

Metabolismo di proteine e aminoacidi nel muscolo

L'equilibrio tra proteolisi e sintesi determina la crescita, l'ipertrofia e l'atrofia del muscolo

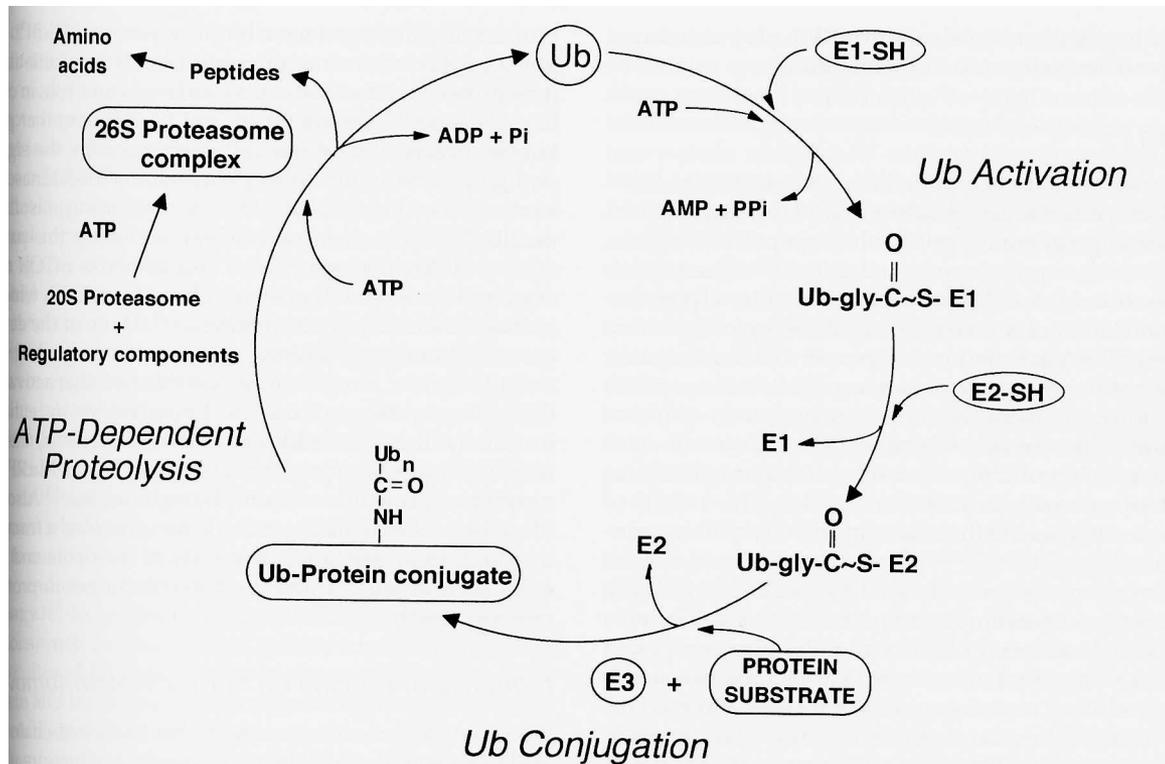
L'equilibrio è anche importante per l'omeostasi generale del corpo date le dimensioni del tessuto muscolare (reservoir)

Es. nelle prime fasi del digiuno gli aminoacidi (aac) del muscolo sono utilizzati per fare gluconeogenesi epatica e per produrre energia a bassi livelli di glucosio

Vie di degradazione delle proteine nel muscolo

Sistema ubiquitina-proteasoma è la via principale di degradazione delle proteine citosoliche nel muscolo

Proteasoma: macrocomplesso multiproteico che degrada proteine a cui è stata attaccata (da ligasi) residui singoli o a catena del peptide ubiquitina.



Vie di degradazione delle proteine nel muscolo

Lisosomi: funzione principale nel muscolo normale è degradazione di proteine di membrana o endocitate; funzione cambia in patologie

Caspasi: esecutori di apoptosi (morte cellulare programmata)

Peptidasi calcio-dipendenti (necrosi)

Table 23-2. PATHWAYS FOR PROTEIN BREAKDOWN IN SKELETAL MUSCLE

Pathway	Summary of Features	Notes
Lysosomes	<p>Lysosomal proteases are optimally active at acid pH. Lysosomal proteolysis (autophagy) is stimulated by low insulin states and lack of amino acids. These proteases can degrade soluble but not myofibrillar muscle proteins. Lysosomal proteolysis increases in muscle during starvation and in muscle wasting due to cancer cachexia, chronic sepsis, and disuse atrophy. Overall, however, lysosomal proteases contribute only a minor proportion of the total increase in proteolysis in these conditions.</p>	<p>Some cathepsins are still active at neutral pH. Muscular lysosomal proteolysis may include a contribution from infiltrating macrophages in some conditions.</p>
Ca ²⁺ -dependent	<p>Calpains have varying affinities for Ca²⁺ and are inhibited by calpastatin, a naturally occurring inhibitor. Several muscle protein substrates are known in vitro, but true in vivo substrates are unknown. Calpains are activated by increases in Ca²⁺ induced by Ca²⁺ ionophores. Ca²⁺-dependent proteolysis is also increased in ischemic conditions and makes a small contribution to increased proteolysis in animal models of sepsis and diabetes. Calpains are also implicated in enhanced proteolysis in Duchenne muscular dystrophy and in development- and exercise- or disuse-induced adaptive change in muscle fibers.</p>	<p>The muscle-specific calpain 3 may have a different role, as loss of function leads to one type of limb-girdle muscular dystrophy, and mRNA levels for this protease are reduced rather than increased in many types of muscle wasting.</p>
Ub-proteasome	<p>Ub-proteasome proteolysis is ATP-dependent and has a central role in the regulated degradation of muscle proteins, including myofibrillar proteins, under catabolic conditions. Activation of this pathway is responsible for the majority of the increase in muscle proteolysis in starvation, diabetes, acidosis, sepsis, thyroid hormone treatment, and denervation or disuse atrophy. Proteins destined for breakdown are bound and ubiquitinated by a series ubiquitination enzymes: E1, E2, and E3.</p>	<p>Two newly discovered muscle-specific E3s—atrogin-1 and MuRF-1—are required for certain forms of muscle wasting and are highly regulated in all wasting conditions studied.</p>
Caspases	<p>Their principal role is in apoptosis, but the role of apoptosis in muscle wasting is unclear. Apoptosis in skeletal muscle is a feature of certain forms of muscular dystrophy and some systemic illnesses; it is also seen after denervation.</p>	<p>Certain muscle cells (e.g., satellite cells) may be more likely to proceed to apoptosis than others.</p>

Metodi di studio

Marcatura con aac radioattivi con cannulazione di arteria e vena e perfusione controllata

Misurazione di secrezione urinaria di N-metil-istidina che è istidina metilata post-traduzionalmente, presente quasi esclusivamente in actina, non degradabile né incorporabile in nuove proteine

Su muscoli isolati: rilascio di tirosina che non è sintetizzata né catabolizzata in muscolo

Metabolismo degli aminoacidi nel muscolo

Contrariamente a quanto si crede, il metabolismo degli aac non avviene solo nel fegato

Nel muscolo si ha sintesi di alanina e glutamina

Il muscolo è importante catabolizzatore di aac ramificati (leucina, isoleucina, valina) e di aac non-essenziali (alanina, glutamina, aspartato)

Aminoacidi che non sono catabolizzati nel muscolo: lisina, serina, treonina, triptofano

Metabolismo degli aminoacidi nel muscolo

Table 23-1. AMINO ACIDS CLASSIFIED ACCORDING TO THE PATTERN OF METABOLISM OF THEIR CARBON SKELETONS IN SKELETAL MUSCLE

Amino Acids	Metabolism in Muscle
Ala, Gln	Synthesized de novo and released.
Gly, Cys, Ser, Thr, Met, Pro, Lys, Arg, His, Phe, Tyr, Trp	Not oxidized; released intact or as α -ketoacids upon net proteolysis.
Leu	Utilized as an energy source
Asp, Asn, Glu, Val, Ile	Mainly converted to Gln, some oxidized, some converted to lactate, the remainder released intact or as α -ketoacids.

Ossidazione degli aminoacidi ramificati (aac-r)

Il muscolo è importante organo di catabolismo di aac-r per i quali l'uptake epatico è scarso

L'ossidazione degli aac-r avviene anche in tessuto adiposo, in cervello e rene

Funzione dell'ossidazione degli aac-r varia con tessuto

Es. in muscolo leucina ossidata rapidamente e produce Co_2 e energia

In tessuto adiposo in condizioni anaerobiche serve alla produzione di acetilCoA utilizzato per sintesi trigliceridi

Meccanismo di degradazione aac-r

Transaminasi converte aac-r in α -ketoacido

α -ketoacido decarbossilato da α -ketoacido-deidrogenasi (enzima esclusivamente mitocondriale)

La decarbossilazione produce 3 mol di acetil-CoA utilizzati dal ciclo di Krebs

Regolazione positiva della decarbossilazione degli aac-r nel tessuto muscolare

- Glucocorticoidi
- digiuno (ATP fosforila e inibisce deidrogenasi; riduzione ATP in digiuno stimola catabolismo aac-r e loro utilizzazione per produrre energia)
- diabete
- traumi muscolari

Contributo degli aac al metabolismo energetico del muscolo

Leucina come fonte di energia

E' la fonte alternativa di energia durante il digiuno

A digiuno la concentrazione di leucina aumenta nel sangue e nel muscolo

Quindi aumenta la sua degradazione nel muscolo e viene inibita la degradazione di molecole gluconeogenetiche (piruvato)

La quantità di ATP prodotta a partire da leucina durante digiuno pareggia la quantità non prodotta per mancanza di glucosio

La leucina

- inibisce ossidazione di glucosio e piruvato del 40%
- stimola il rilascio di lattato
- non altera glicolisi o uptake di glucosio

Altri aac sono poco efficienti produttori di energia

Influenza di leucina e mTOR sul turnover di proteine muscolari

mTOR, in particolare leucina, stimolano la sintesi proteica e riducono il catabolismo (doping? Uso nell'anziano per prevenire atrofia? Attenzione al carico epatico e renale)

La stimolazione della sintesi proteica avviene a livello traduzionale: aumento polisomi

Effetti mediati da via di trasduzione che è presente già nei batteri: Nutrient-sensing pathway

La via coinvolge trasduttori intermedi mTOR e Akt (target di rapamicina, immunosoppressore) che sono utilizzati anche dal segnale insulinico

Ciclo dei nucleotidi purinici e effetti dell'esercizio fisico

L'esercizio provoca:

- ↑ la degradazione delle proteine
- ↑ uptake di aac-r
- ↑ l'ossidazione della leucina
- ↑ la produzione di NH₃

Attivazione del ciclo dei nucleotidi purinici durante esercizio da degradazione di leucina

NH₂ da aac-r viene trasferito a ossalocitrato →
→ aspartato → si combina con inosina-mono-fosfato (IMP) → adenil succinato →
→ degradato a fumarato (ciclo TCA) e AMP

AMP degradato a NH₃ e IMP che promuove glicogenolisi e glucolisi

Il consumo di AMP stimola la formazione di ATP (equilibrio ATP/AMP)

Produzione e rilascio di alanina

L'accumulo di NH_2 da degradazione di aac-r può essere tossico

Nel muscolo manca il sistema enzimatico di trasformazione di NH_3 in urea

I residui NH_2 provenienti dalla degradazione degli aac-r e aspartato sono utilizzati per fare alanina e glutamina

La produzione di alanina e glutamina è accoppiata alla degradazione degli aac-r

Sintesi di alanina: NH_2 proviene da aac-r, il piruvato dal glucosio

La sintesi di alanina non produce glucosio, ma l'ossidazione della leucina e la ridotta degradazione di piruvato consentono di risparmiare glucosio durante il digiuno

La produzione di alanina e glutamina è accoppiata alla degradazione degli

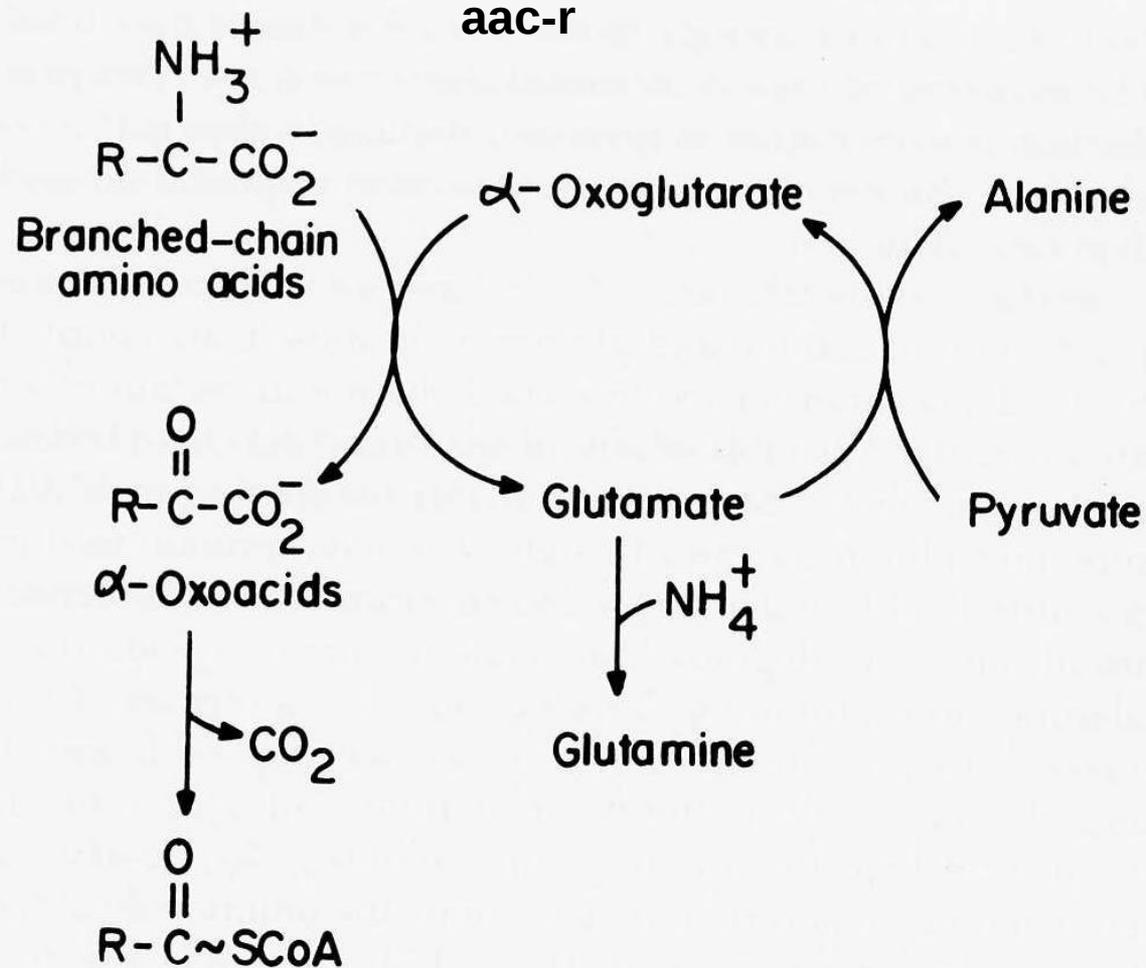


FIGURE 23-3. The linkage between branched-chain amino acid metabolism and the synthesis of alanine and glutamine. In accord with this reaction scheme, the branched chain amino acids stimulate alanine and glutamine production by increasing the transamination of α -ketoglutarate.

La produzione di alanina nel muscolo è importante per la glicemia

Alanina è l'aac più importante nel fegato per la gluconeogenesi
Porta al fegato NH₂ per eliminazione con urea

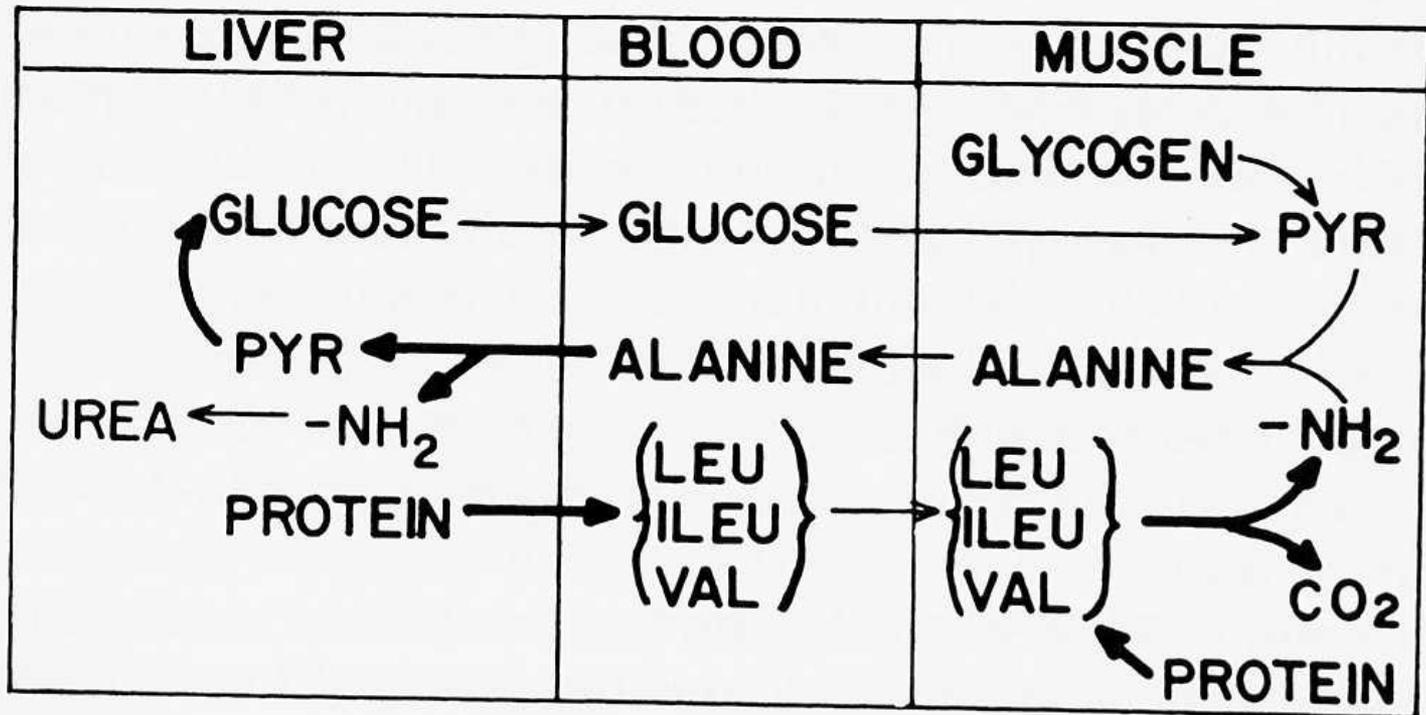


FIGURE 23-2. Relationship between the degradation of branched-chain amino acids and the glucose-alanine cycle. PYR—pyruvate.

Ormoni e metabolismo muscolare

Table 23-3. THE INFLUENCE OF NUTRIENTS AND HORMONES ON PROTEIN TURNOVER IN SKELETAL MUSCLE

	Protein Synthesis	Protein Degradation	Net Effect
Nutrients			
Leucine	Increase	Decrease	Anabolic
Glucose	No change	Decrease	Anabolic
Hormones			
Insulin	Increase	Decrease	Anabolic
IGF-1	Increase	Decrease	Anabolic
Growth hormone	Increase	No change	Anabolic
Triiodothyronine			
Euthyroid	Increase	Increase	Anabolic
Hyperthyroid	Increase	Increase	Catabolic
Glucocorticoids			
Fed, low dose	Decrease	No change	Catabolic
Fed, high dose	Decrease	Increase	Catabolic
Fasted	Decrease	Increase	Catabolic

Ormoni e metabolismo muscolare

Insulina e glucosio

Insulina stimola la traslocazione in membrana dei trasportatori di aac

Aumenta la velocità di sintesi proteica

Inibisce la proteolisi

IGF-1

Il muscolo produce due isoforme: IGF-1 e MGF (mechanogrowth factor)

L'attività è modulata a legame a IGFbps di cui esistono diverse isoforme modulate indipendentemente

IGF-1 e MGF agiscono via PI3kinasi e via di mTOR/Akt

Ormoni e metabolismo muscolare

Ormoni tiroidei

- Aumentano proteolisi ad alte dosi
- Probabilmente per aumento espressione sistema proteasoma-ubiquitina
- Ormoni e metabolismo muscolare

Glucocorticoidi

Effetti dipendenti da assunzione di nutrienti, altri ormoni e dose

In alimentato: inibizione sintesi proteica, no effetti su degradazione

In digiunante: lisi proteica per fare gluconeogenesi

Effetto mediato da modulazione trascrizionale di sistema ubiquitina-proteasoma e inibito da IGF-1

Effetti antagonizzati da insulina

Catecolamine e Testosterone

Riducono proteolisi

Aumentano sintesi proteica

Fattori nutrizionali e metabolismo proteico muscolare

- Digiuno breve (2-3 giorni): riduzione della sintesi proteica e aumento della proteolisi

Effetti mediati da insulina (assenza) e da attivazione di sistema ubiquitina-proteasoma e lisosomale

- Digiuno lungo (> 4 giorni)

La necessità di utilizzare glucosio è ridotta perché il cervello usa corpi chetonici per fare ATP

Proteolisi muscolare ridotta

- Dieta ipoproteica

Si riduce la sintesi ma anche la degradazione delle proteine: equilibrio

Attività e metabolismo proteico muscolare

Work-induced growth

Aumenta la sensibilità all'insulina e ai suoi effetti trofici perché vi è regolazione trascrizionale positiva di diversi componenti della via di segnalazione insulinica, compresi m-TOR e Akt

L'attività muscolare aumenta la sintesi di proteine muscolari e non modifica la proteolisi

Atrofia da denervazione

Legata a aumentata espressione genica dei componenti del sistema ubiquitina-proteasoma

Stretch

I geni di molte proteine muscolari rispondono allo stretch:
stretch-responsive elements?

Citochine e la regolazione del metabolismo proteico nel muscolo

Grave riduzione di massa muscolare in sepsi e cachessia neoplastica

Ruolo di citochine che stimolano proteolisi ubiquitina-dipendente e attivazione lisosomale

IL-2 e TNF- α .