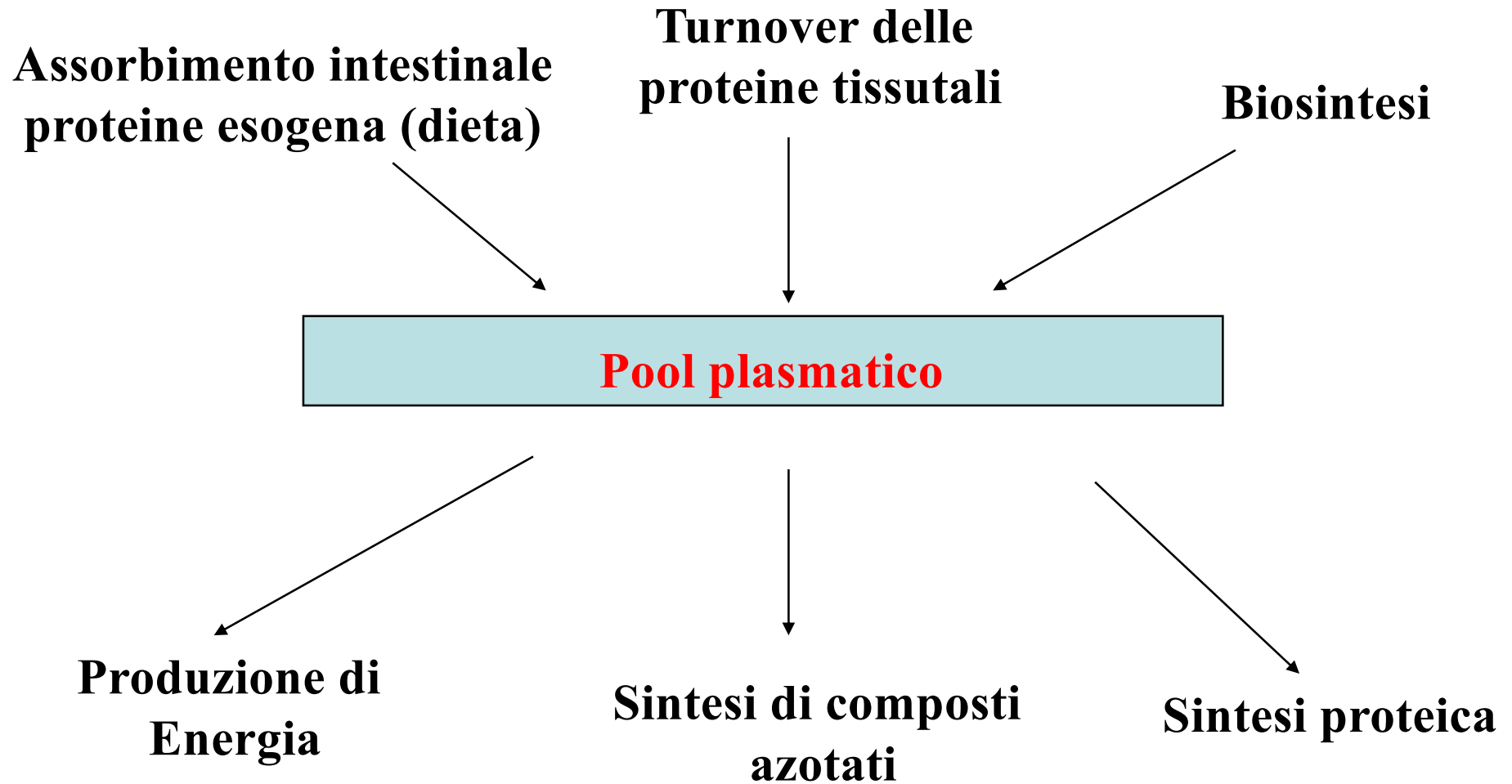


Metabolismo degli amminoacidi (1)

Complesso di reazioni di sintesi e di degradazione mediante le quali gli AA, precursori delle proteine, vengono degradati per ottenere energia metabolica o sono trasformati in prodotti intermedi del metabolismo.

Gli AA non sono accumulati nelle cellule ma sono costituenti delle proteine da cui possono essere liberati per proteolisi.

Turnover degli amminoacidi



Metabolismo degli amminoacidi (2)

La fonte principale degli amminoacidi è rappresentata dalle proteine ingerite con la dieta o quelle che non servono più alla loro funzione (enzimi, immunoglobuline, proteine strutturali, ecc.).

La degradazione delle proteine può avvenire mediante tre processi:

- Digestione gastrointestinale (proteine esogene della dieta)**
- Degradazione lisosomiale (proteine cellulari)**
- Degradazione ubiquitina dipendente (proteine cellulari)**

Digestione gastrointestinale

Gli AA derivano anche dall'idrolisi delle proteine provenienti dalla dieta, grazie all'azione di enzimi proteolitici quali la *pepsina* (gastrica), gli enzimi pancreatici *tripsina*, *chimotripsina* ed *elastasi* o da altre *endo- ed esopeptidasi*.

Gli amminoacidi liberi vengono assorbiti a livello della mucosa intestinale, trasferiti al circolo sanguigno che li trasporta ai tessuti di utilizzo, essenzialmente fegato e muscolo.

Degradazione lisosomiale

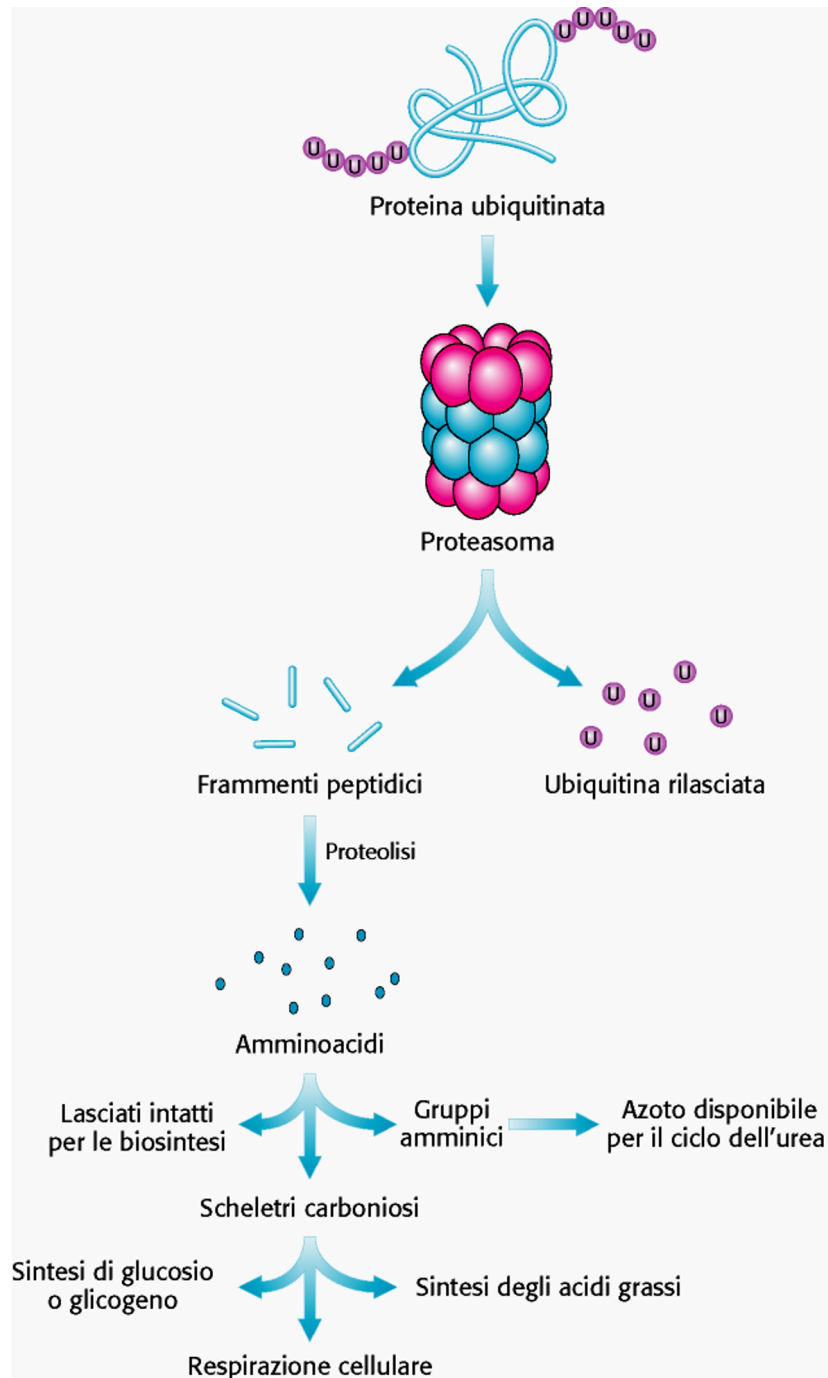
Con questo processo vengono idrolizzate tutte le proteine che le cellule assumono per endocitosi. Nei lisosomi le proteasi, gli enzimi che idrolizzano il legame peptidico, agiscono ad un pH ottimale intorno a 5 e sono praticamente inattivi a pH neutro.

Questa proprietà rappresenta un meccanismo di difesa da parte delle cellule in quanto se accidentalmente gli enzimi lisosomiali dovessero trovarsi nel citoplasma, non potranno idrolizzare le proteine citoplasmatiche necessarie alla vita della cellula.

Degradazione ubiquitina-dipendente

E' un meccanismo di degradazione indipendente dai lisosomi e che prevede consumo di ATP. Inoltre, in questo processo sono coinvolti una proteina denominata *ubiquitina* ed un complesso multienzimatico definito *proteasoma* che possiede l'attività proteolitica.

***L'ubiquitina* è una proteina ubiquitaria di piccole dimensioni (76 aa) che ha la funzione di “etichettare” le proteine citoplasmatiche che devono essere idrolizzate. In alcuni casi si può anche avere una poli-ubiquitinazione.**



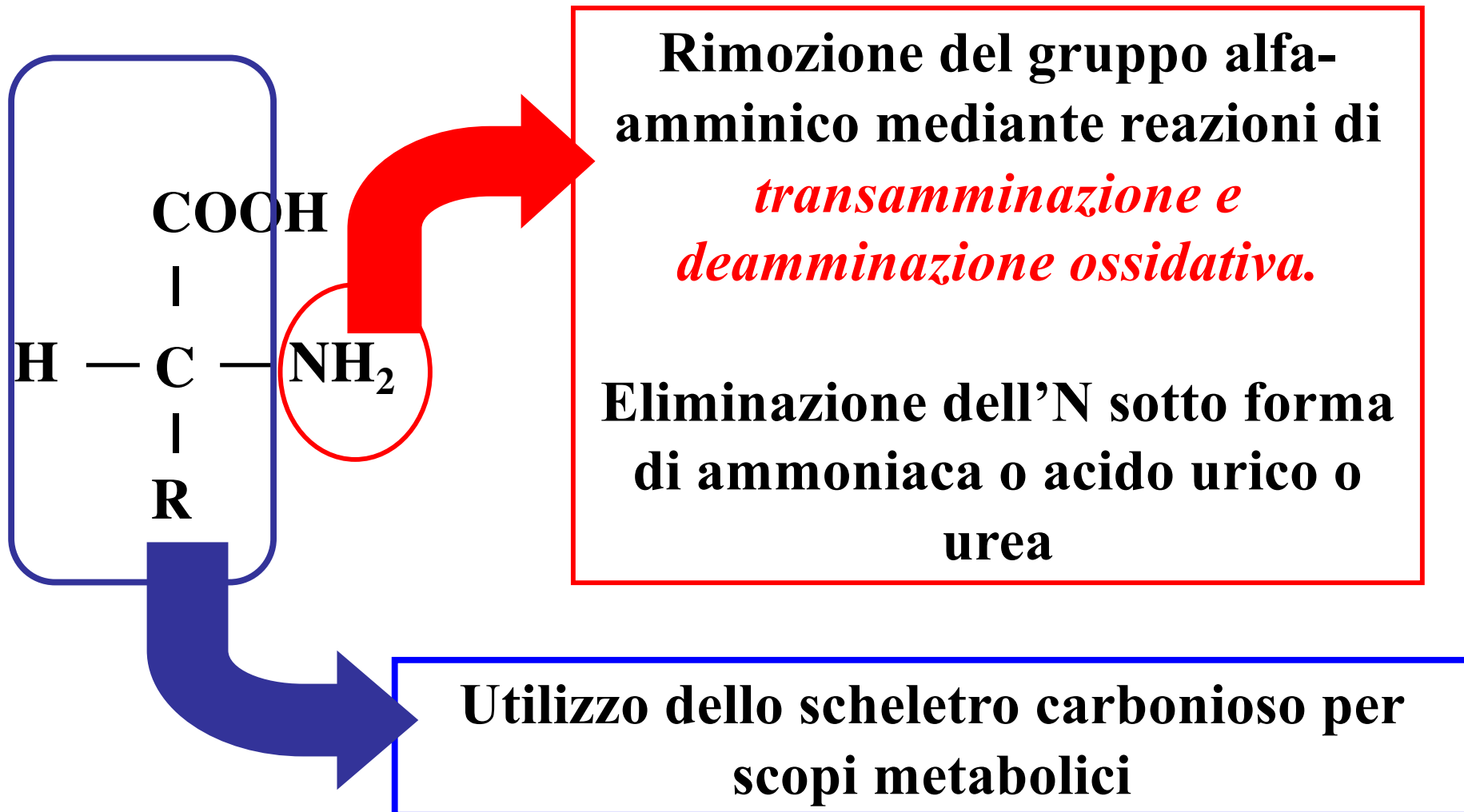
Le proteine ubiquitinate vengono degradate dal **proteasoma (26S)** un complesso multienzimatico costituito da una parte centrale (20S) cilindrica e da due altre parti (19S) che si trovano alle due estremità della parte centrale.

Il proteasoma è costituito da 28 subunità proteiche organizzate in 4 anelli di sette subunità con simmetria cilindrica.

L'attività catalitica di questo complesso produce peptidi di circa 8 residui che vengono poi ulteriormente idrolizzati ad amminoacidi da peptidasi citosoliche.

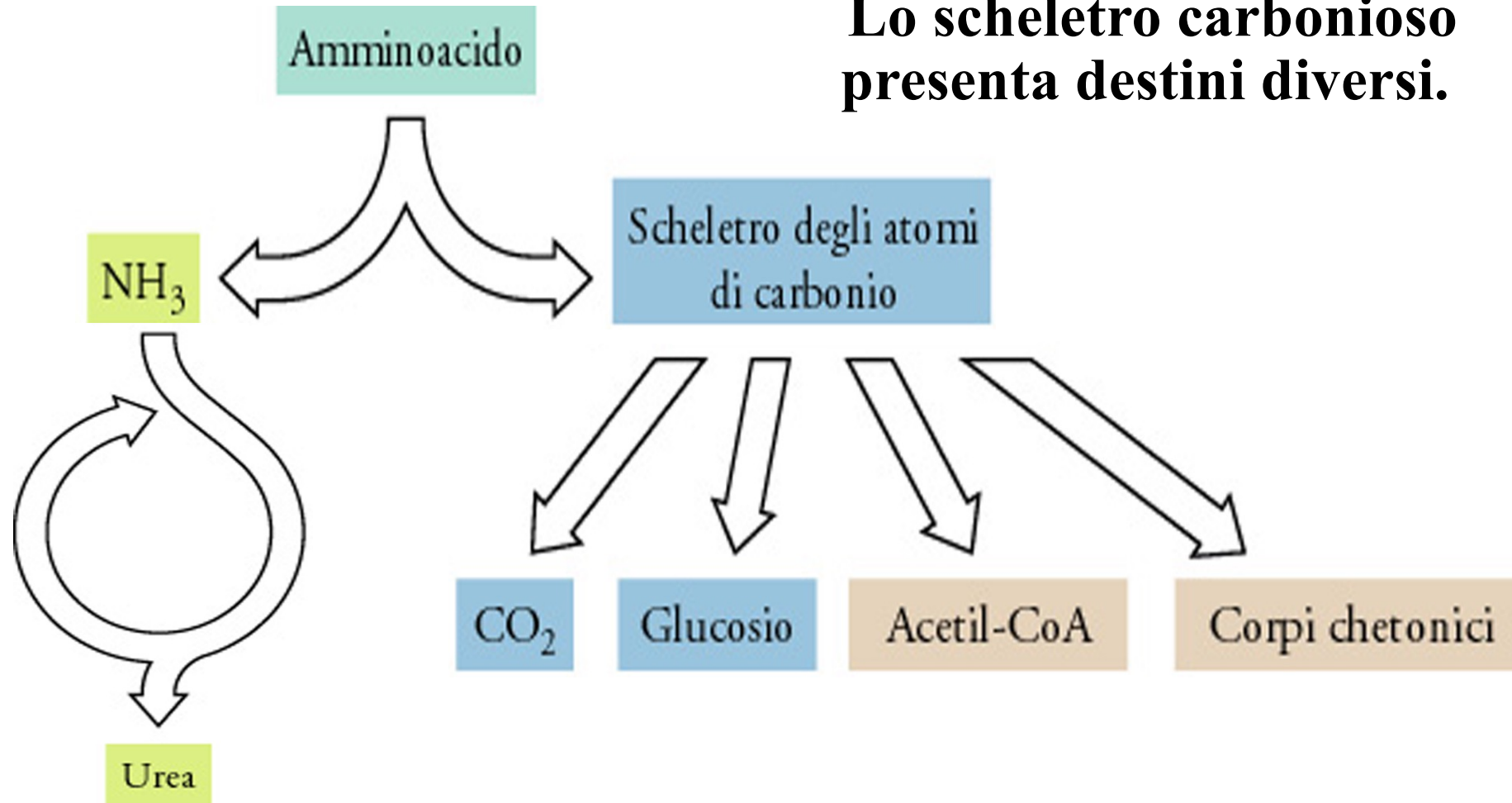
Catabolismo degli aminoacidi

Lo scheletro carbonioso ed il gruppo amminico hanno destini diversi.



Catabolismo degli amminoacidi

Lo scheletro carbonioso presenta destini diversi.



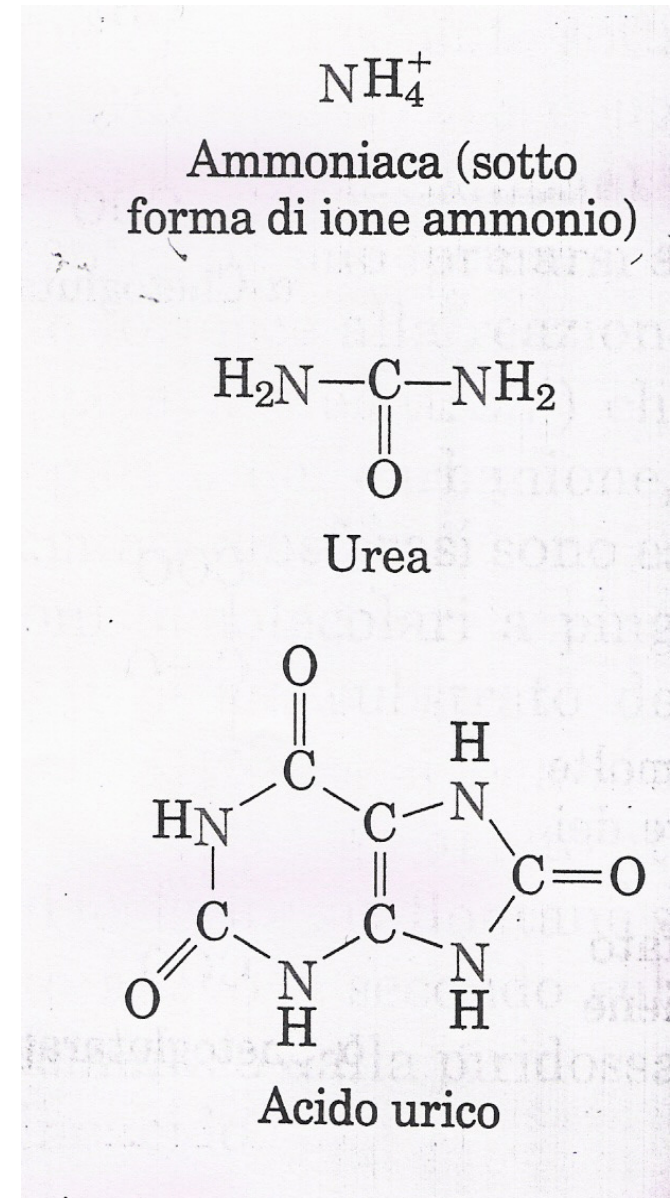
Destino dell'azoto alfa-amminico

Non viene utilizzato per scopi energetici

Prende parte solo in misura ridotta alla biosintesi delle basi azotate dei nucleotidi

Per la maggior parte viene eliminato sotto forma di:

- **ammoniaca**, tossica, la cui sintesi non è dispendiosa (animali ammoniotelici, pesci).
- **acido urico** (animali uricotelici, rettili, uccelli)
- **urea** (animali ureotelici, mammiferi)



Degradazione degli amminoacidi

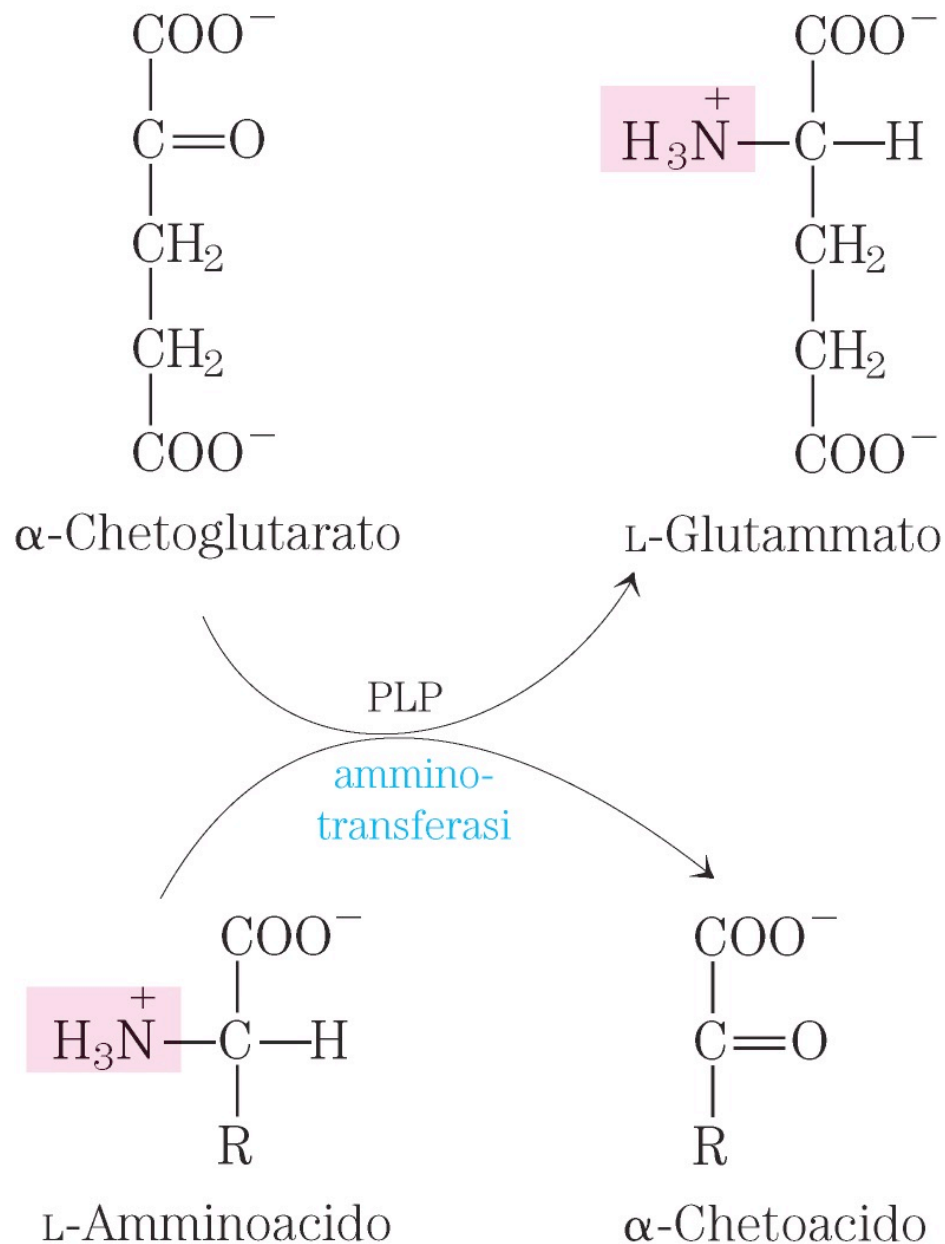
La degradazione degli AA avviene essenzialmente nel fegato e nel muscolo, che utilizza soprattutto AA a catena ramificata, (BCAA, leucina, isoleucina e valina).

- Gli enzimi sono localizzati nel citosol.
- La prima tappa prevede la rimozione del gruppo α -amminico, un processo che consta di due passaggi e si possono individuare alcuni tipi di reazioni metaboliche comuni più o meno a tutti i 20 AA :
 - 1) formazione di glutammato mediante reazioni di **transamminazione**;
 - 2) **deamminazione ossidativa** del glutammato con produzione di ammoniaca e α -chetoglutarato.

Rimozione del gruppo alfa-amminico: le transamminasi

Le transamminasi o amminotransferasi sono enzimi che catalizzano il trasferimento reversibile di un gruppo alfa amminico da un AA ad un atomo di C alfa di un alfa-chetoacido (non vi è una deaminazione netta)

L'AA si trasforma nel chetoacido corrispondente e l'alfa-chetoacido nell'AA corrispondente



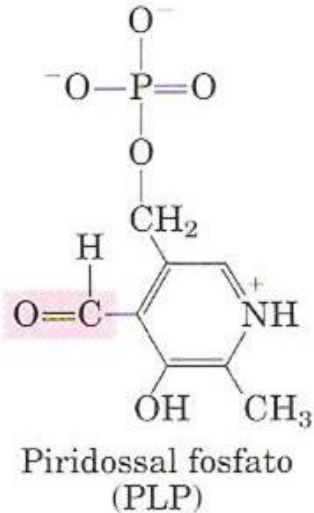
La reazione catalizzata dalle transamminasi

In molte reazioni, l'acceptore del gruppo amminico è l' α -chetogluarato.

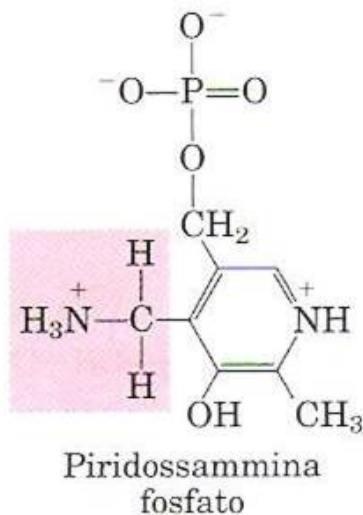
La reazione è reversibile

Tutte le amminotrasferasi utilizzano come coenzima il piridossalfosfato (PLP)

Transamminasi o amminotransferasi.



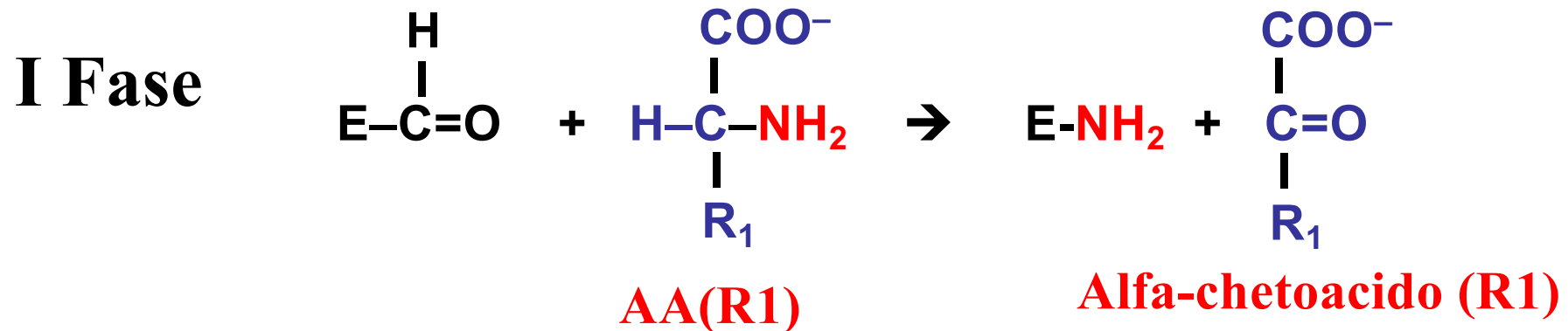
Non posseggono una stretta specificità e possono catalizzare la transaminazione di diversi AA.



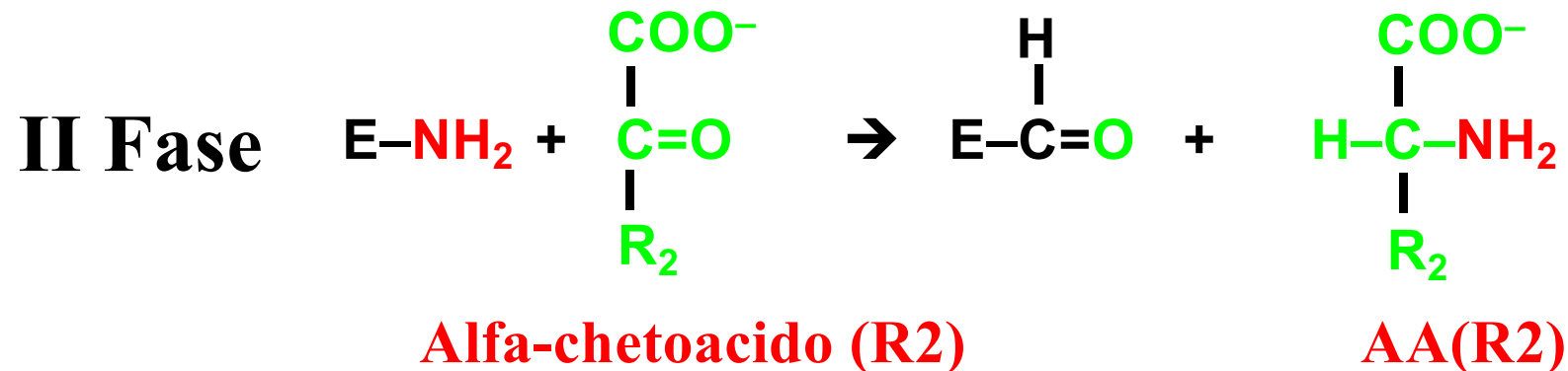
Il coenzima piridossal-5-fosfato (derivato della vitamina B6) funziona da trasportatore del gruppo amminico

Enzimi a piridossal-fosfato: meccanismo ping-pong

Conversione di un amminoacido in un alfa-chetoacido



Conversione dell'alfa-chetoacido in un amminoacido



Intermedio di reazione: base di Schiff

Transamminasi o amminotrasferasi

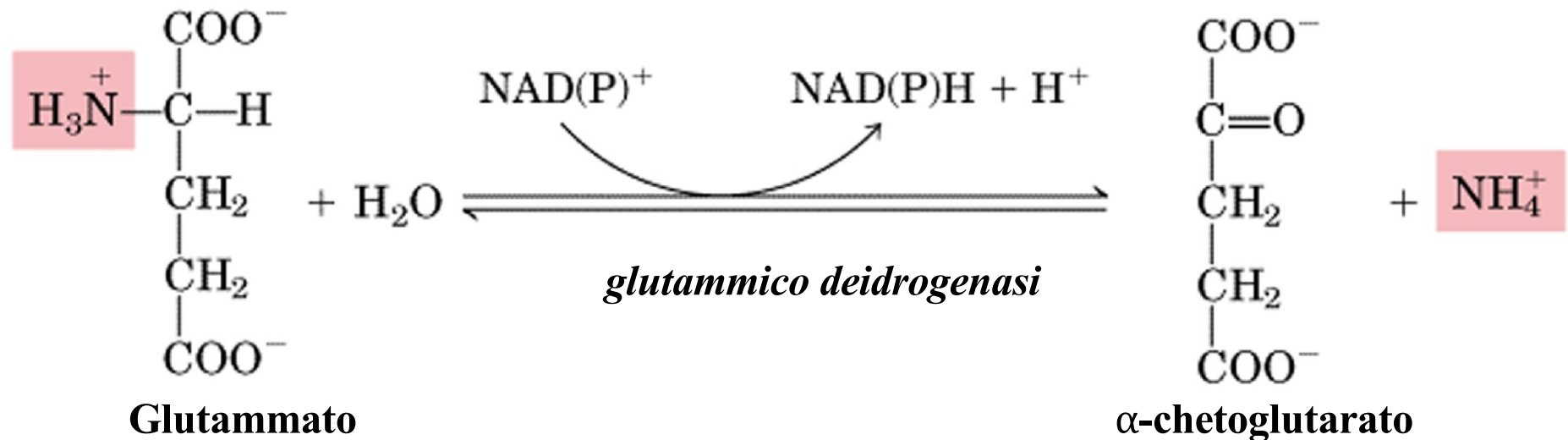
Catalizzano il trasferimento del gruppo α -amminico da un amminoacido ad un α -chetoacido (essenzialmente α -chetoglutarato, ossalacetato o piruvato), con formazione di un diverso amminoacido (rispettivamente **glutammato, aspartato o alanina**) ed un nuovo α -chetoacido.

- 1) Amminoacido + α -chetoglutarato \rightarrow α -chetoacido + **glutammato**
- 2) **Glutammato** + ossalacetato \rightarrow α -chetoglutarato + **aspartato**
- 3) **Glutammato** + piruvato \rightarrow α -chetoglutarato + **alanina**

Deaminazione ossidativa del glutammato

Questa reazione avviene nel citoplasma degli epatociti ed è catalizzata dall'enzima *glutammico deidrogenasi* che provoca la rimozione di uno ione ammonio e contemporanea ossidazione dell'atomo di carbonio a cui esso era legato.

Utilizza sia NAD^+ sia NADP^+ come accettore di elettroni.



Il ΔG di questa reazione è 30 kJ/mole, ma l'enzima funziona in vivo in condizioni vicine all'equilibrio ($\Delta G = 0$) pertanto le concentrazioni relative dirigono la reazione. **Lo ione ammonio viene poi convertito in urea per essere escreto.** La reazione inversa è importante per la rimozione dell'ammoniaca molto tossica.

Trasporto del gruppo alfa-amminico

L'ammoniaca è una specie molto tossica, pertanto non può essere trasportata liberamente nel circolo sanguigno ma viene trasformata in altre molecole meno tossiche e più solubili.

Dal muscolo al fegato è trasportata sotto forma di alanina (Ciclo glucosio-alanina)

Dagli altri tessuti al fegato è trasportata sotto forma di glutamina.

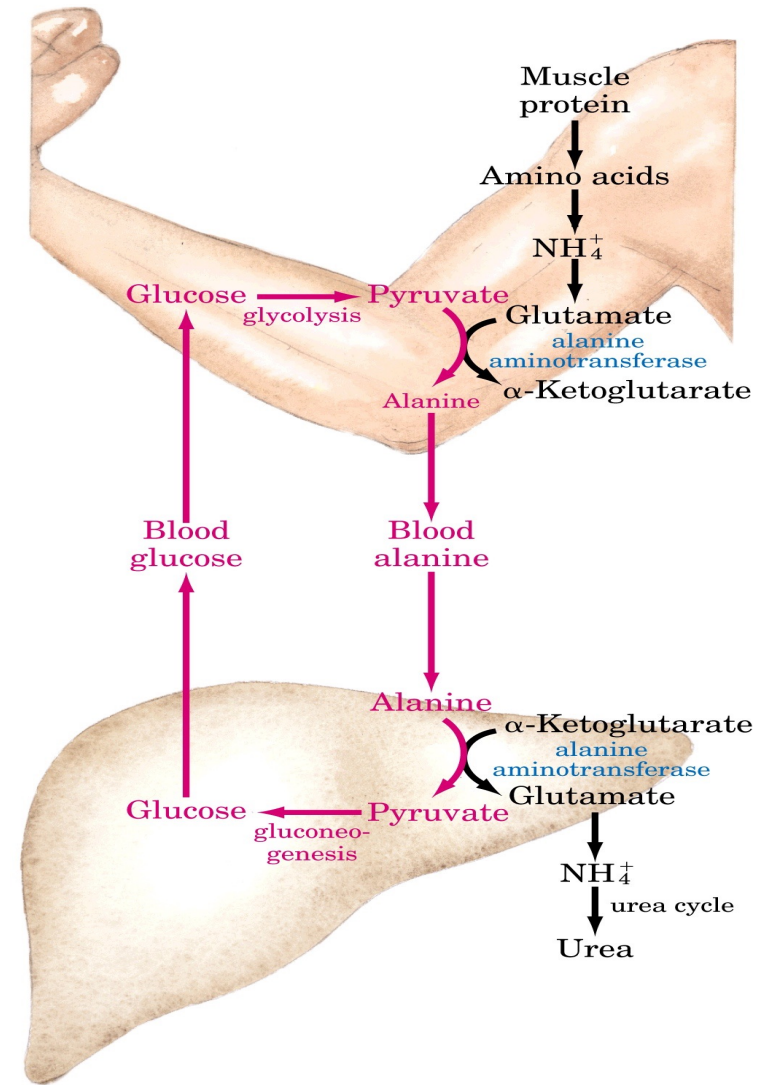
Nel fegato, l'ammoniaca è trasformata in urea (Ciclo dell'urea) che poi è escreta con le urine a livello renale.

Ciclo glucosio-alanina

L'ammoniaca prodotta dalla degradazione degli aminoacidi nel muscolo, viene trasportata sotto forma di alanina formata a partire dal piruvato (*alanina amminotrasferasi*, isoenzima muscolare).

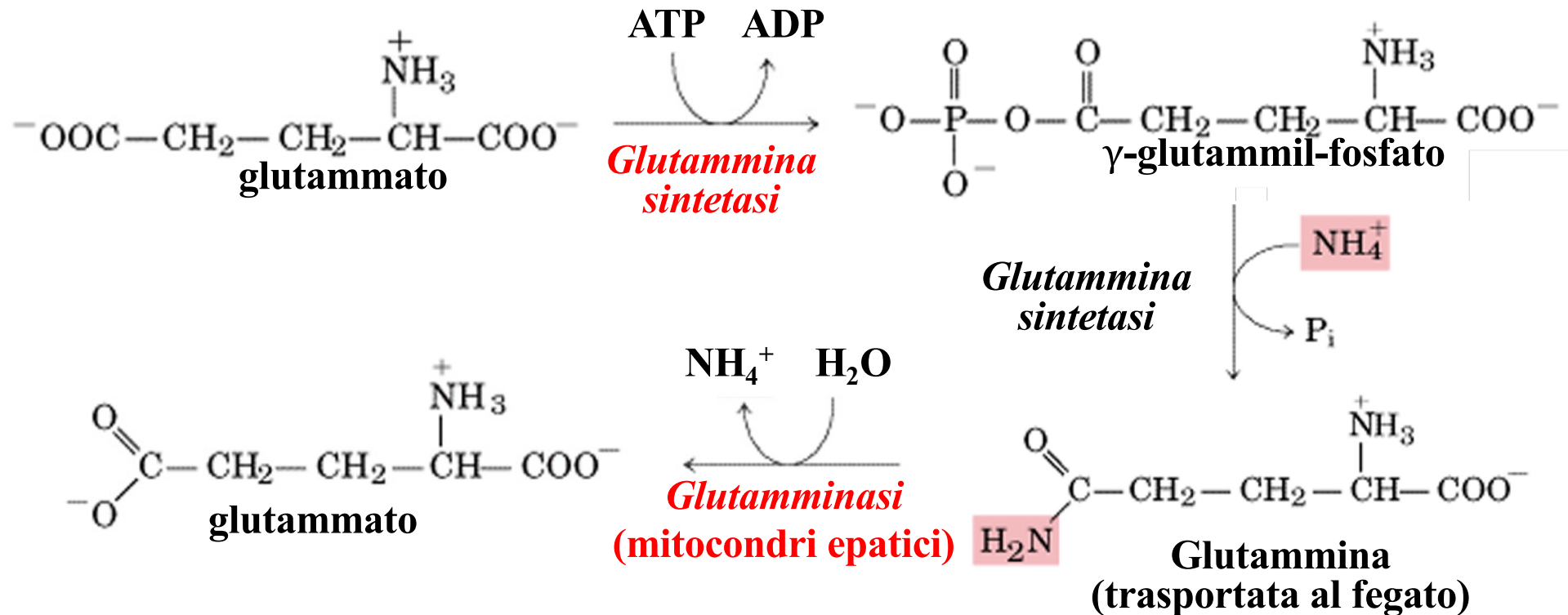
Negli epatociti il gruppo amminico dell'alanina è trasferito all' α -chetoglutarato formando glutammato e piruvato (*alanina amminotrasferasi*, isoenzima epatico).

Il glutammato formerà ammoniaca grazie all'azione dell'enzima *glutammico deidrogenasi*. Il piruvato potrà formare glucosio attraverso la gluconeogenesi.



Trasporto del gruppo alfa-amminico dagli altri tessuti

L'ammoniaca, formata negli altri tessuti dalle transamminasi, viene trasformata invece in **glutamina** attraverso le seguenti reazioni catalizzate da due enzimi nelle cellule di due tessuti diversi.

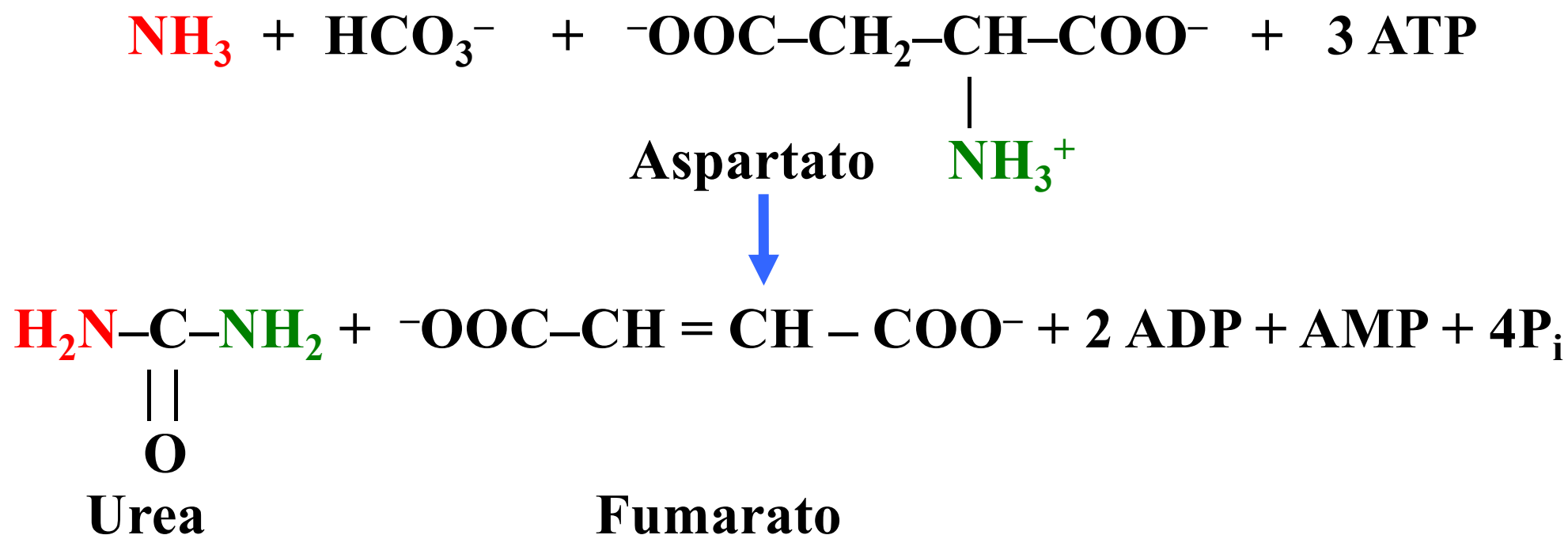


La glutamina non è tossica e viene trasportata al fegato dal circolo sanguigno. Qui viene trasformata dalla *glutaminasi* in glutammato ed ammoniaca ed entra nel ciclo dell'urea.

Il ciclo dell'urea

Porta alla fissazione degli ioni ammonio tossici con formazione di urea che viene poi eliminata con le urine.

La reazione complessiva è la seguente:



*Pertanto i due atomi di azoto dell'urea provengono:
dall'ammoniaca e dall'aspartato;*

- l'atomo di carbonio proviene invece dallo ione bicarbonato

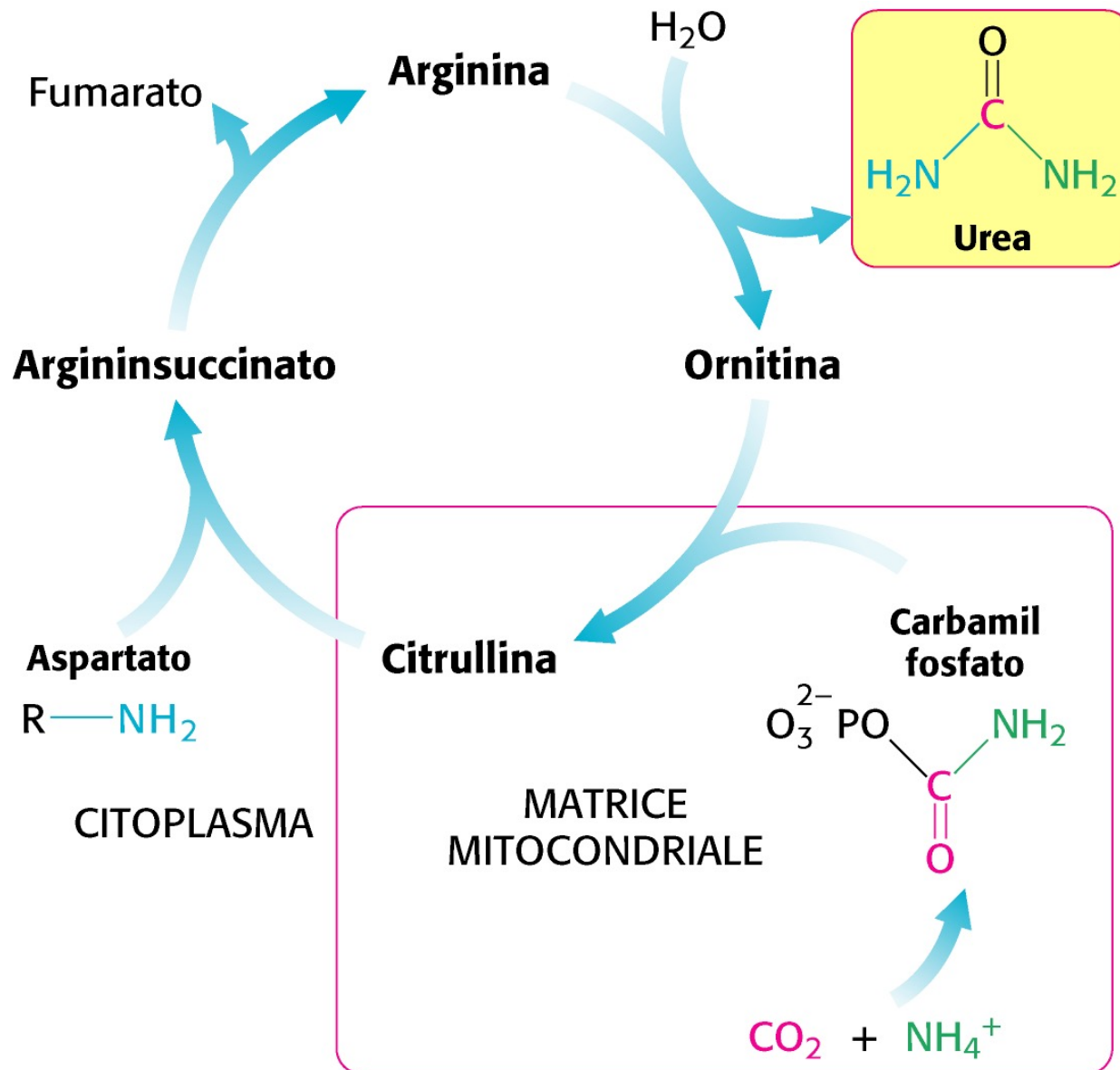
Ciclo dell'urea

Avviene nel fegato

Consiste di 5 reazioni:

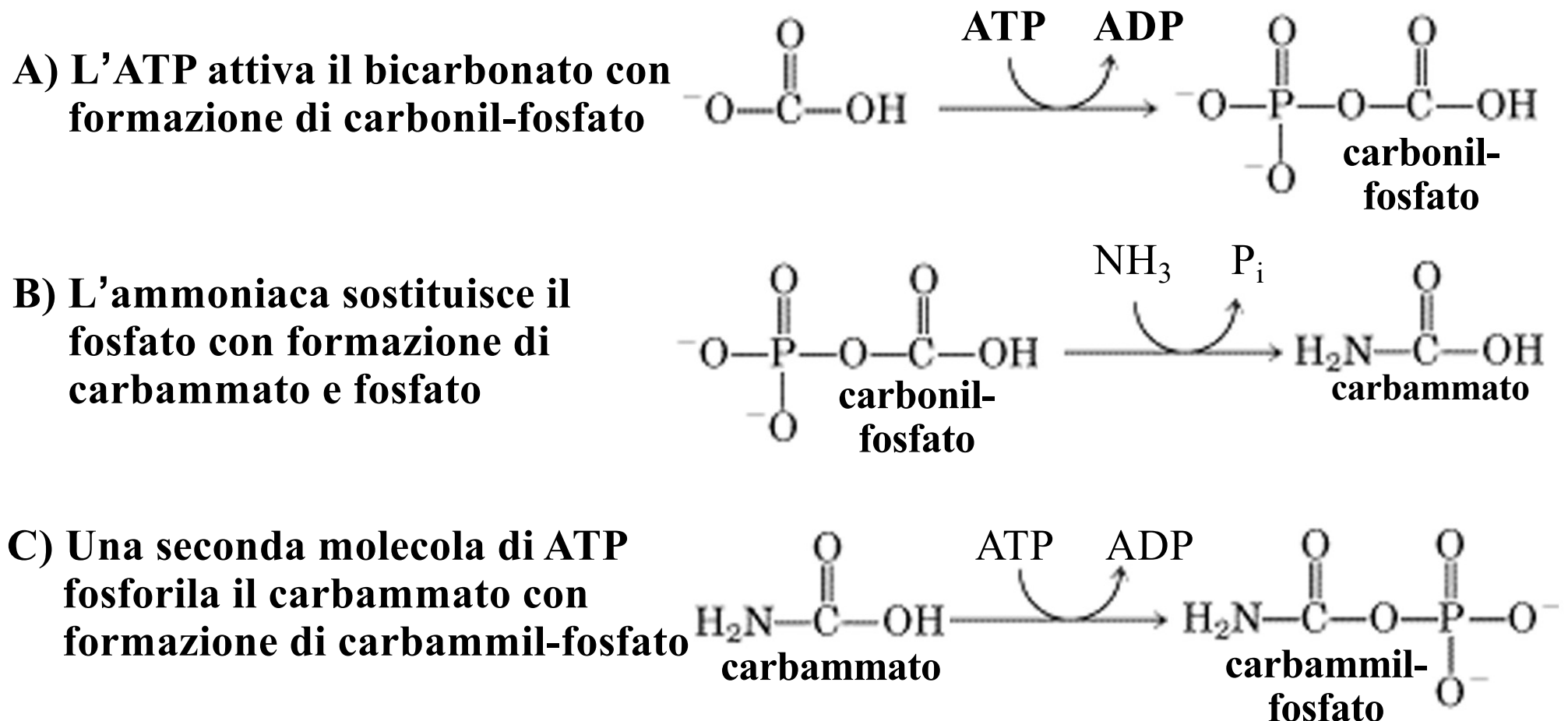
2 mitocondriali e 3 citosoliche.

Presenza di 2 AA non proteino-genici: **citrullina ed ornitina**



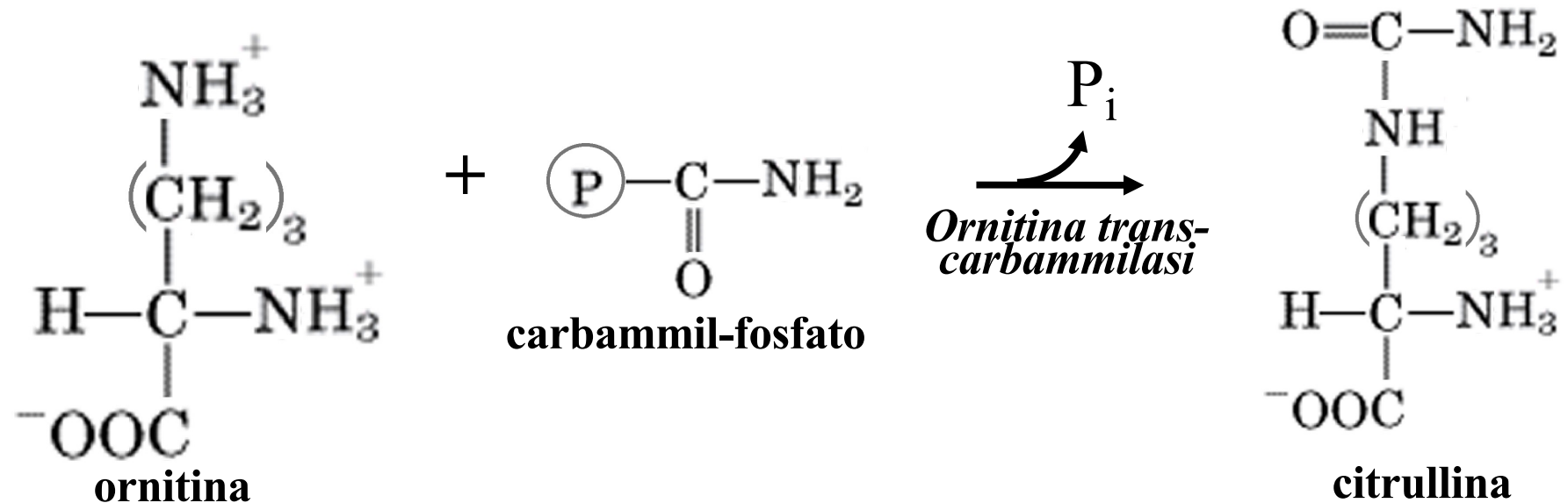
Le reazioni del ciclo dell'urea

La reazione 1 del ciclo dell'urea: *carbammil-fosfato sintetasi*. Avviene nella matrice mitocondriale in tre fasi.



La reazione 2: *ornitina trans-carbammilasi*.

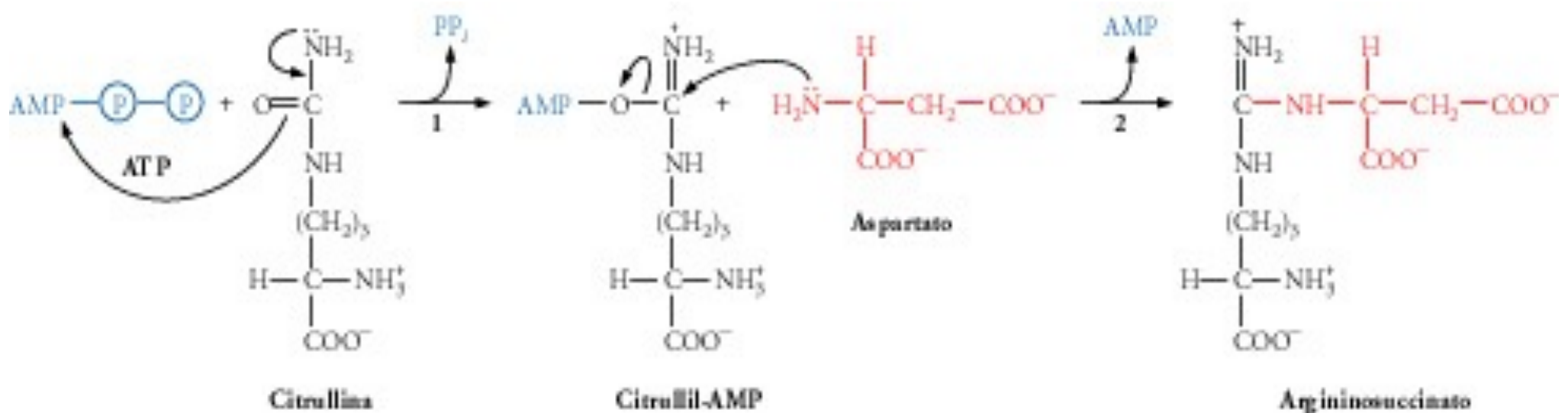
Si ha il trasferimento del gruppo carbammilico all'ornitina, un aminoacido non proteico prodotto dal ciclo dell'urea stesso, con formazione di citrullina.



La reazione avviene nella matrice mitocondriale pertanto l'ornitina, sintetizzata nel citoplasma entra nel mitocondrio con un sistema di trasporto specifico. Inoltre, siccome le reazioni successive della biosintesi dell'urea avvengono nel citoplasma, anche per la citrullina c'è un sistema di trasporto specifico, ma in direzione opposta.

La reazione 3: *arginin-succinato sintetasi*.

Condensazione della citrullina con una molecola di aspartato con formazione di arginin-succinato e consumo di ATP ad AMP e 2 P_i.

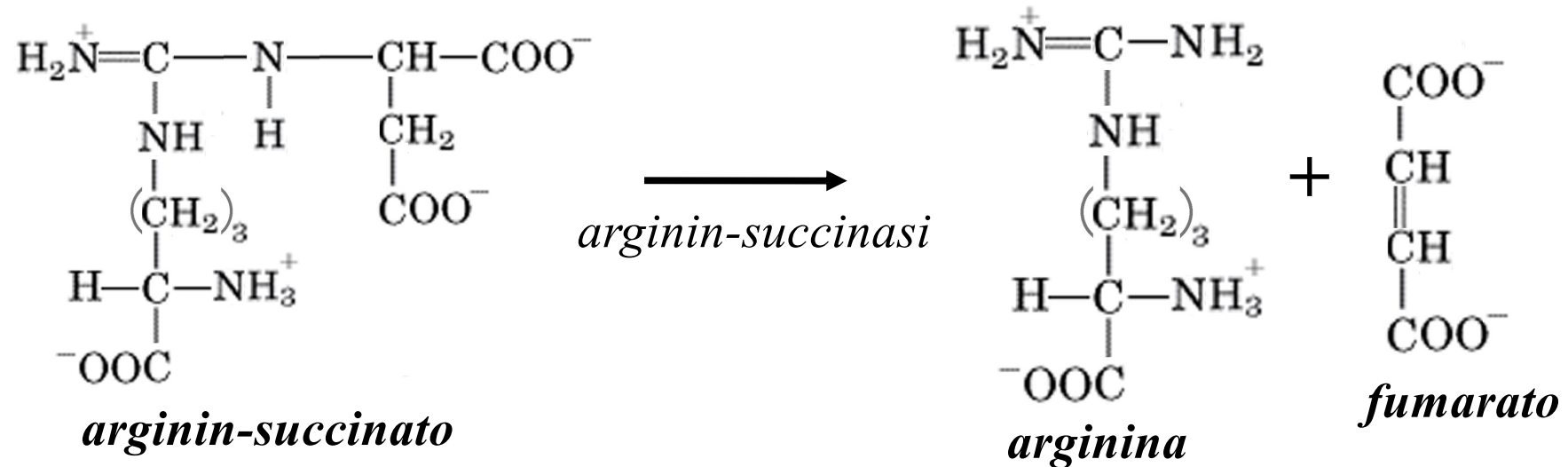


In questa reazione, che avviene nel citoplasma viene acquisito il secondo atomo di azoto dell'urea.

Il pirofosfato viene idrolizzato dalla pirofosfatasi. Si ha quindi il consumo di due legami ad alto contenuto energetico.

La reazione 4: *arginin-succinasi*.

Idrolisi dell'arginin-succinato in arginina e fumarato.

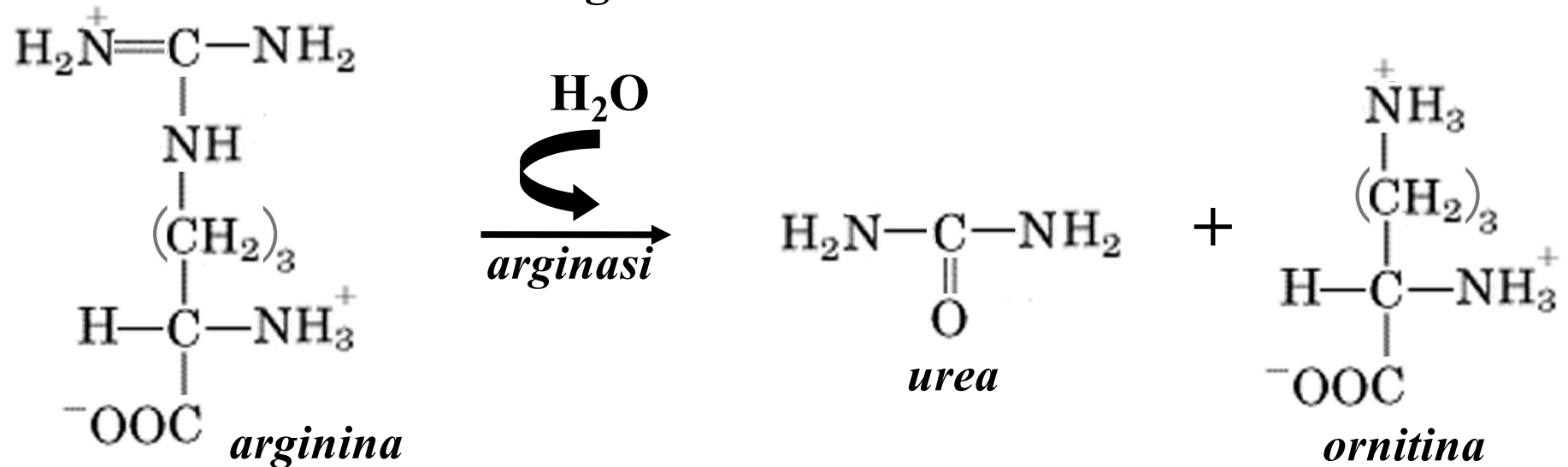


Il fumarato viene trasformato prima in malato (*fumarasi*) e poi in ossalacetato (*malato deidrogenasi*). Questi enzimi sono gli stessi del ciclo di Krebs, ma citoplasmatici. **La MDH produce inoltre NADH.** L'ossalacetato può generare aspartato, un intermedio del ciclo, grazie all'azione della *transamminasi*.

L'arginina rappresenta il precursore immediato dell'urea.

La reazione 5: *arginasi*.

Nella reazione finale del ciclo dell'urea si ha l'idrolisi dell'arginina in urea e ornitina



L'ornitina può riprendere il ciclo dopo il trasporto nel mitocondrio. L'urea, molto solubile in acqua, viene rilasciata nel circolo sanguigno e trasportata al tessuto renale, dove viene escreta tramite l'urina.

Anche se nel ciclo dell'urea vi è consumo di 4 molecole di ATP, l'energia dei legami fosfoanidridici viene più che recuperata, infatti si ha la produzione di NADPH (glutammico deidrogenasi) e NADH (malato deidrogenasi) che possono generare 6 molecole di ATP.

Degradazione dello scheletro carbonioso degli aminoacidi

Lo scheletro carbonioso degli aminoacidi viene trasformato in intermedi di altre vie metaboliche.

Sulla base del tipo di intermedio prodotto si possono distinguere due classi di aminoacidi: glucogenici e chetogenici.

Gli aminoacidi glucogenici vengono degradati a piruvato, α -chetoglutarato, succinil-CoA oppure ossalacetato; tutte queste molecole sono intermedi del metabolismo glucidico.

Gli aminoacidi chetogenici vengono degradati ad acetil-CoA, oppure acetoacetato; queste molecole sono invece coinvolti nel metabolismo dei grassi.

Pertanto, lo scheletro carbonioso degli aminoacidi può portare alla produzione di energia sotto forma di ATP, o può essere utilizzato per la sintesi di altre biomolecole.

Biosintesi degli amminoacidi

Gli amminoacidi vengono classificati in essenziali e non essenziali in dipendenza della capacità degli organismi di sintetizzarli.

NON ESSENZIALI

- Alanina
- Asparagina
- Aspartato
- Cisteina
- Glutammato
- Glutammina
- Glicina
- Prolina
- Serina
- Tirosina

ESSENZIALI

- Arginina
- Istidina
- Isoleucina
- Leucina
- Lisina
- Metionina
- Fenilalanina
- Treonina
- Tryptofano
- Valina

Gli amminoacidi non essenziali vengono sintetizzati attraverso vie semplici che partono da quattro intermedi metabolici comuni: piruvato, ossalacetato, α -chetoglutarato e 3-fosfoglicerato.

Le vie metaboliche per la sintesi degli amminoacidi essenziali, presenti solo nelle piante, sono state perse durante l'evoluzione forse a causa della semplice reperibilità di tali molecole.

Catabolismo degli aminoacidi

Vie seguite dallo scheletro carbonioso e dai gruppi amminici

