

# **IL METABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI**

**La quantità di energia ricavata dalla degradazione ossidativa degli aminoacidi varia in funzione dell'organismo e del tessuto**

**A differenza dei carboidrati e dei lipidi, gli aminoacidi non vengono conservati nei tessuti**

**Negli animali gli aminoacidi subiscono degradazione in tre diverse situazioni metaboliche:**

- quando non sono necessari per la sintesi proteica**
- quando la dieta è ricca in proteine (il surplus è catabolizzato in quanto non si possono formare riserve di aminoacidi)**
- quando i carboidrati non sono disponibili (durante il digiuno o nel diabete mellito), in tal caso le proteine diventano fonte di energia**

# Degradazione delle proteine ad aminoacidi liberi

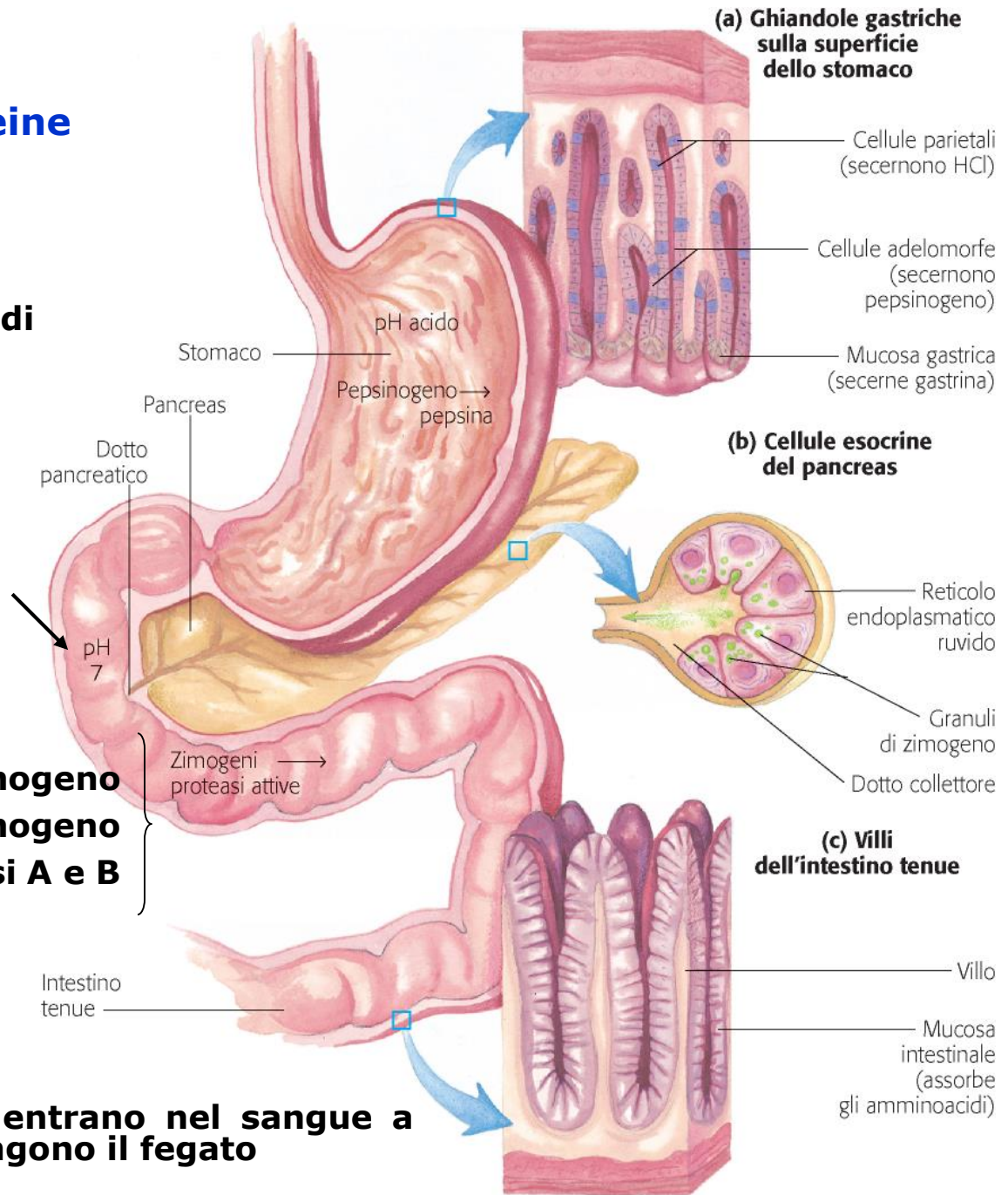
**Gastrina stimola la produzione di**

- HCl
- pepsinogeno

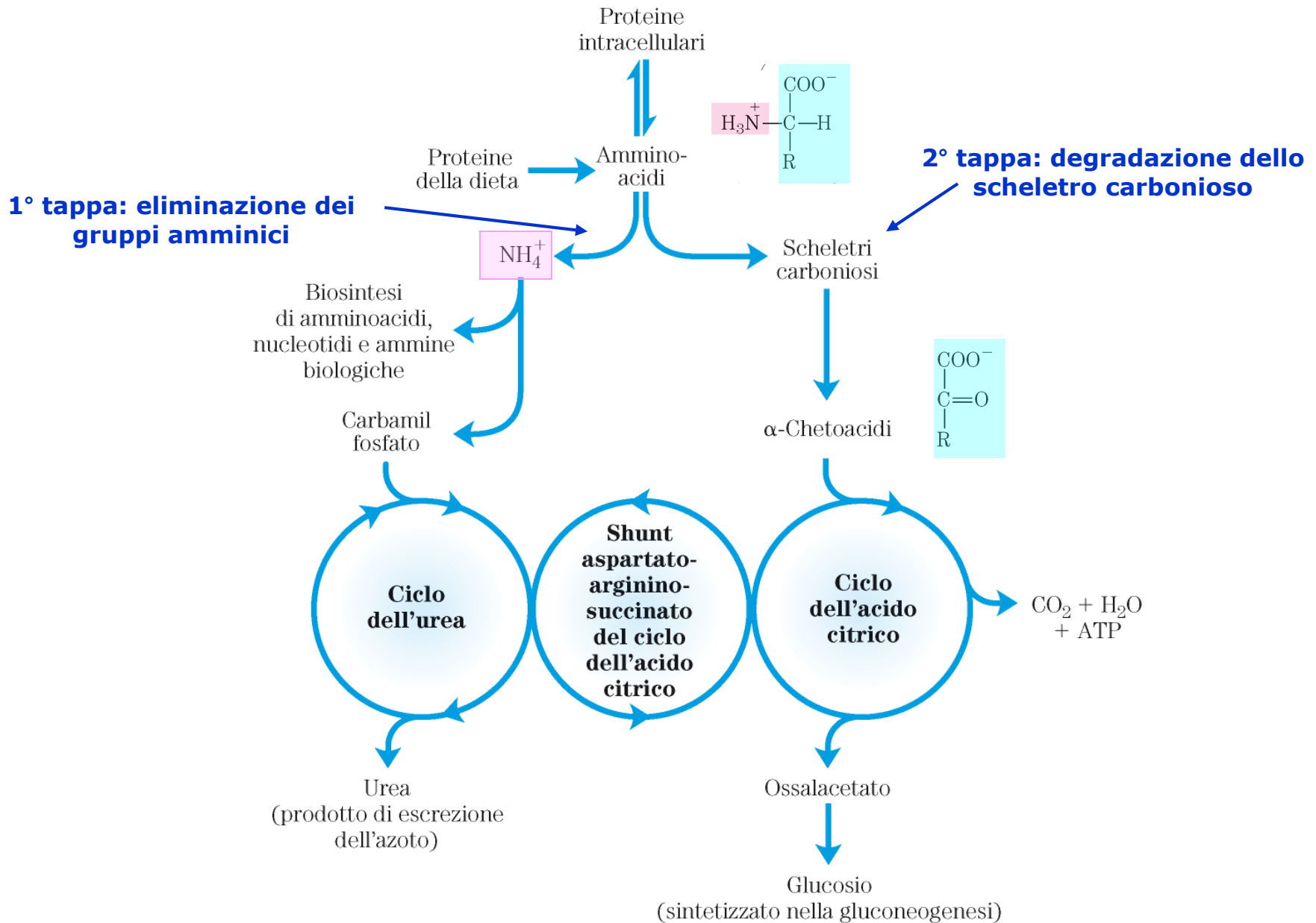
**Per azione del bicarbonato secreto dal pancreas**

**Tripsinogeno  
Chimotripsinogeno  
Procarbossipeptidasi A e B**

**Gli amminoacidi liberi entrano nel sangue a livello dei villi e raggiungono il fegato**

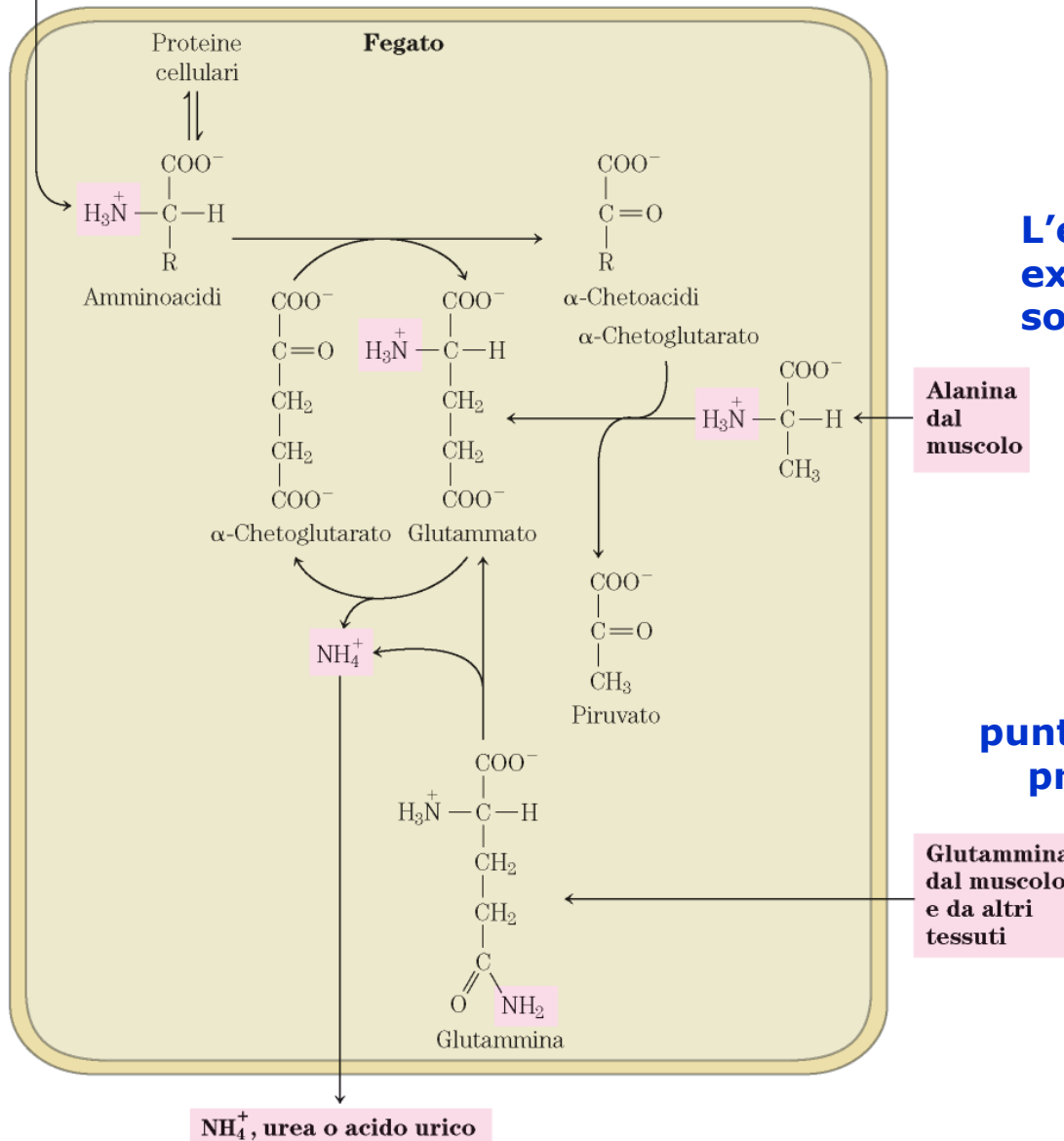


# Degradazione degli amminoacidi nei mammiferi



# Degradazione degli aminoacidi (fegato)

Aminoacidi dalle proteine ingerite



1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

L'eccesso di  $\text{NH}_4^+$  prodotto nei tessuti extraepatici viene trasportato al fegato sotto forma di alanina o glutammina

**GLUTAMMATO**  
**GLUTAMMINA**

punto di raccolta dei gruppi amminici provenienti da altri aminoacidi

# Forme di escrezione dell'azoto

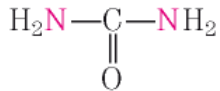


Ammoniaca

(sotto forma di ione ammonio)

Animali ammoniotelici: la maggior parte dei vertebrati acquatici, come i pesci ossei e le larve degli anfibii

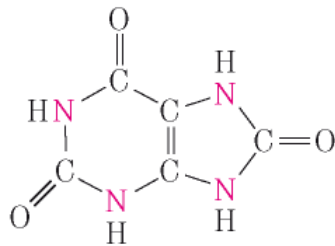
**1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici**



Urea

Animali ureotelici: la maggior parte dei vertebrati terrestri; anche gli squali

**La degradazione degli amminoacidi nel fegato produce l'NH<sub>4</sub><sup>+</sup> che viene usato per le biosintesi di altri composti azotati**

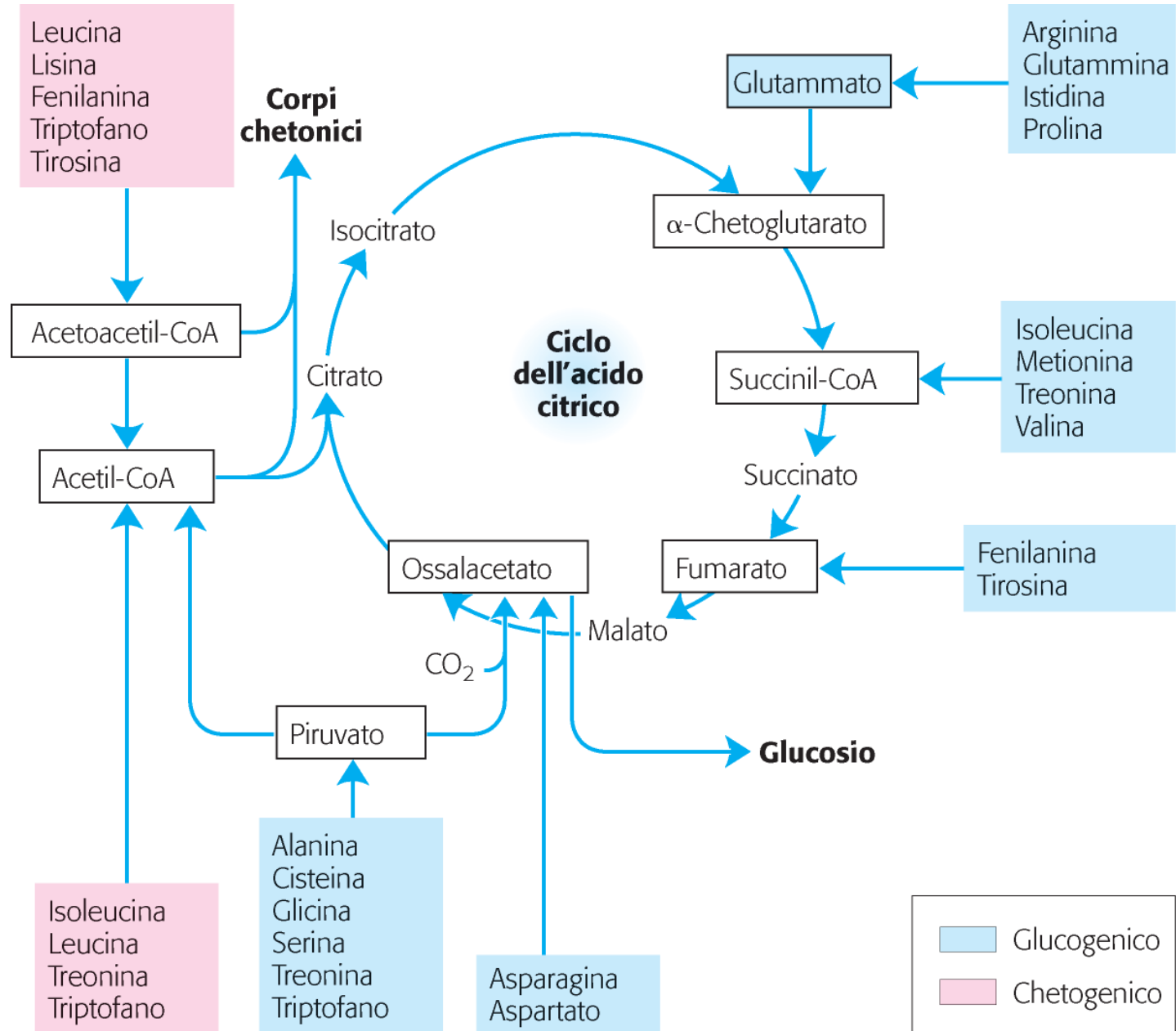


Acido urico

**L'eccesso di NH<sub>4</sub><sup>+</sup> viene invece escreto, in diverse forme a seconda del tipo di organismo**

Animali uricotelici: uccelli e rettili

## 2° tappa: degradazione dello scheletro carbonioso



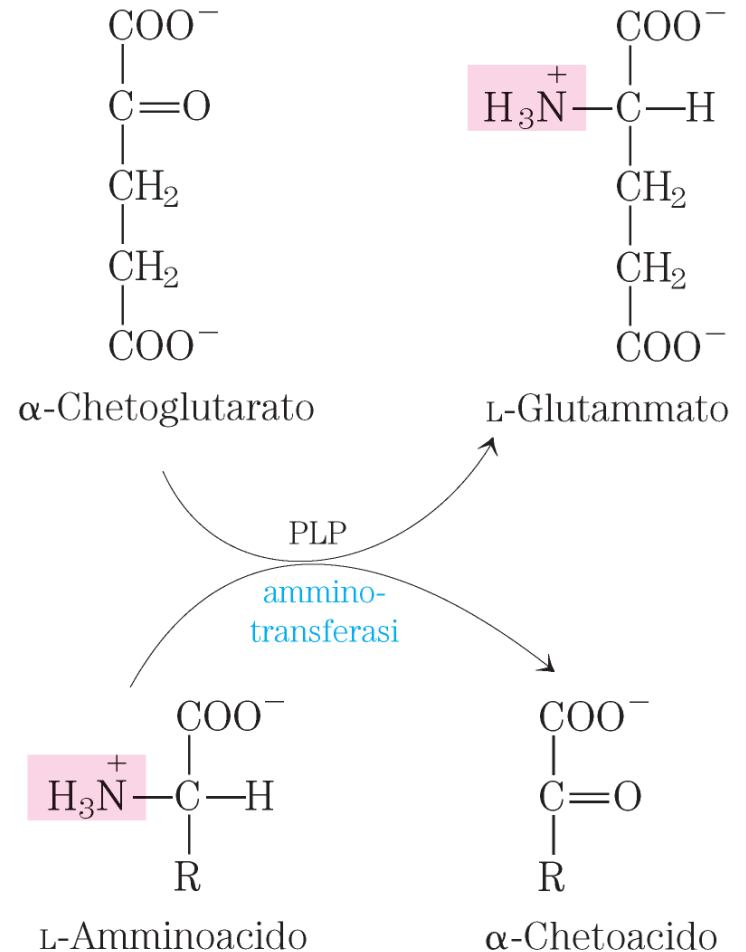
## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

# TRANSAMMINAZIONE: reazione che procede nel citosol

Prima tappa del catabolismo degli aminoacidi, avviene nel **citosol** delle cellule

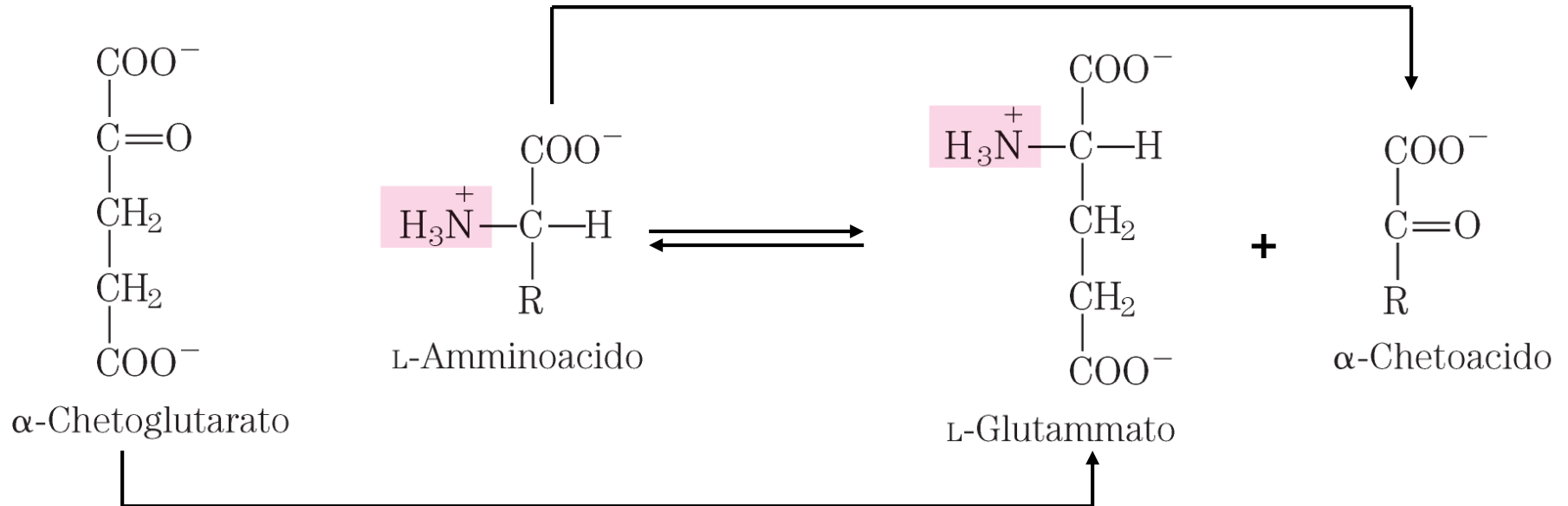
Eliminazione del gruppo amminico:

- l'azoto non entra nel metabolismo energetico
- solo lo scheletro carbonioso viene usato per produrre energia o precursori
- ciascuna transamminasi è specifica per il singolo aminoacido (ne esistono 20 diverse)
- lo scopo del processo è di raccogliere i gruppi amminici dai vari aminoacidi in un unico composto ovvero l'L-glutammato



## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

### TRANSAMMINAZIONE: reazione catalizzata dalle amminotransferasi

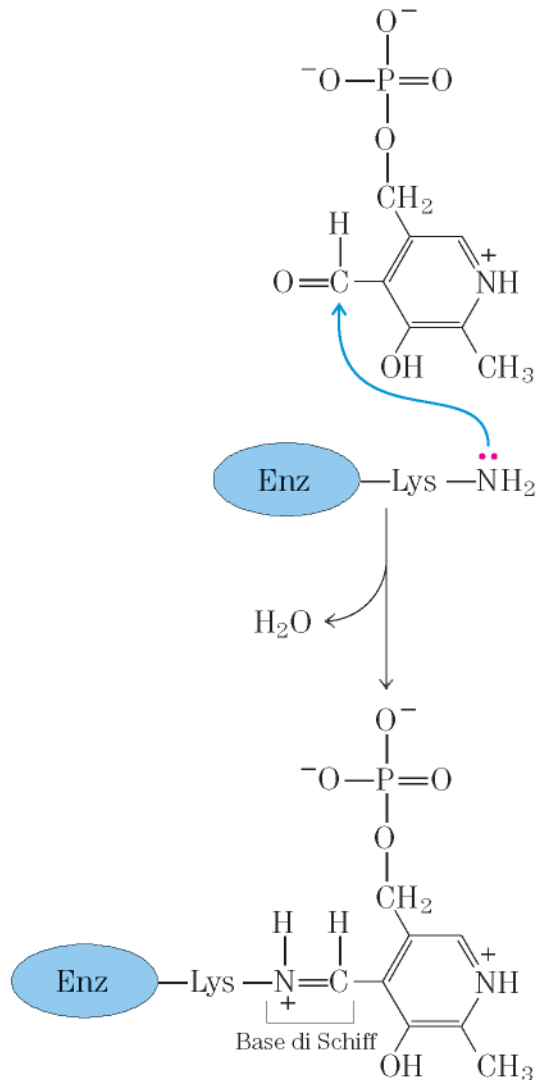


- **$\alpha$ -chetoglutarato: accettore del gruppo amminico**
- **L-glutammato: negli epatociti funge da trasportatore di gruppi amminici che verranno convogliati nelle vie biosintetiche o in quelle di formazione dei prodotti azotati destinati all'escrezione**
- **ciascun  $\alpha$ -amminoacido è trasformato nel corrispondente  $\alpha$ -chetoacido**



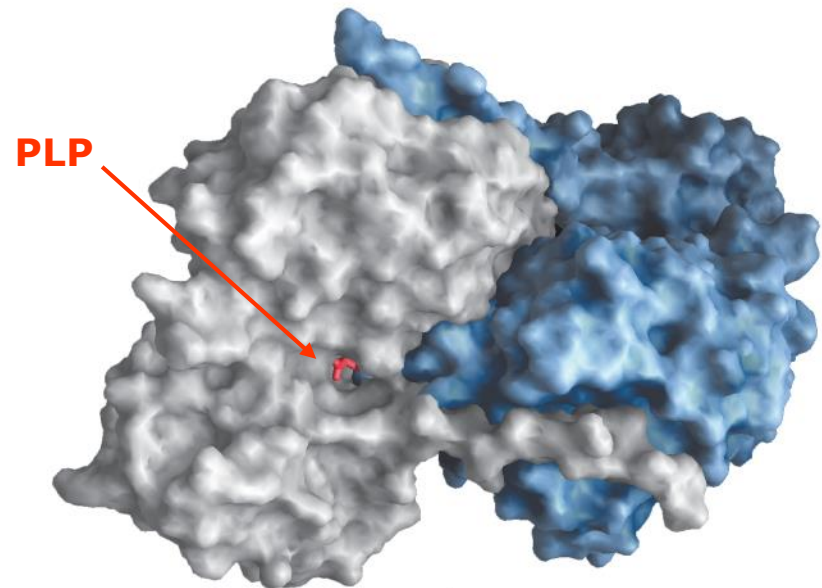
## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

# PLP (piridossalfosfato) è il coenzima di tutte le amminotransferasi (transamminasi)



## PLP

- forma coenzimatica della vitamina B<sub>6</sub>
- gruppo prostetico delle transamminasi
- trasportatore di gruppi amminici nel sito attivo delle transamminasi



Aspartato amminotransferasi

# 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

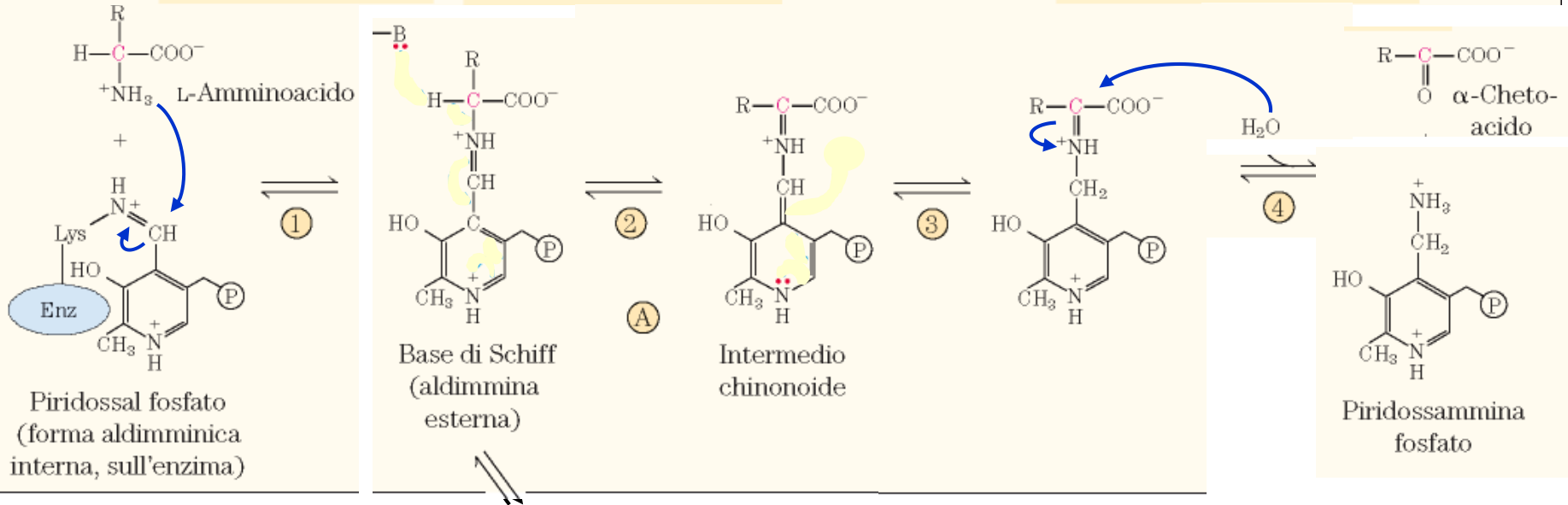
## TRANSAMMINAZIONE meccanismo: ruolo del PLP

Formazione dell'aldimmina esterna con il substrato

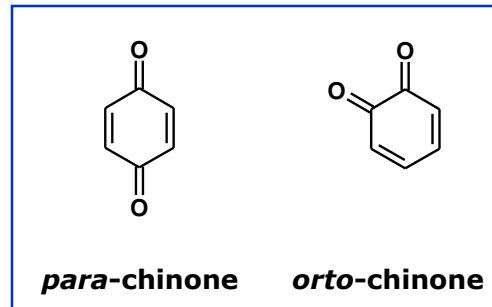
Sottrazione di un protone che porta alla formazione di un chinonoide

Riarrangiamento

Idrolisi della base di Schiff e formazione di un chetoacido e della piridossammina

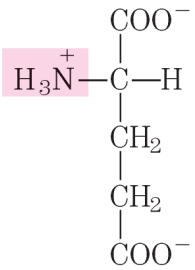


**PLP: trappola per elettroni, stabilizza intermedi carbanionici**

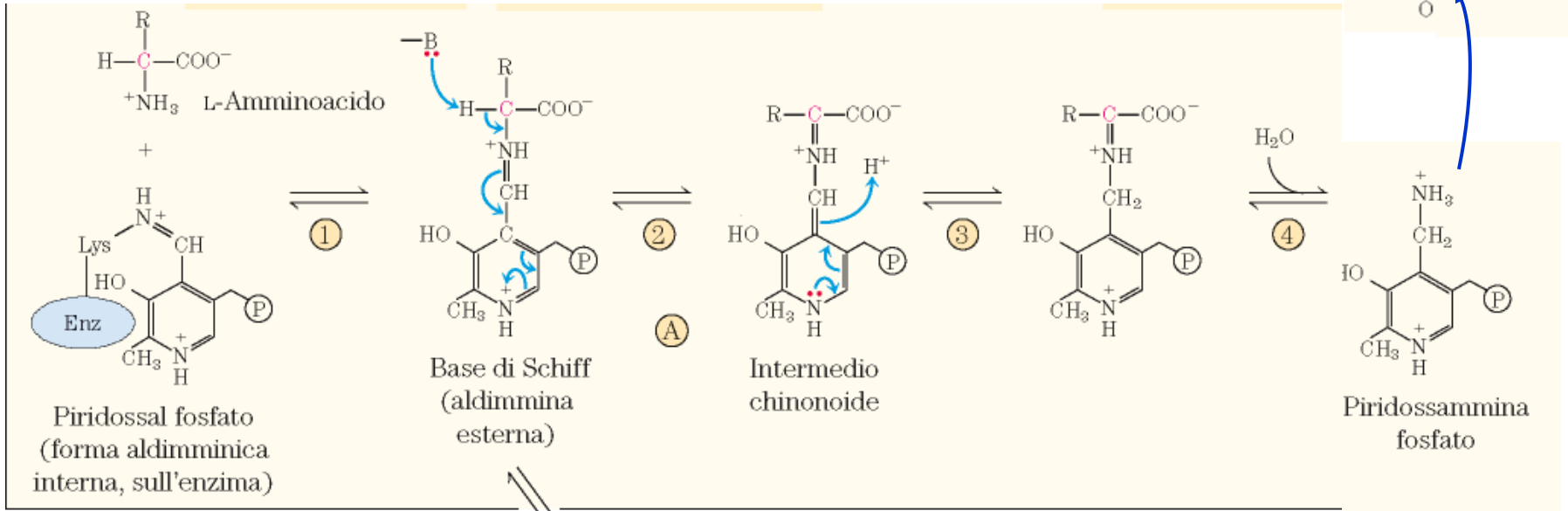
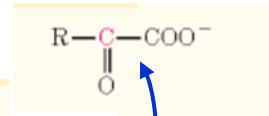
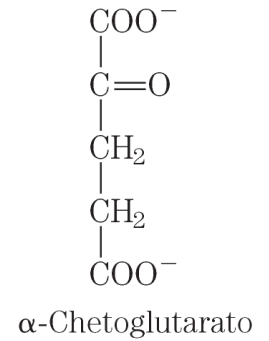


# 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici (CITOSOL)

## TRANSAMMINAZIONE meccanismo: ruolo del PLP



L-Glutammato

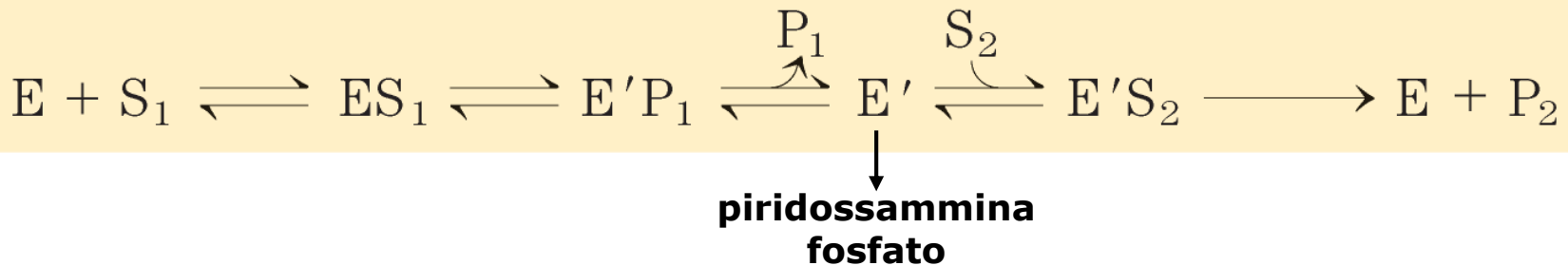
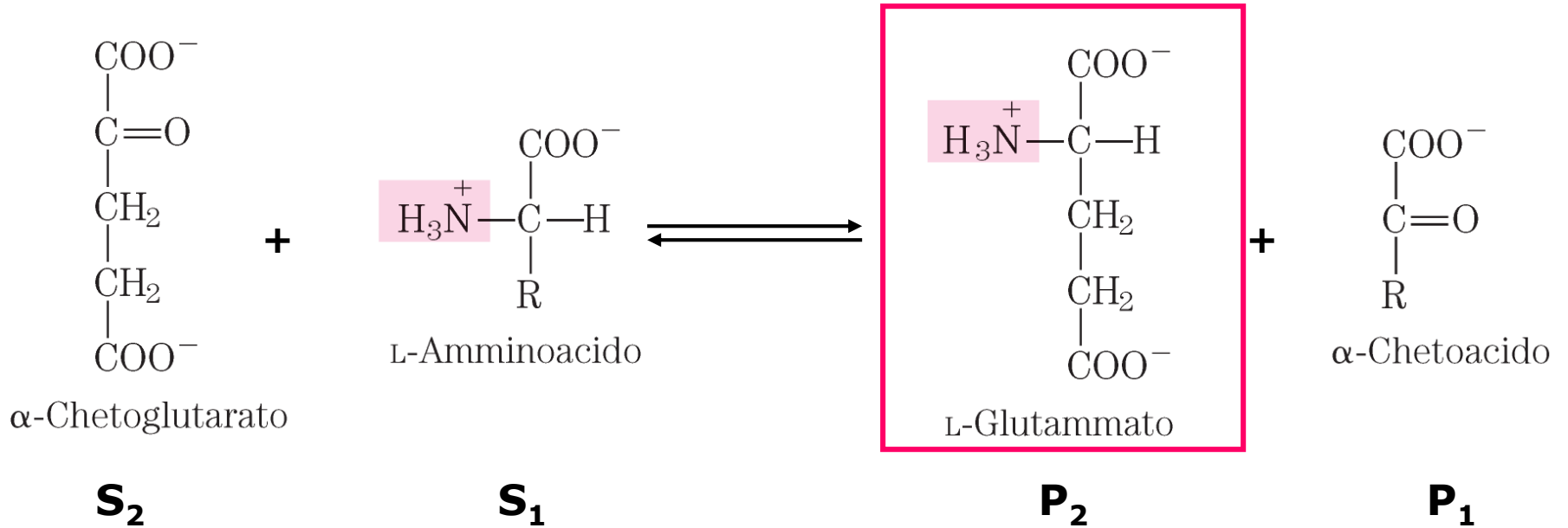


**PLP: trappola per elettroni, stabilizza intermedi carbanionici**

# 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici (CITOSOL)

## TRANSAMMINAZIONE

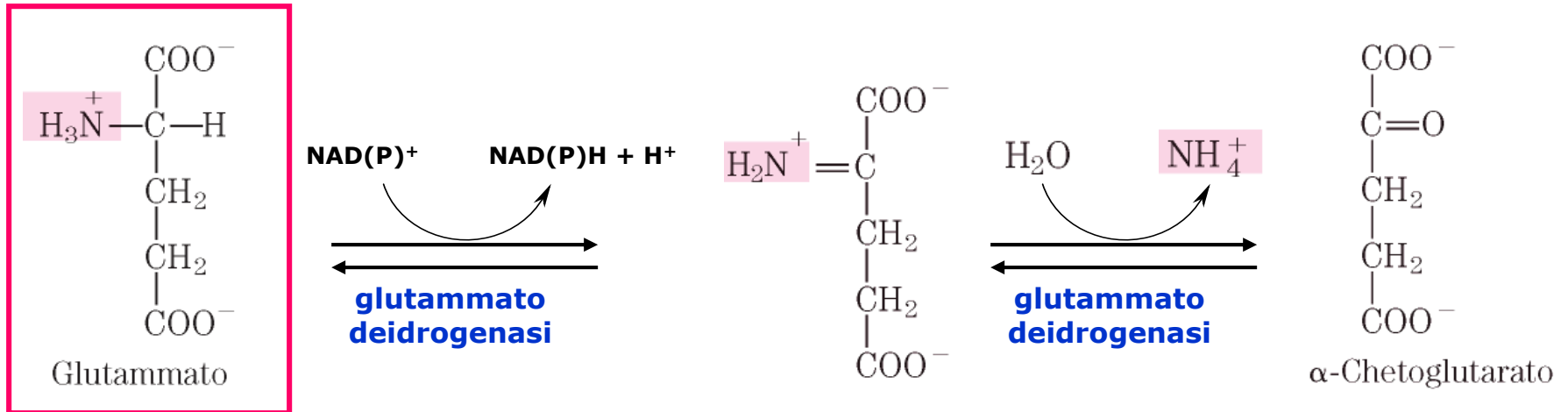
reazione a due substrati che procede con meccanismo a 'ping pong'



## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

### DESTINO DEL GLUTAMMATO

#### DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA: reazione che procede nella matrice mitocondriale

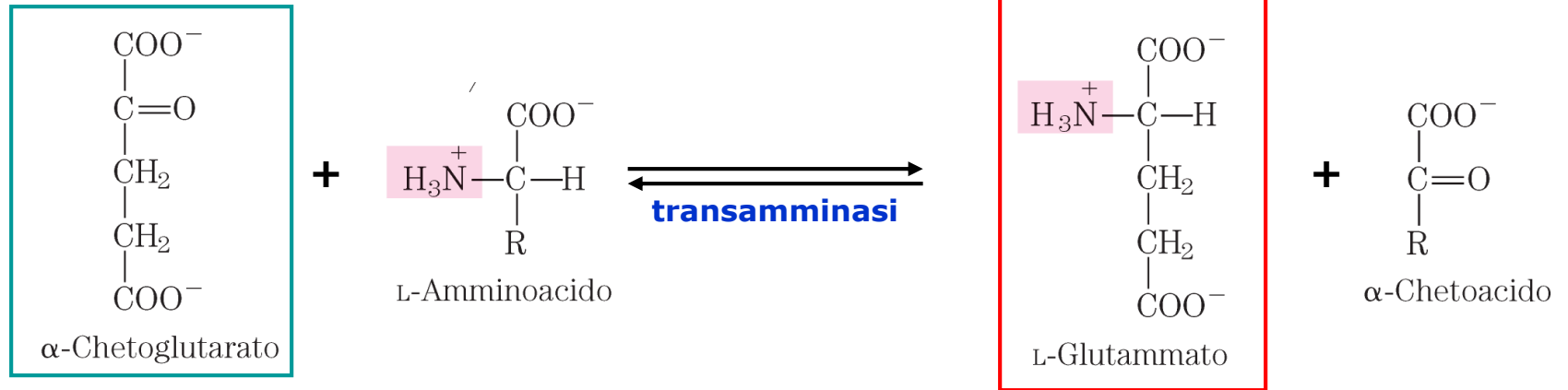


- il glutammato prodotto nel citosol delle cellule epatiche viene trasferito nel **mitocondrio** dove rilascerà sotto forma di ammoniaca il gruppo amminico che trasporta
- la reazione procede con l'ossidazione ad immina, ad essa si aggiunge acqua con conseguente rilascio di  $\text{NH}_4^+$  che verrà successivamente eliminato
- l' $\alpha$ -chetoglutarato così prodotto può essere usato nel ciclo dell'acido citrico o per la sintesi dei carboidrati

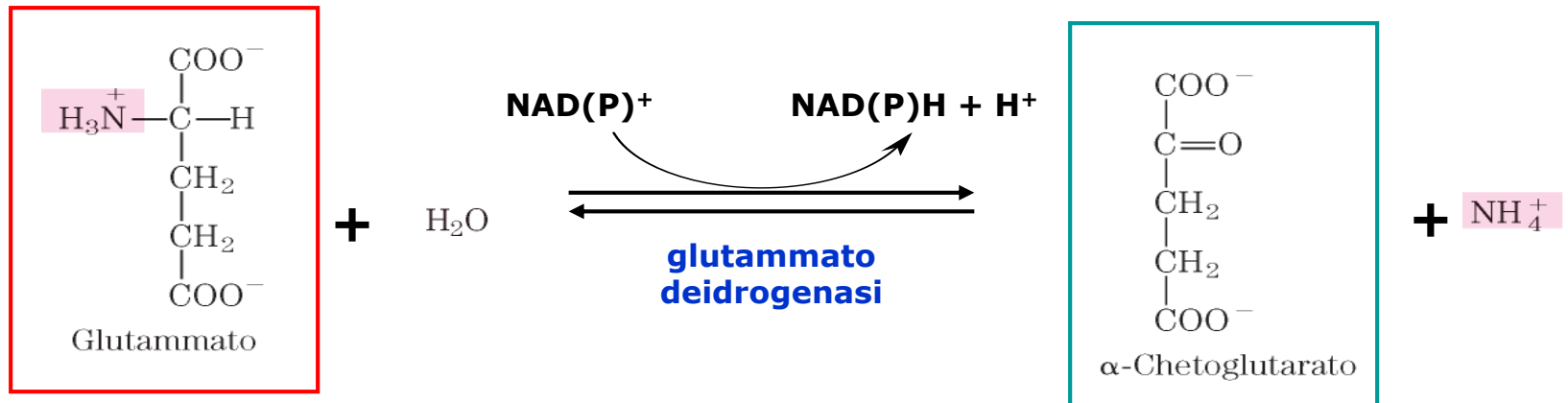
## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

### TRANSAMMINAZIONE + DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA: TRANSDEAMMINAZIONE

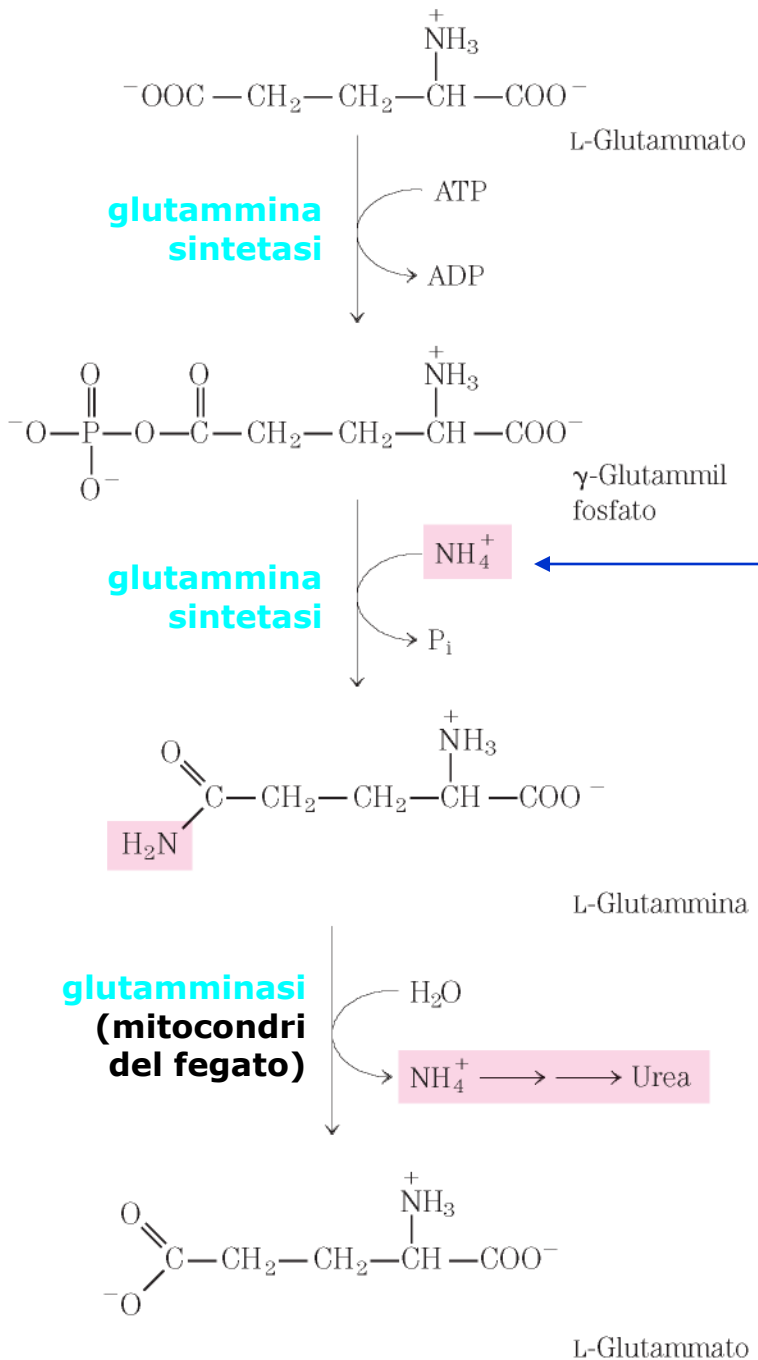
#### • citosol



#### • matrice mitocondriale

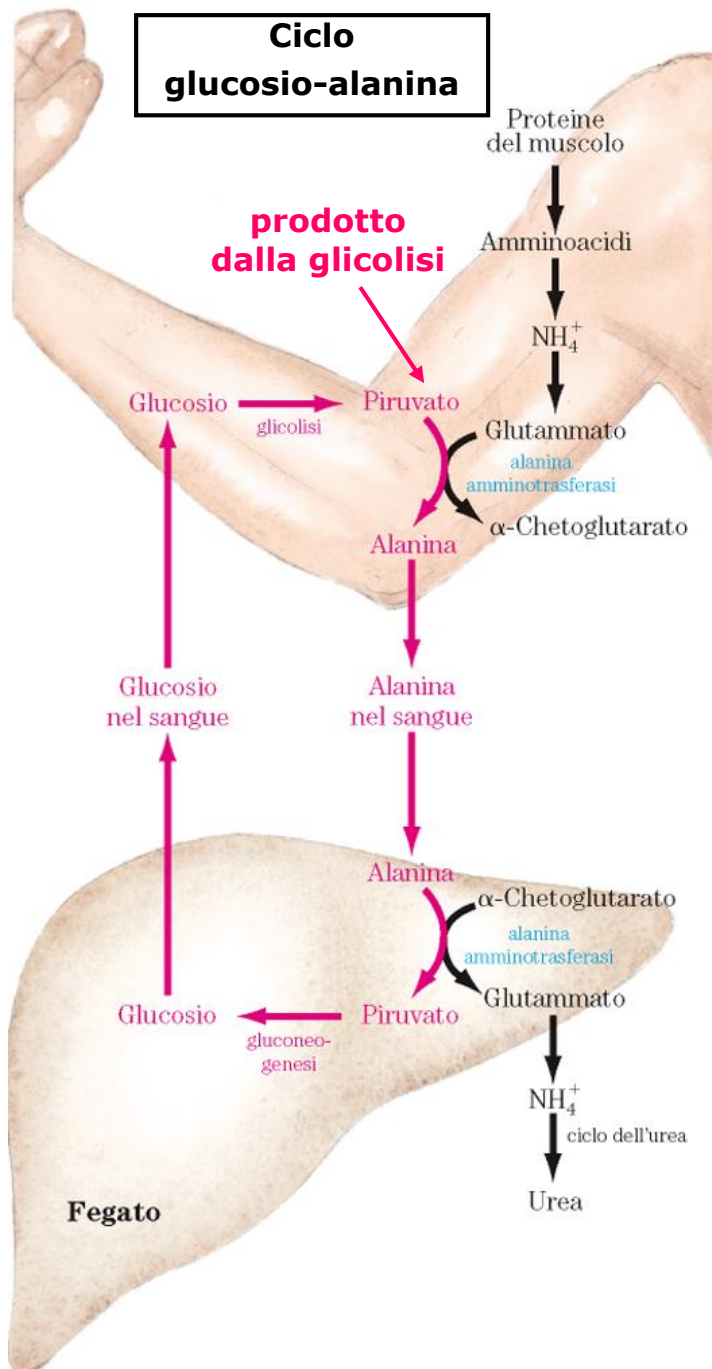


## In cellule differenti dagli epatociti altri aminoacidi fungono da trasportatori dell'azoto



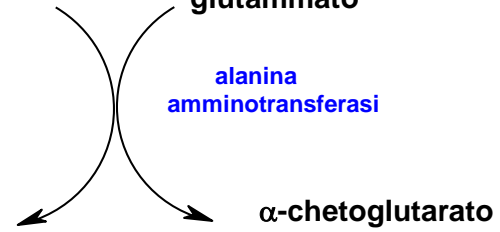
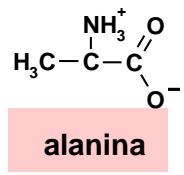
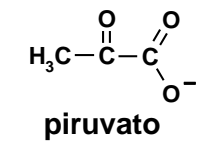
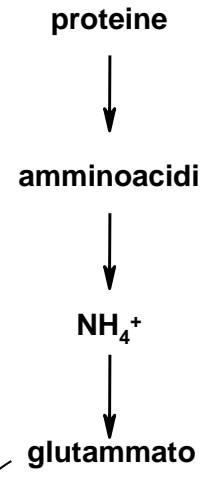
- l'ammoniaca è prodotta in tessuti extraepatici (cervello) anche dalla degradazione di altre sostanze (es. nucleotidi)
- per giungere al fegato deve essere convertita in prodotti meno tossici: **L-glutammina**, trasportatore non tossico dell'ammoniaca
- L-glutammina è normalmente presente in circolo e serve anche come fonte di gruppi amminici in molte reazioni biosintetiche
- tale composto rilascia l'azoto ammidico solo nei mitocondri epatici e renali grazie all'azione dell'enzima glutamminasi

**Ciclo glucosio-alanina**



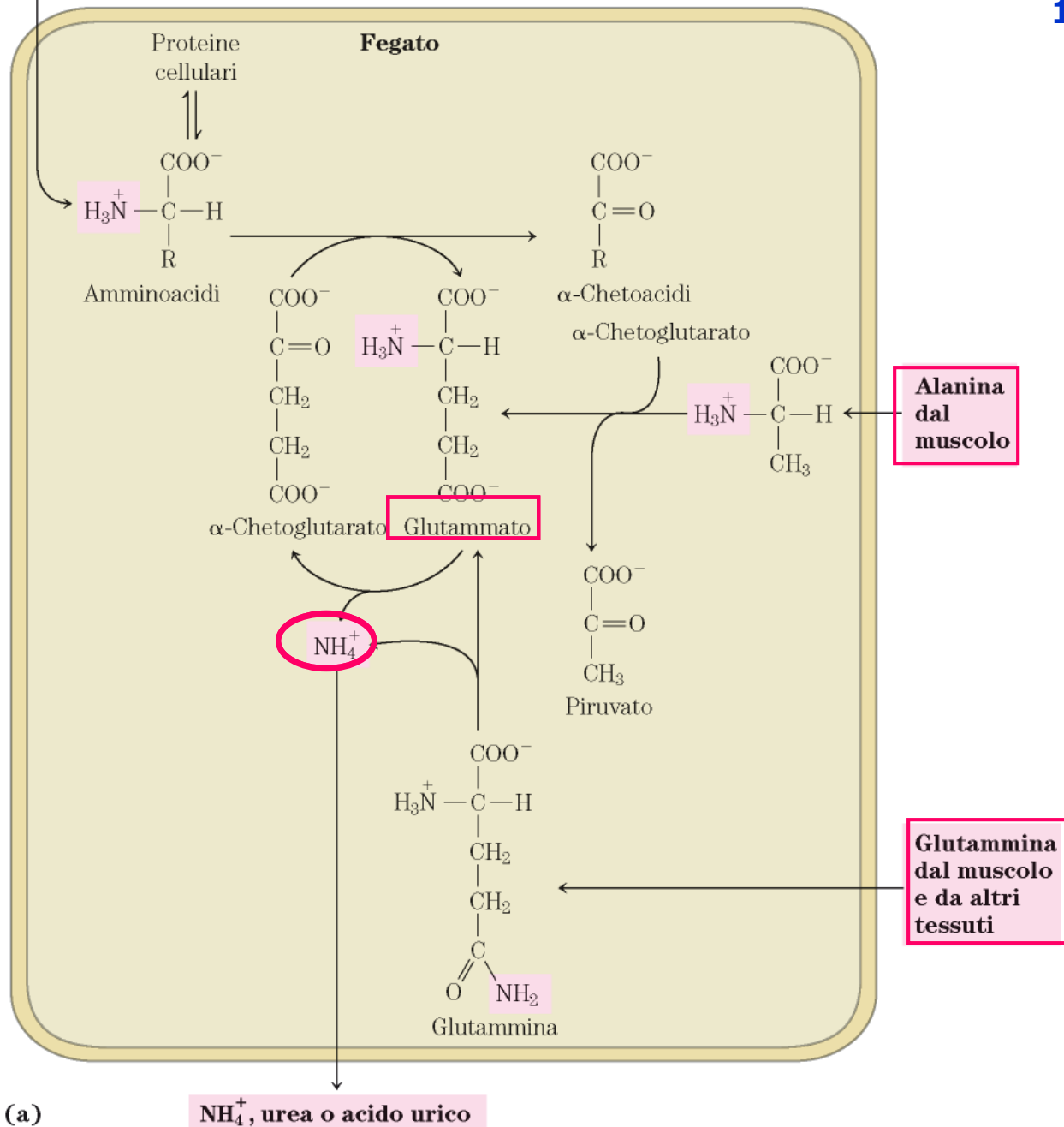
**In cellule differenti dagli epatociti altri aminoacidi fungono da trasportatori dell'azoto**

- **L-alanina**: trasportatore non tossico dell'ammoniaca generata nel muscolo ed in altri tessuti che degradano le proteine per ricavare energia





## Amminoacidi dalle proteine ingerite



**1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici**

**riassumendo.....**

(a)

## Escrezione dell'ammoniaca

L'azoto ( $\text{NH}_4^+$ ) ricavato dalle proteine viene usato per la sintesi di nuovi amminoacidi o altri composti azotati oppure viene escreto

### ESCREZIONE DELL'AZOTO

**AMMONIOTELICI:** escreto come ammoniaca (specie acquatiche)

**URICOTELICI:** escreto come acido urico (uccelli e rettili)

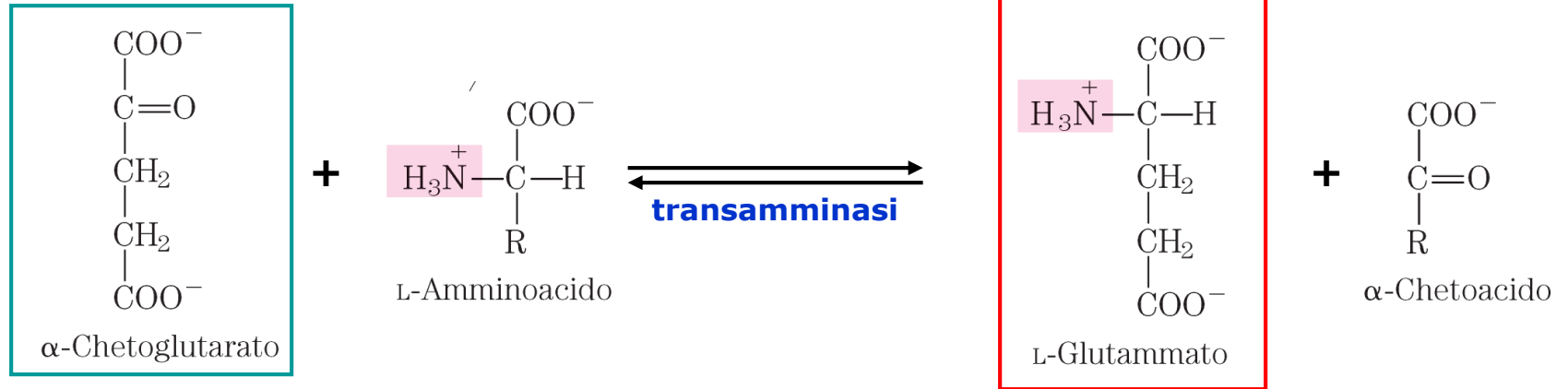
**UREOTELICI:** escreto come urea (animali terrestri)



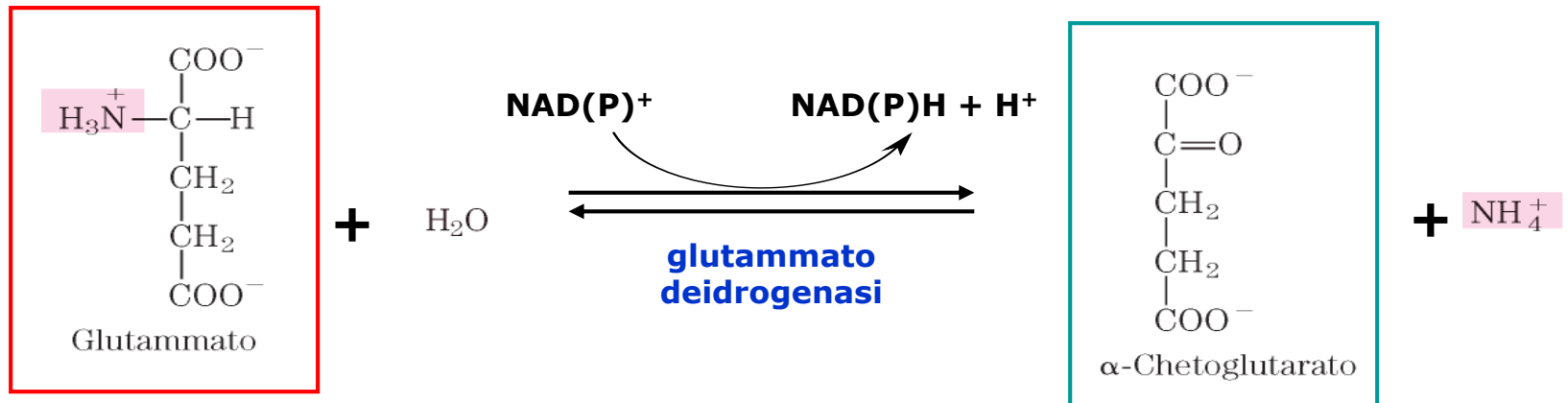
## 1° tappa: eliminazione dei gruppi amminici

### TRANSAMMINAZIONE + DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA: TRANSDEAMMINAZIONE

#### • citosol

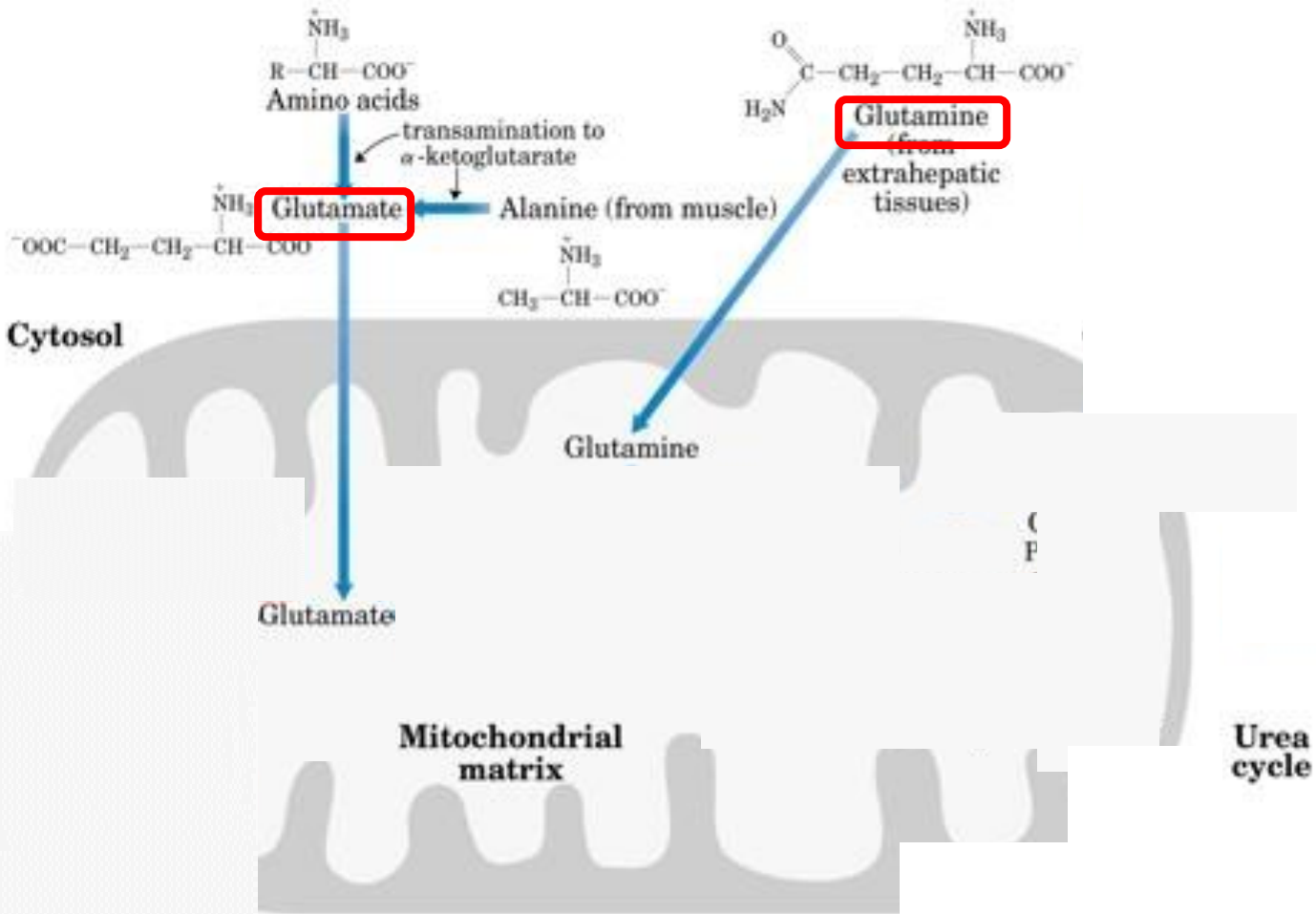


#### • matrice mitocondriale



# Escrezione dell'ammoniaca

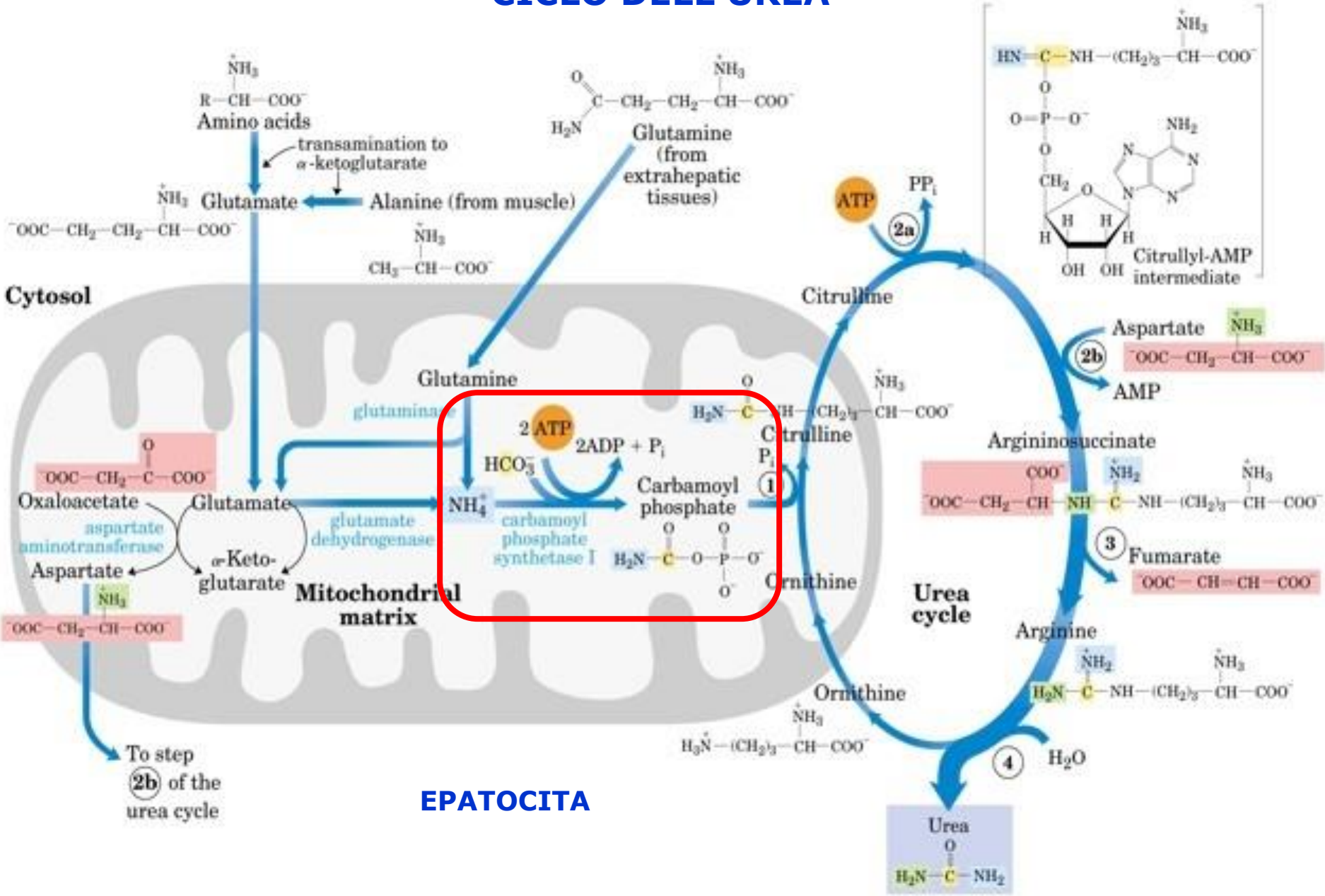
## CICLO DELL'UREA



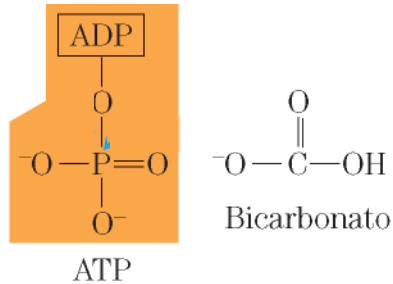
EPATOCITA

# Escrezione dell'ammoniaca

## CICLO DELL'UREA



### SINTESI DEL CARBAMIL FOSFATO

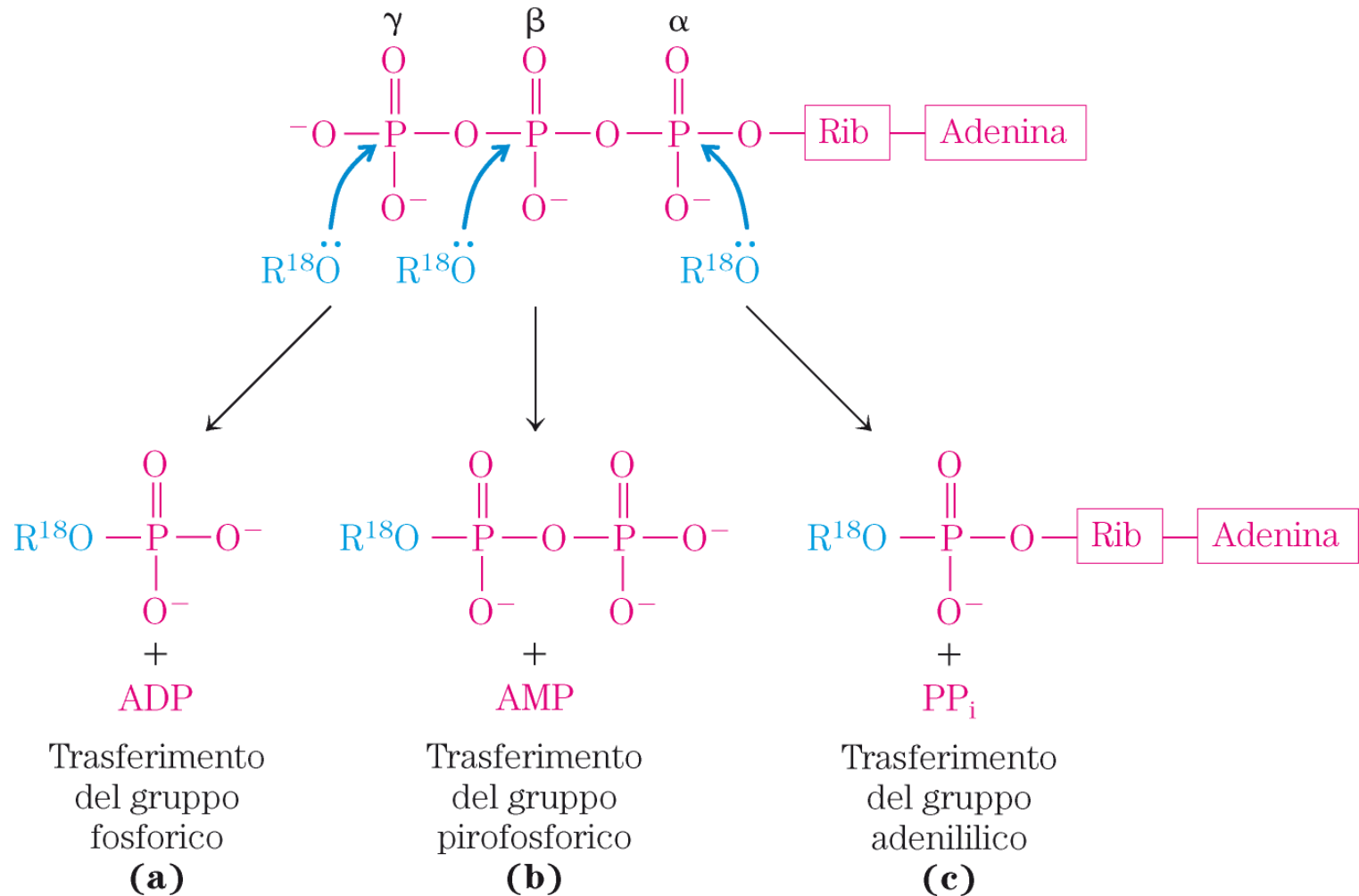


### REAZIONE CATALIZZATA DALL'ENZIMA CARBAMIL FOSFATO SINTETASI I

- Prima reazione di **acquisizione dell'azoto** nella sintesi dell'urea
- Il gruppo amminico entra nel ciclo insieme alla  $\text{CO}_2$  (sotto forma di  $\text{HCO}_3^-$ ) prodotta dalla respirazione mitocondriale
- Il carbamil fosfato agisce da donatore di gruppi carbamilici attivati ed entra nel ciclo dell'urea

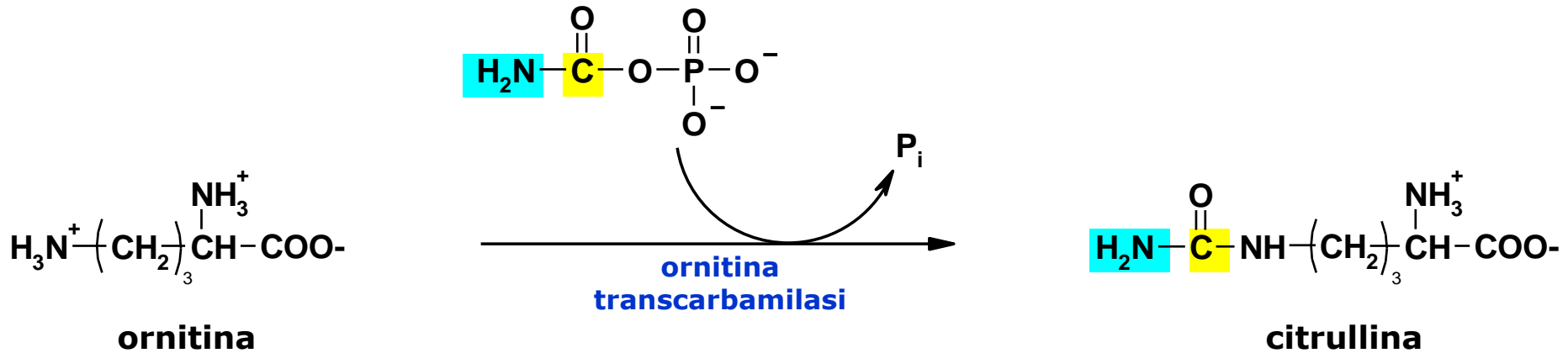
# L'ATP può donare gruppi fosforici, pirofosforici ed adenilici

Tre possibili posizioni sull'ATP per l'attacco nucleofilo  $R^{18}O$



# Escrezione dell'ammoniaca

## 1: Formazione di Citrullina



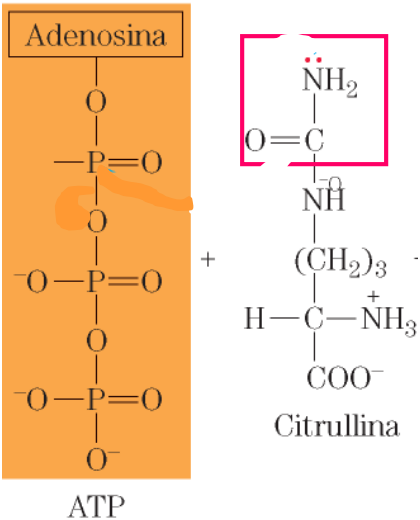
### Reazione catalizzata dall'enzima ORNITINA TRANSCARBAMILASI

- Il carbamilfosfato dona il suo gruppo carbamilico all'ornitina
- È l'unica reazione che avviene nel mitocondrio, le altre hanno luogo nel citosol



## Escrezione dell'ammoniaca

### 2a-2b: Formazione di Argininosuccinato a partire da Citrullina

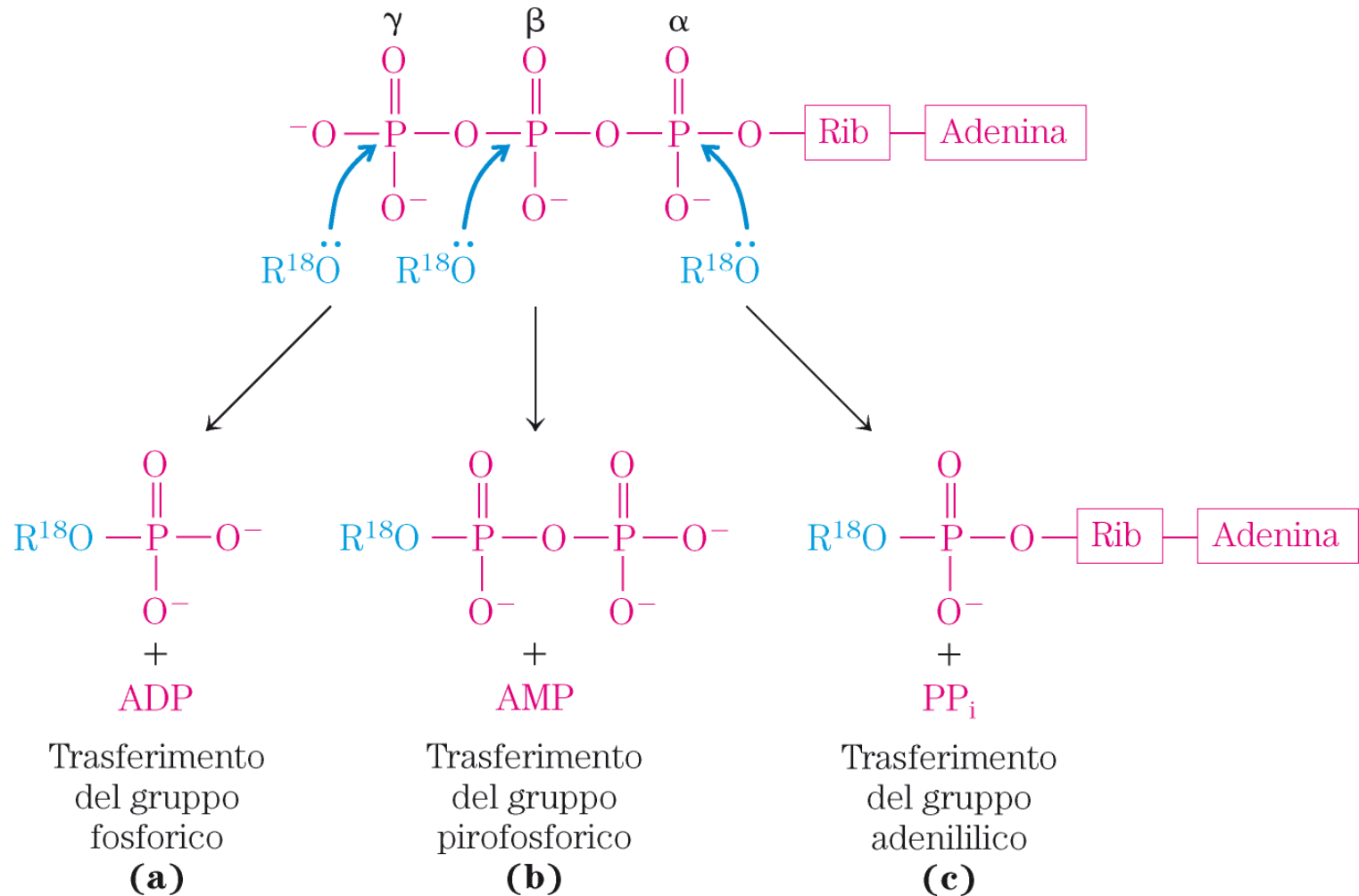


### Reazione catalizzata dall'enzima ARGININOSUCCINATO SINTETASI

- Seconda reazione (2b) di **acquisizione dell'azoto** nella sintesi dell'urea
- La citrullina esce dal mitocondrio e reagisce nel citosol per dare l'intermedio citrullil-AMP
- L'intermedio reagisce con una molecola di aspartato (prodotto per deaminazione nel mitocondrio) per dare il prodotto finale

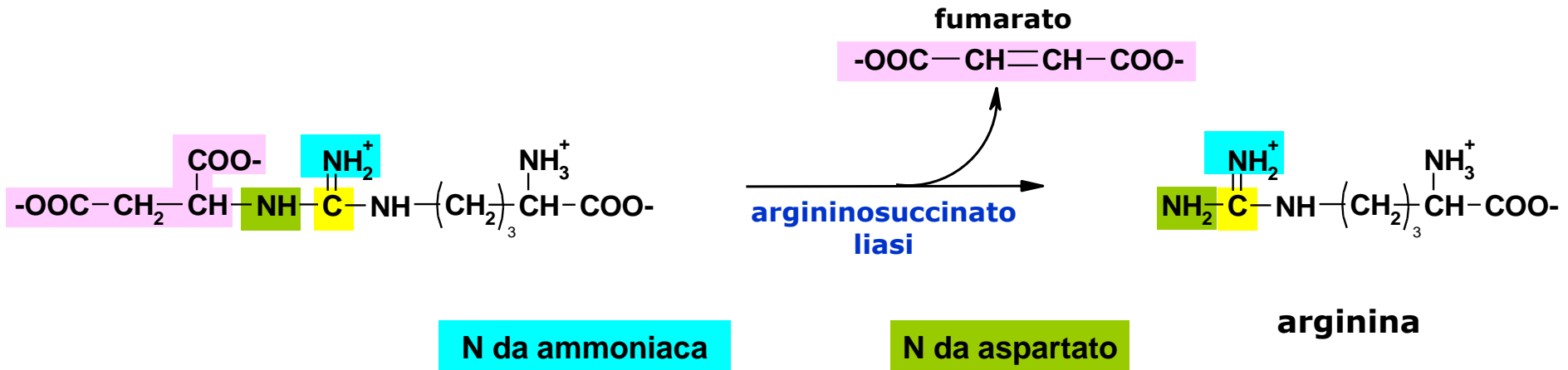
# L'ATP può donare gruppi fosforici, pirofosforici ed adenilici

Tre possibili posizioni sull'ATP per l'attacco nucleofilo  $R^{18}O$



# Escrezione dell'ammoniaca

## 3: Scissione dell'Argininosuccinato

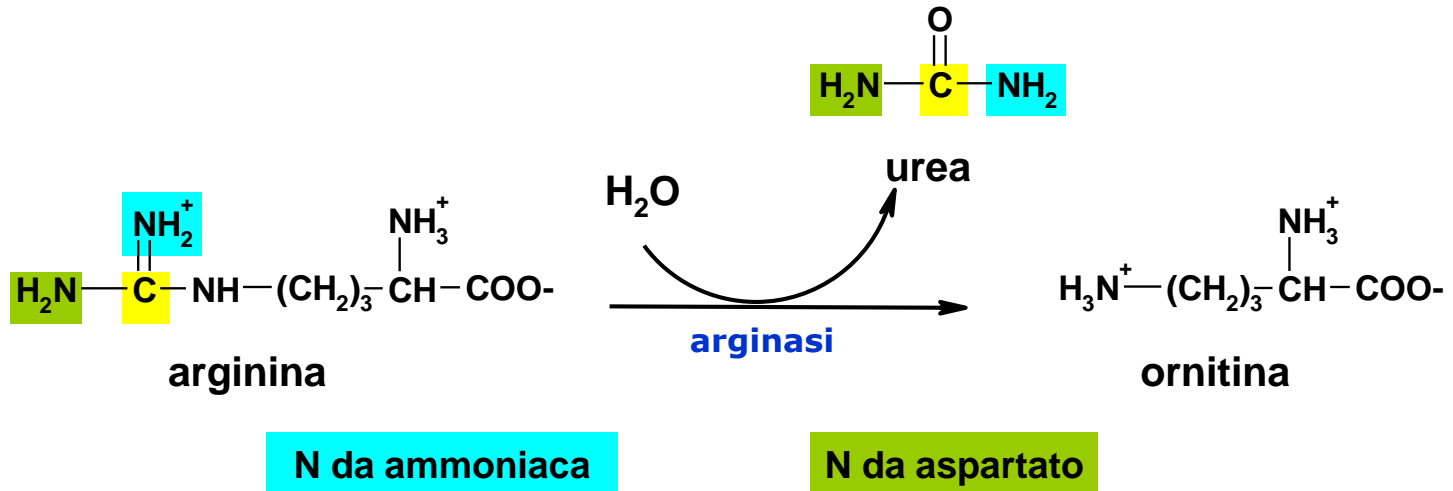


## Reazione catalizzata dall'enzima ARGININOSUCCINATO LIASI

**Il fumarato prodotto nella reazione viene avviato al ciclo dell'acido citrico**

## Escrezione dell'ammoniaca

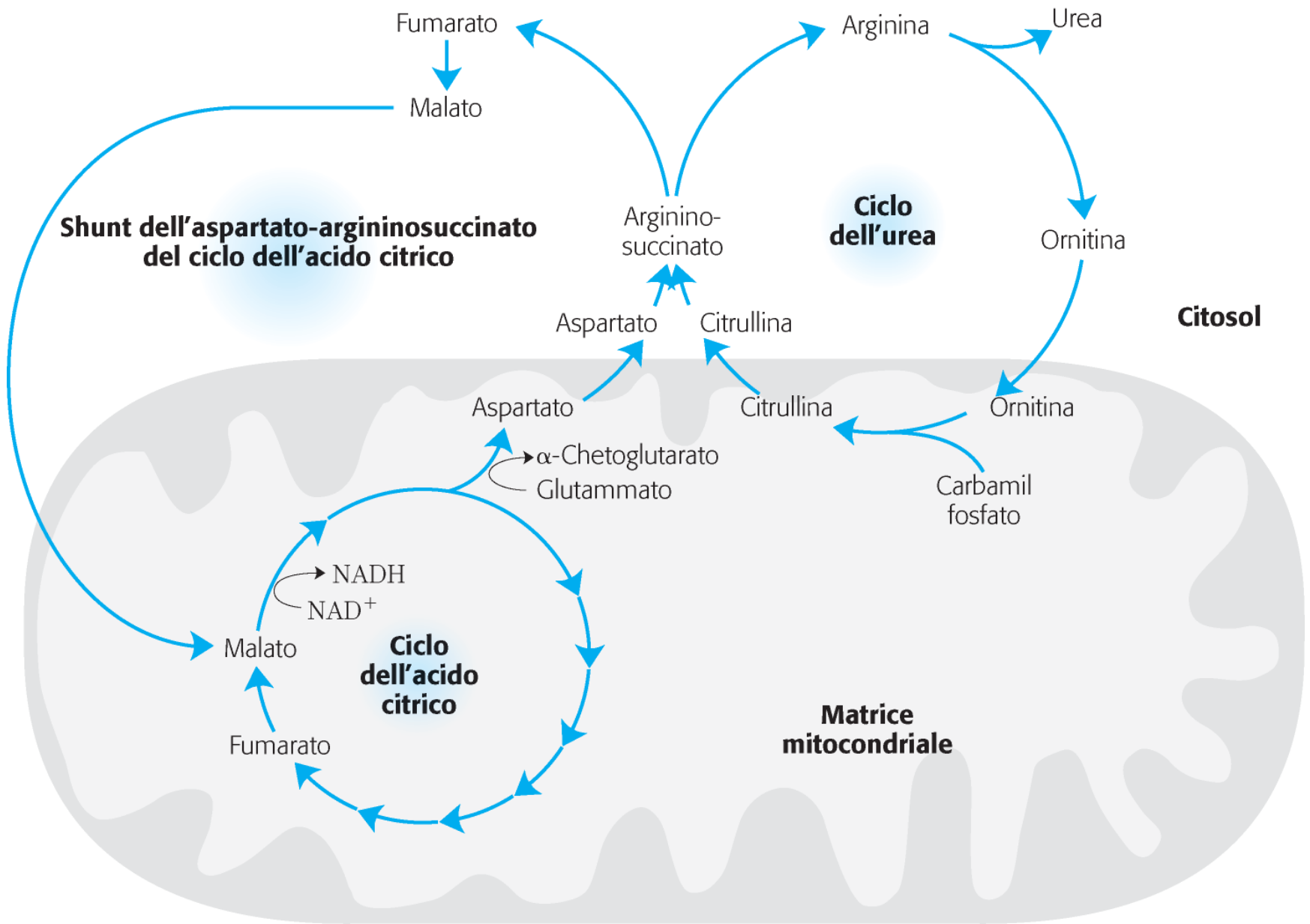
### 4: Scissione dell'Arginina in urea ed ornitina



### Reazione catalizzata dall'enzima ARGINASI

L'amminoacido ornitina viene rigenerata in questa reazione e quindi rientra nei mitocondri per ricominciare il ciclo condensando con una molecola di carbamilfosfato

# CICLO DELL'UREA E CICLO DELL'ACIDO CITRICO

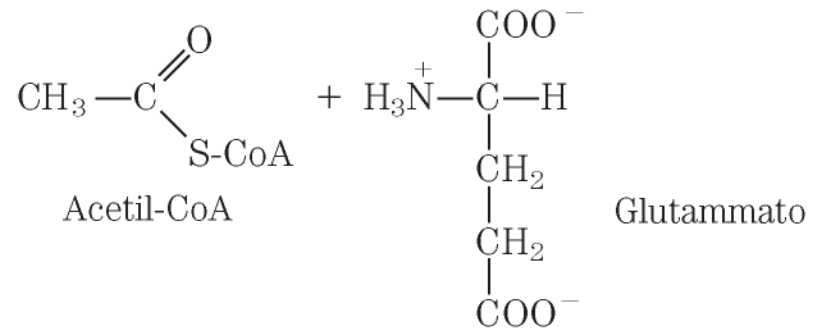


## Escrezione dell'ammoniaca

### REGOLAZIONE DEL CICLO DELL'UREA

### Regolazione del flusso di materiale attraverso il ciclo

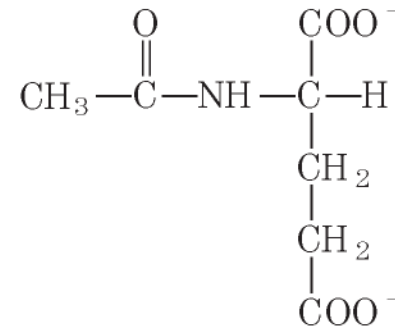
Si forma quando aumenta la velocità del catabolismo degli amminoacidi e segnala l'accumulo dell' $\text{NH}_4^+$  che deve essere quindi eliminato attraverso il ciclo dell'urea



N-acetilglutammato sintasi

Arginina

CoA-SH



N-Acetilglutammato

### SINTESI DEL CARBAMIL FOSFATO



Carbamil fosfato sintetasi I

Carbamil fosfato

## **VIE DI DEGRADAZIONE DEGLI AMINOACIDI**

**Hanno capacità di produrre energia molto minore rispetto all'ossidazione di zuccheri e lipidi**

**Nel loro insieme forniscono circa il 10-15% dell'energia totale del corpo**

**Gli atomi di carbonio degli amminoacidi possono essere usati per la gluconeogenesi o per la chetogenesi (produzione dei corpi chetonici)**

**Il destino degli atomi di carbonio è variabile, dei 20 amminoacidi**

**10 sono demoliti con la formazione di Acetil-CoA**

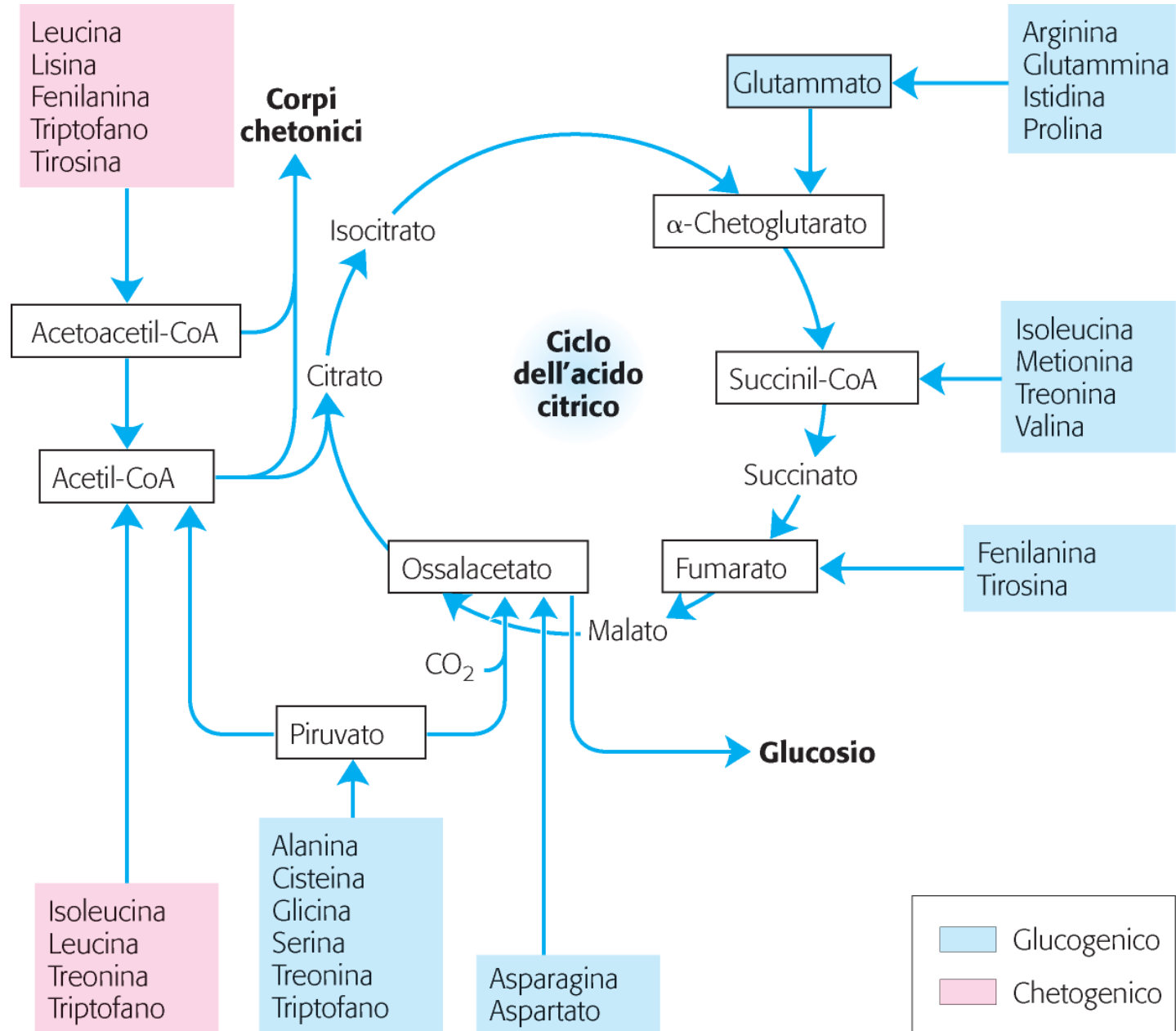
**5 sono convertiti in  $\alpha$ -chetoglutarato**

**4 sono convertiti in succinil-CoA**

**2 sono convertiti in fumarato**

**2 sono convertiti in ossalacetato**

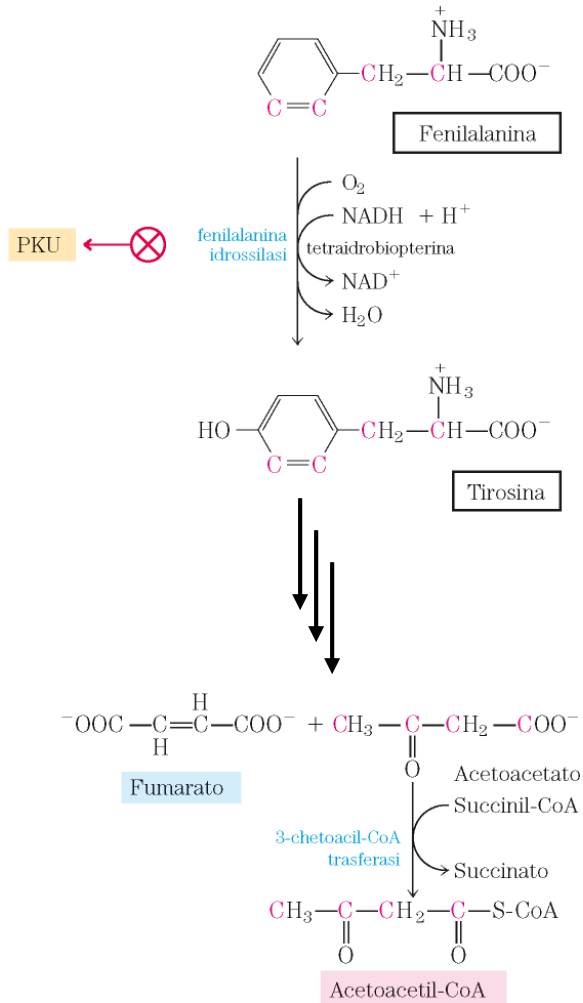
## 2° tappa: degradazione dello scheletro carbonioso





## 2° tappa: degradazione dello scheletro carbonioso

### Catabolismo della FENILALANINA



### Vie alternative del catabolismo della FENILALANINA in caso di fenilchetonuria

