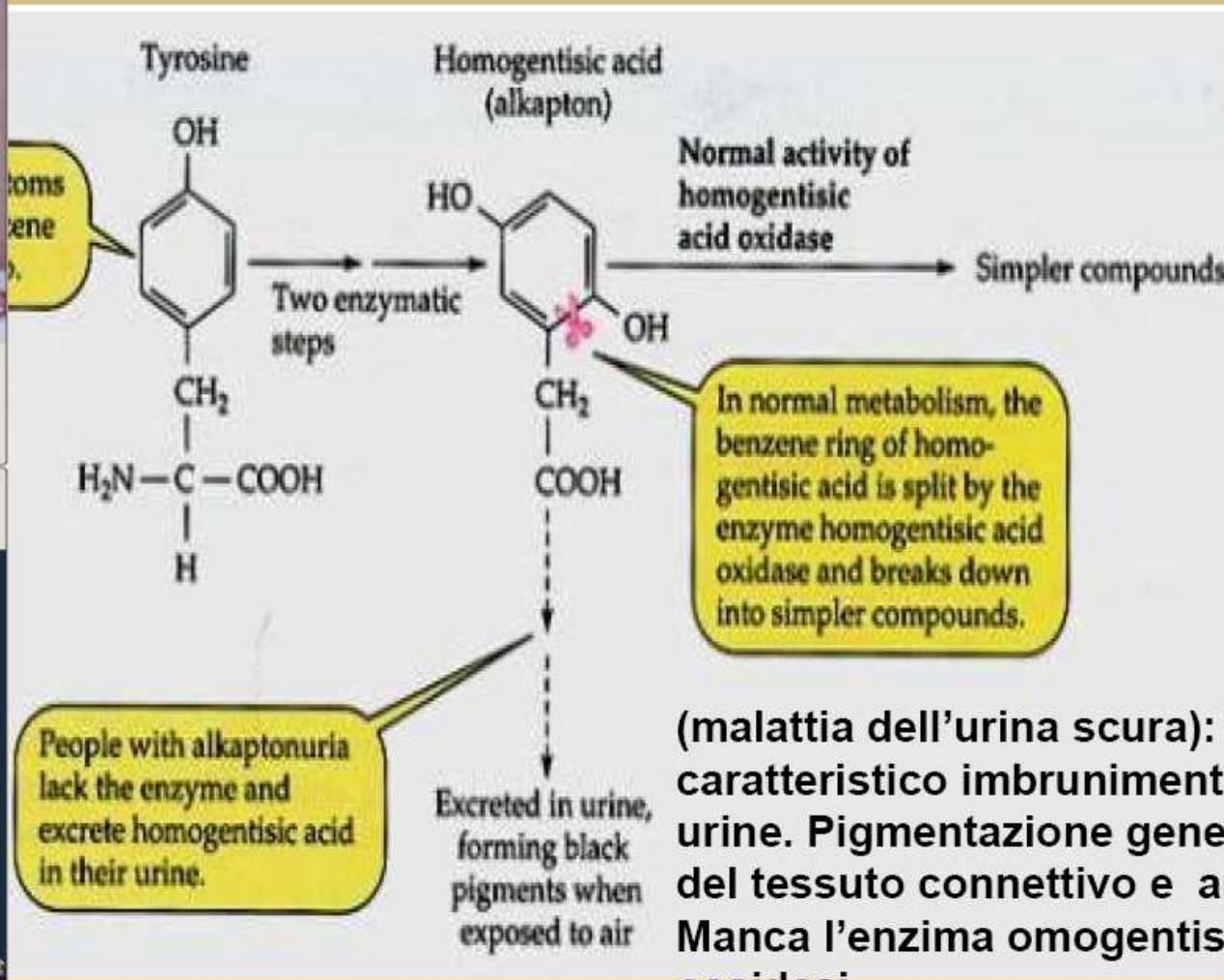
1 Il campione sulla sinistra, lasciato a riposare per quindici minuti, si inscurisce alla superficie, a causa dell'ossidazione dell'omogentisato.

2 Dopo due ore l'urina ha assunto un colore scuro.

B Le vertebre di un paziente affetto dall'alcaptonuria



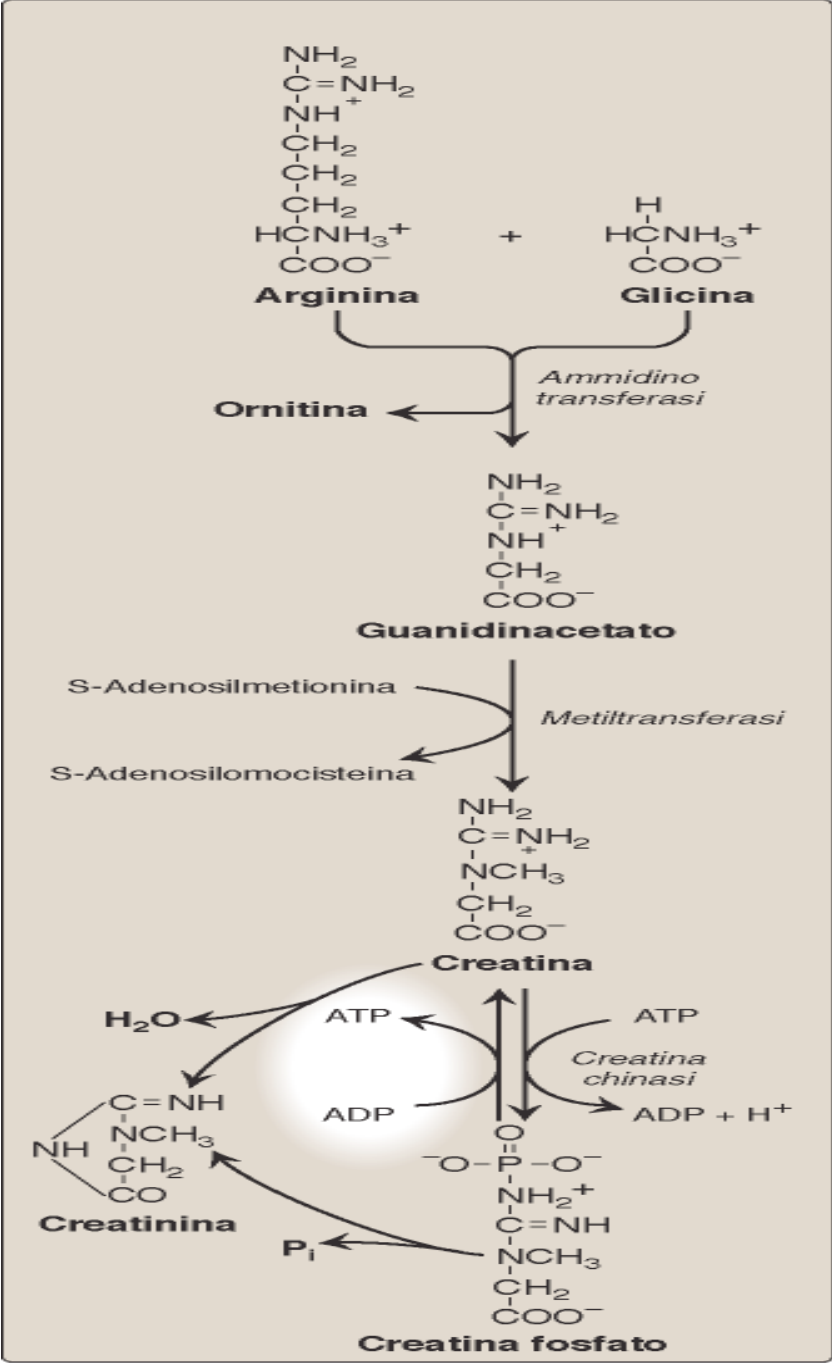
Un pigmento denso e nero si è depositato sui dischi intervertebrali.

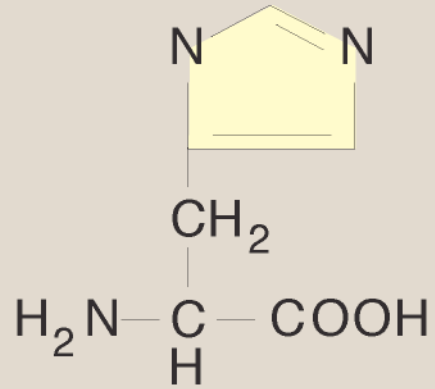


(malattia dell'urina scura): caratteristico imbrunimento delle urine. Pigmentazione generalizzata del tessuto connettivo e artrite. Manca l'enzima omogentisico ossidasi.

Altre malattie del metabolismo di Phe e Tyr

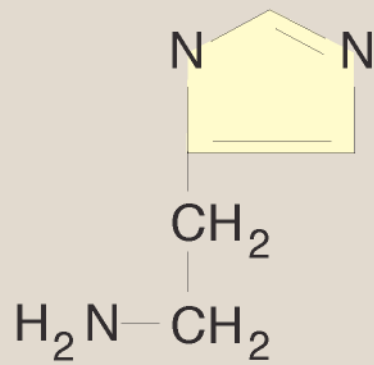
- **Albinismo:** sindromi cliniche caratterizzate da ipomelanosi per difetto congenito dei melanociti della pelle e degli occhi. Esistono 10 forme di albinismo oculocutaneo. Sono molto sensibili alla luce. Gli albinosi tirosina-idrossilasi negativi mancano di tutti i pigmenti visivi, i loro bulbi piliferi non convertono tirosina in pigmento. Gli albinosi tirosina-idrossilasi positivi posseggono una certa quantità di pigmento e i loro capelli vanno dal biondo pallido al marrone chiaro alla luce.
- **Cretinismo da gozzo (ipotiroidismo):** Malattia autosomica recessiva; Mancata conversione di tirosina a tiroxina; Cura: trattamento con ormone tiroideo
- **Tirosinemia di tipo I:** elevati livelli plasmatici di tirosina. I bambini presentano diarrea, vomito, emanano odore di cavolo e non si sviluppano normalmente. Senza opportuna terapia la morte sopraggiunge in 6-8 mesi.
- **Tirosinemia di tipo II:** elevati livelli di tirosina; lesioni agli occhi e alla cute, modesto ritardo mentale.





Istidina

Decarbossilasi



Istamina

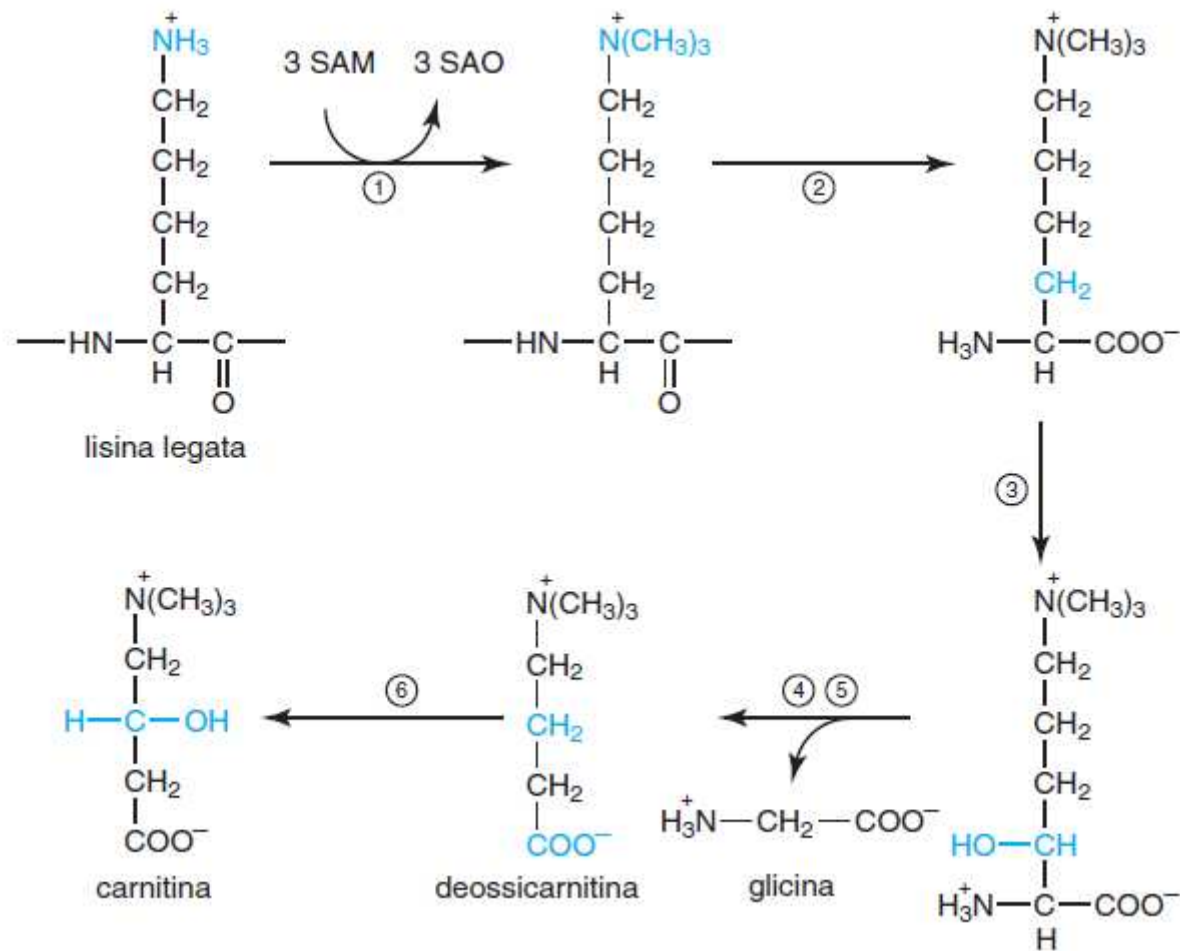


Figura 14.17 Biosintesi della carnitina a partire dalla lisina proteica

(1) = Metilasi III; (2) = proteasi microsomiale; (3) = β -idrossilasi; (4) = aldolasi; (5) = ossidasi; (6) = β -idrossilasi; SAM = solfoadenosilmetionina; SAO = solfoadenosilomocisteina.

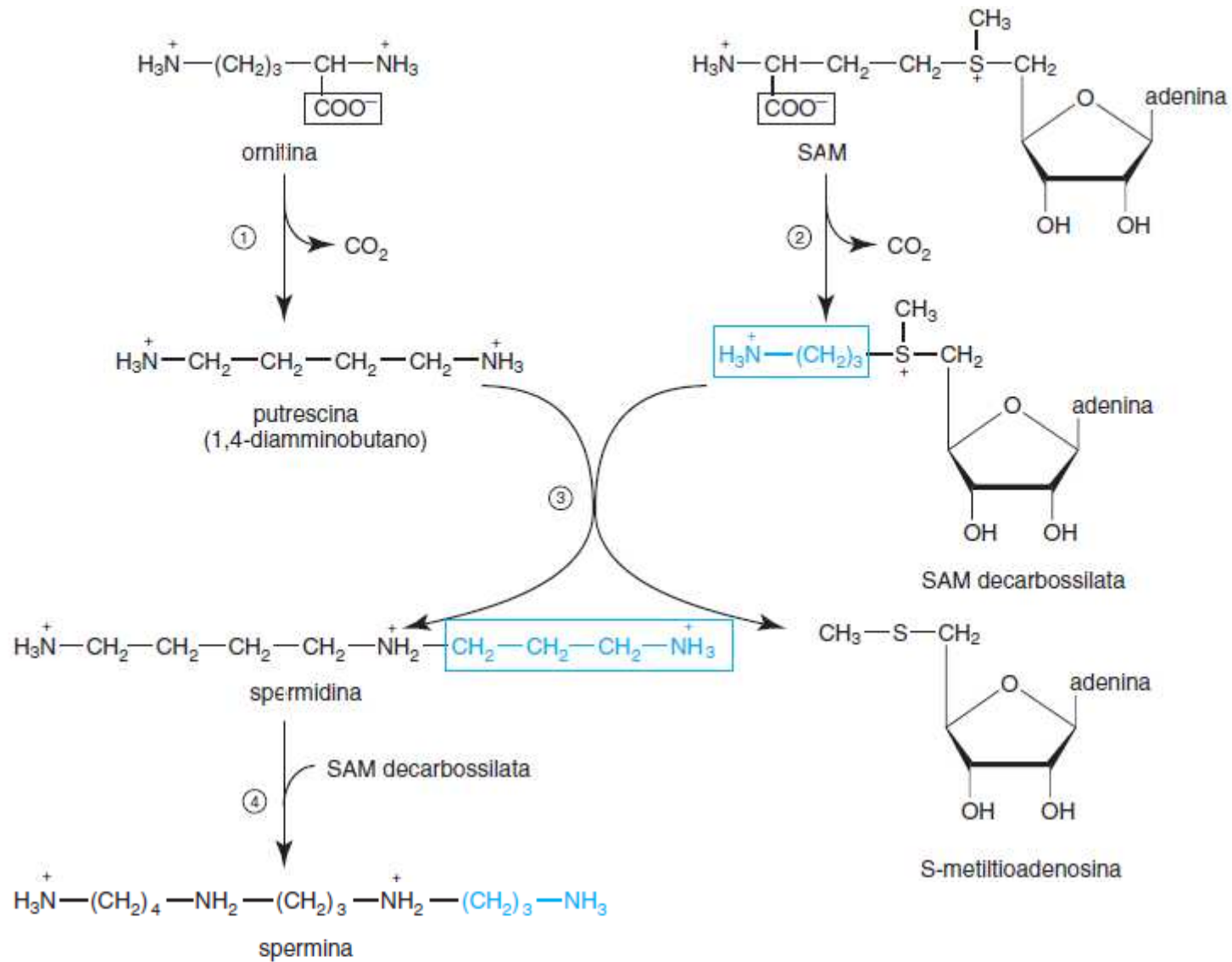


Figura 14.19 Biosintesi delle poliammine

(1) = Omitina decarbossilasi (piridossal fosfato dipendente); (2) = SAM decarbossilasi; (3) = spermidina sintetasi; (4) = spermina sintetasi.

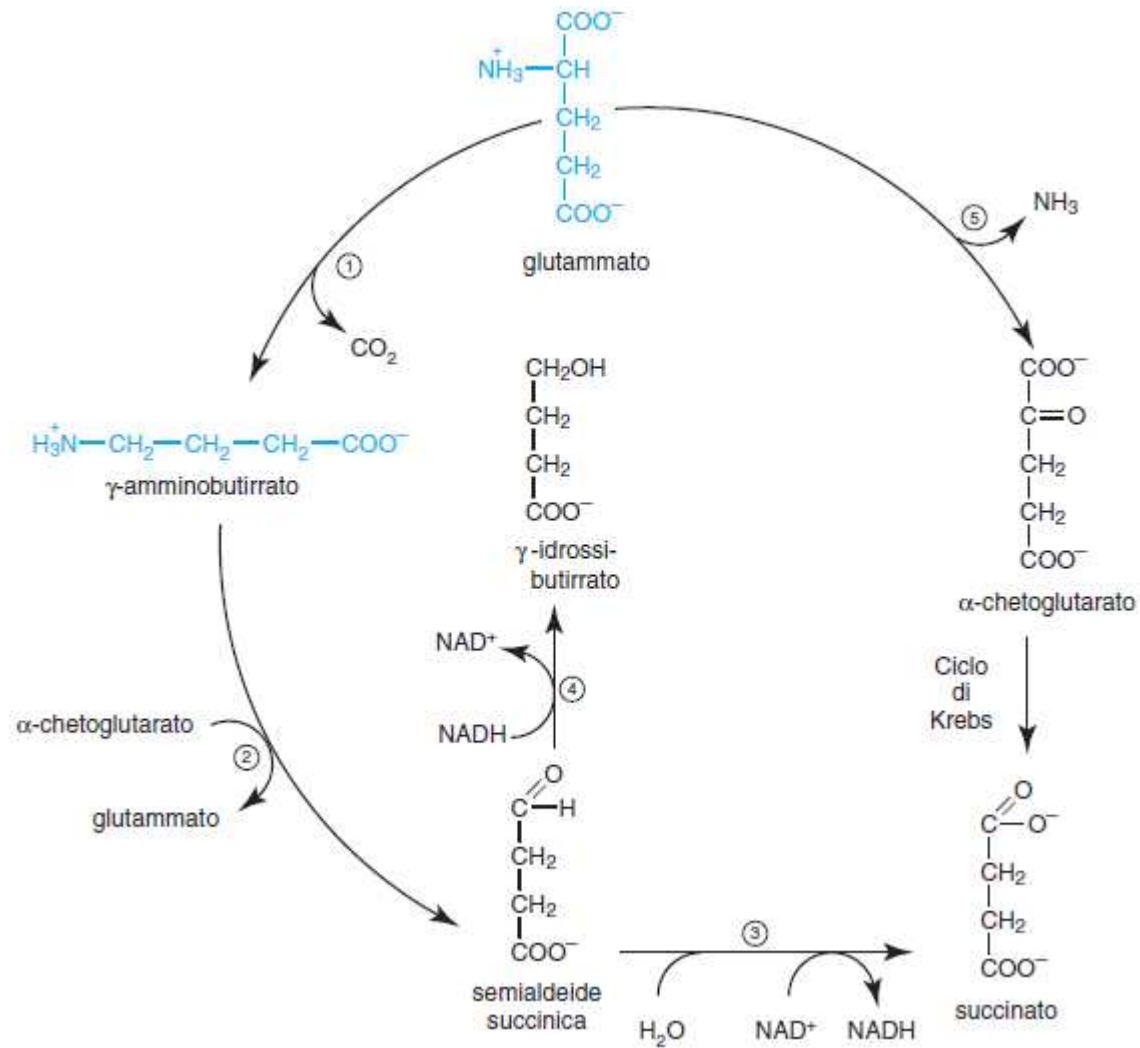


Figura 14.21 Utilizzazione del glutammato nel tessuto cerebrale

(1) = Glutammato decarbossilasi; (2) = transaminasi; (3) = semialdeide succinica deidrogenasi; (4) = lattico deidrogenasi; (5) = glutammato deidrogenasi.

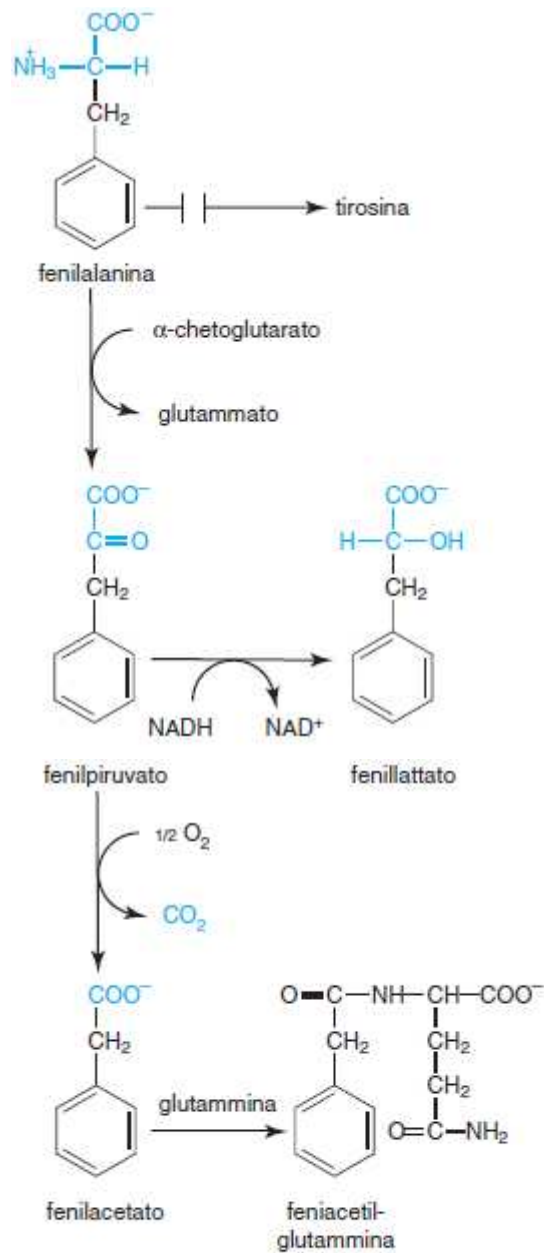


Figura 14.27 Catabolismo anormale della fenilalanina in difetto di fenilalanina idrossilasi (fenilchetonuria)

Tutti questi cataboliti (fenilpiruvato, fenillattato, fenilacetato e fenilacetilglutammina) si ritrovano nelle urine.

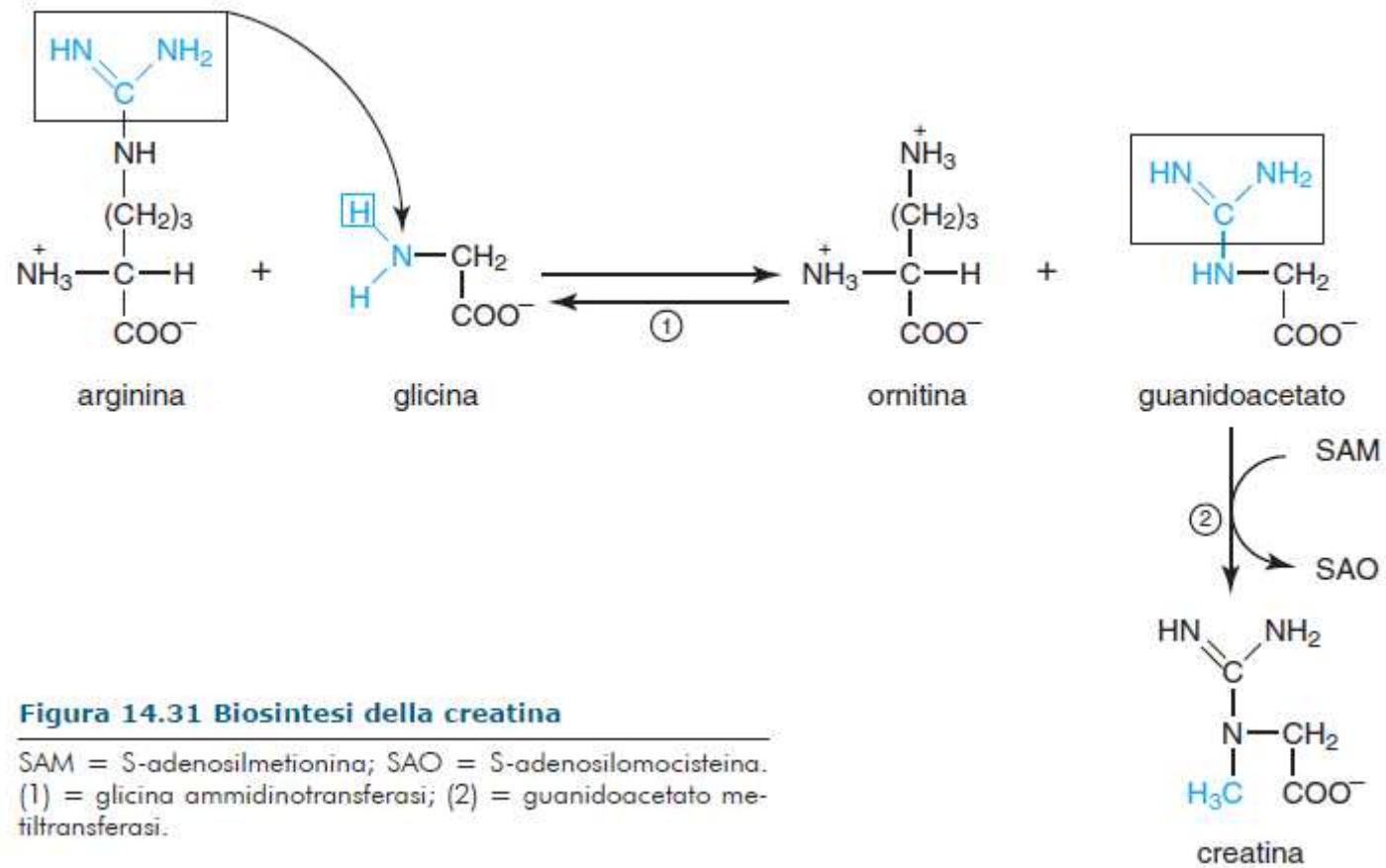


Figura 14.31 Biosintesi della creatina

SAM = S-adenosilmetionina; SAO = S-adenosilomocisteina.
 (1) = glicina amidinotransferasi; (2) = guanidoacetato metiltransferasi.

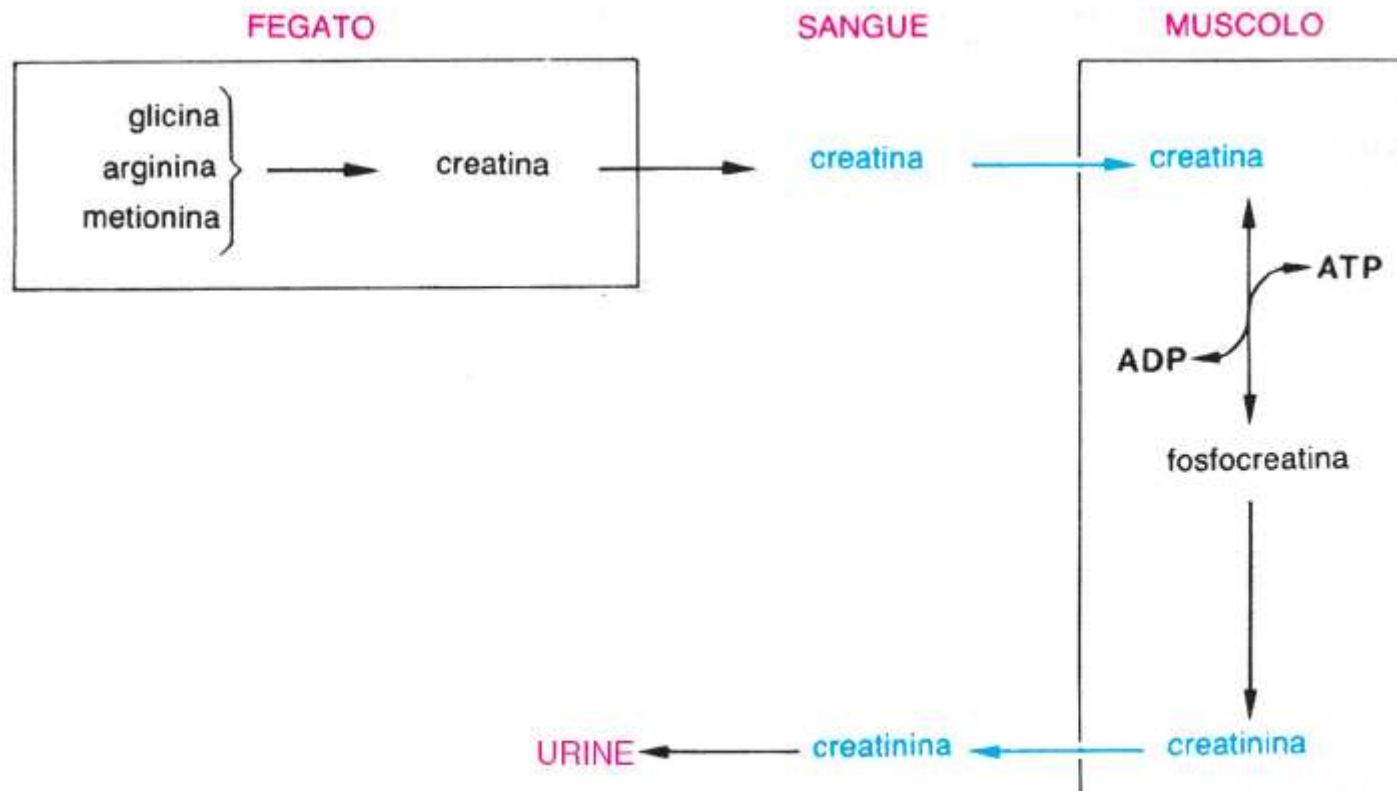


Figura 14.32 Sintesi della creatina nel fegato e sua utilizzazione energetica e metabolica nel muscolo ed in altri tessuti extraepatici

