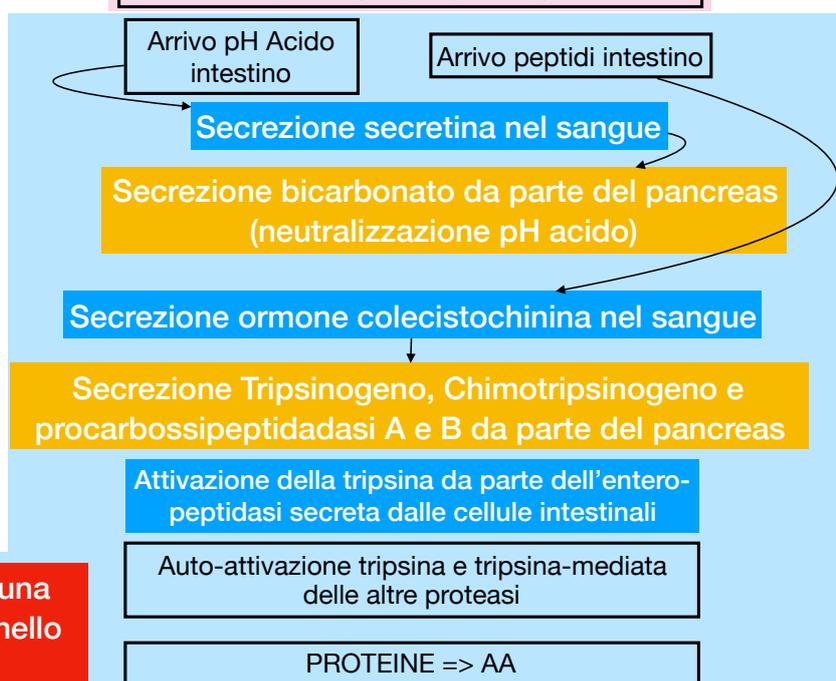
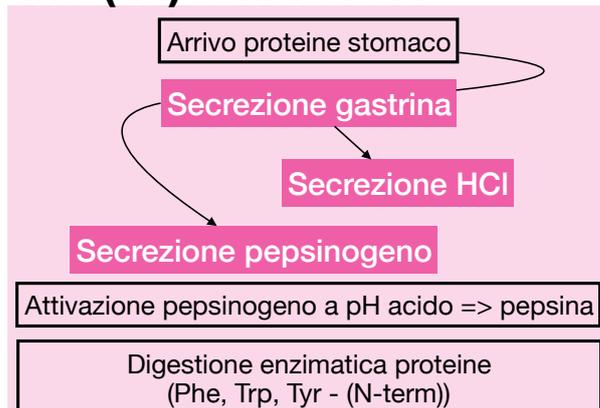
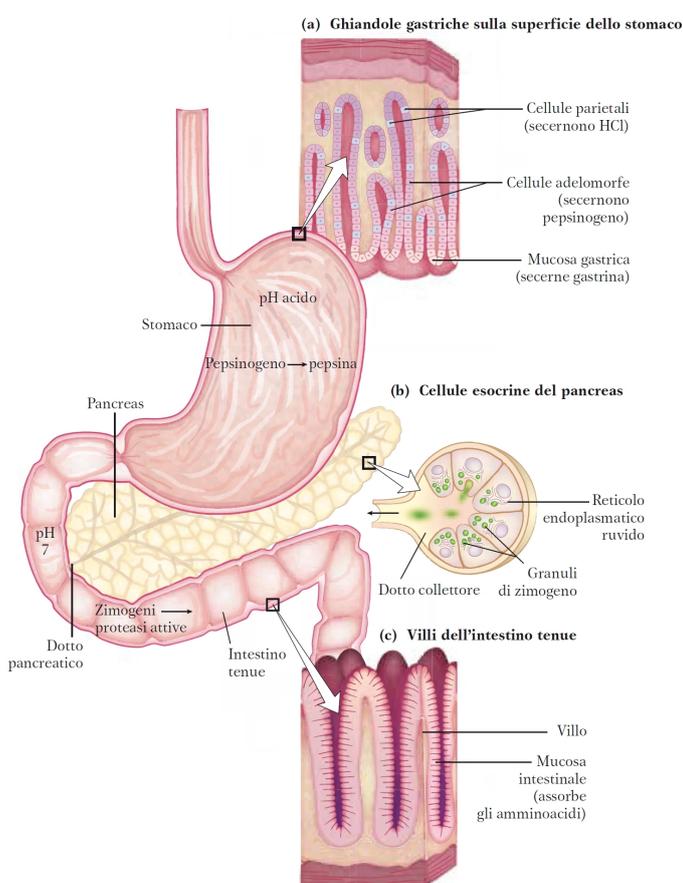


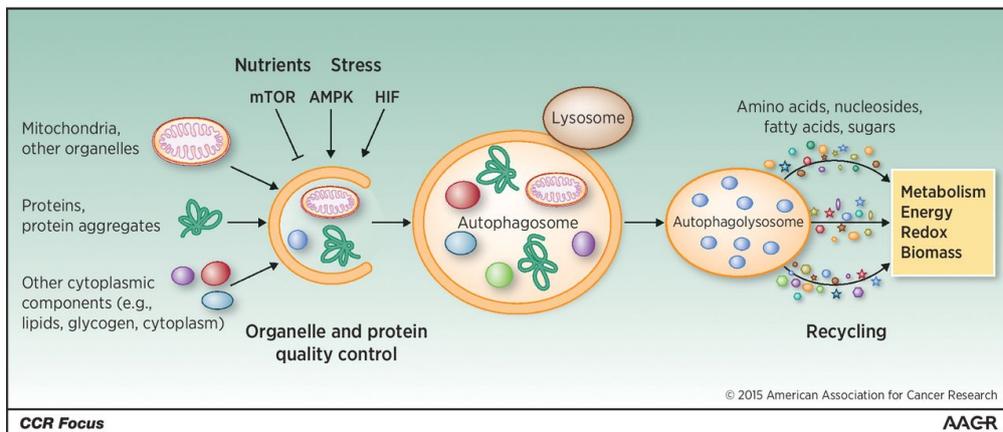
Ossidazione
degli amminoacidi
e produzione
dell'urea

Assorbimento delle proteine (aa) dalla dieta



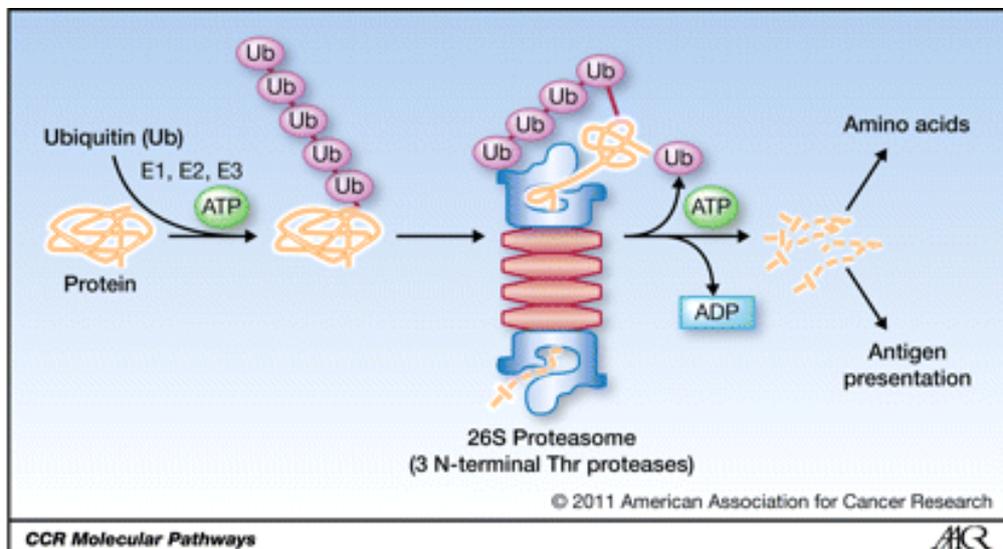
NB: Sistema a cascata per prevenire un'inoportuna attivazione delle proteasi prima del loro giungere nello stomaco e/o nell'intestino

Degradazione della proteine intracellulari...alcuni esempi...



Autofagia

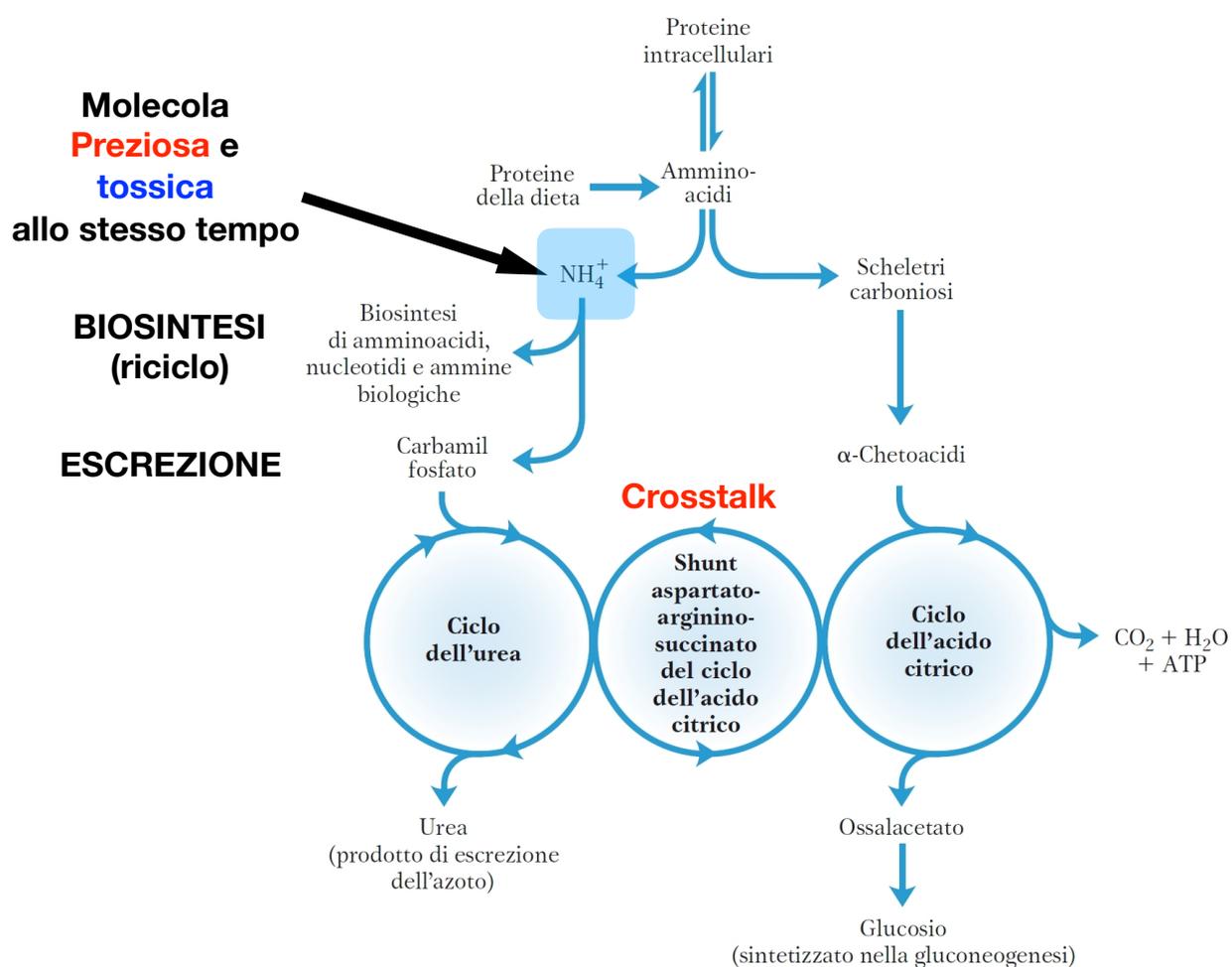
Clin Cancer Res 2015 Nov 15;21(22):5037-46.



**Degradazione delle
proteine
mediata dal
proteasoma**

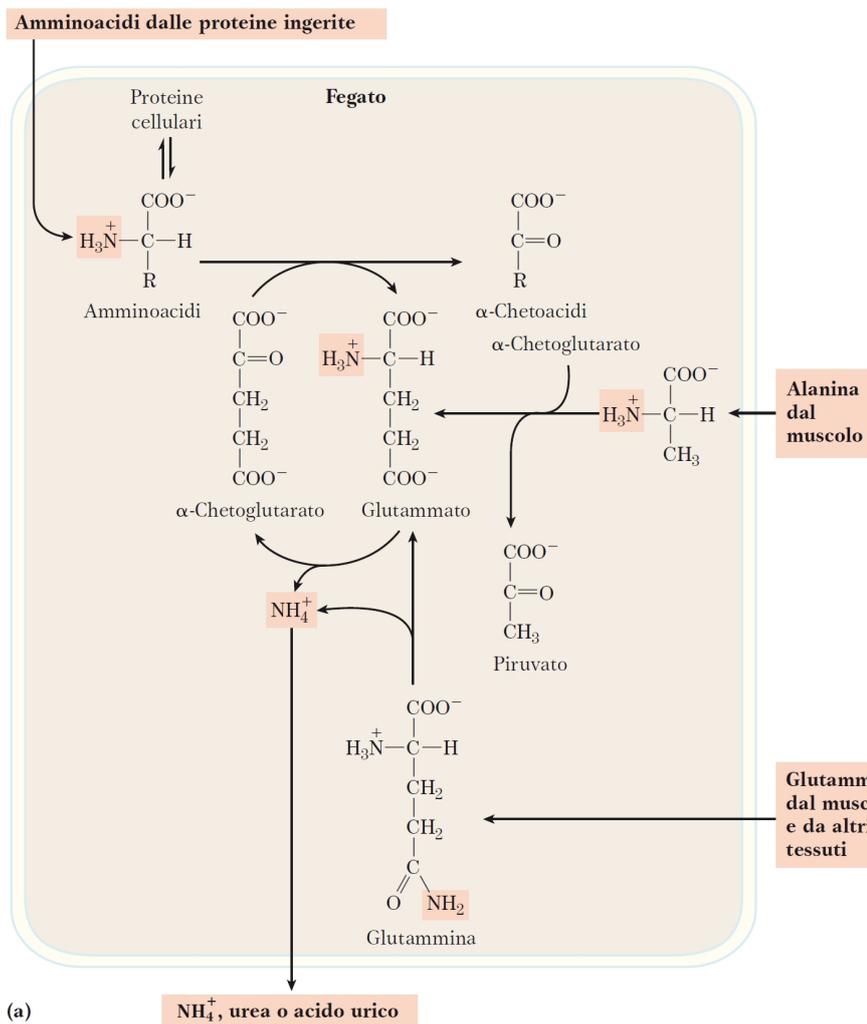
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0853

Schema generale del catabolismo degli amminoacidi e della interconnessione ciclo urea / ciclo acido citrico



Punti cardine nel catabolismo dei gruppi amminici

Fegato: centrale operativa



AA chiave:

- 1) **Glutamato**
- 2) **Glutammina**
- 3) **Alanina**

Reazione chiave:

Transaminazione

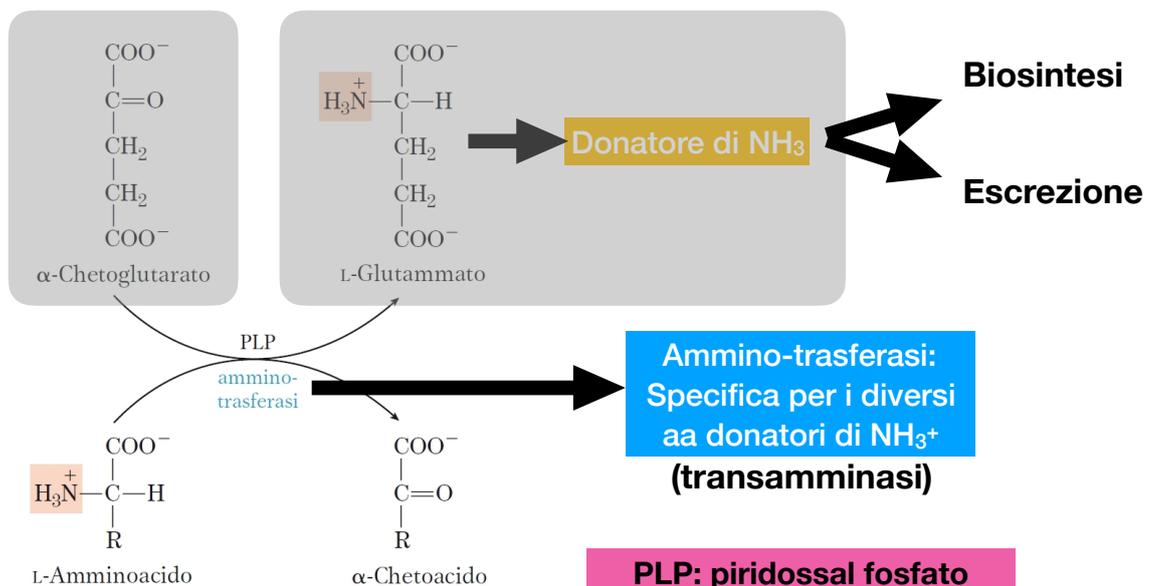
Coppie Chiave:

- Glutamato / alfa-chetoglutarato**
- Glutammina / Glutamato**
- Alanina / Piruvato**

Veicolo per gruppi amminici
PERIFERIA => FEGATO

(a)

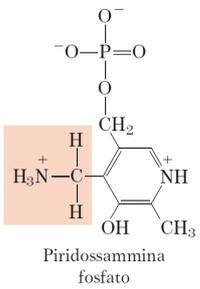
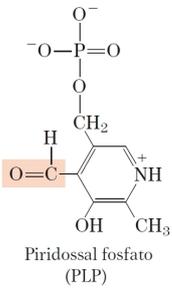
Ammino-trasferasi e alfa-Chetoglutarato / L-Glutammato



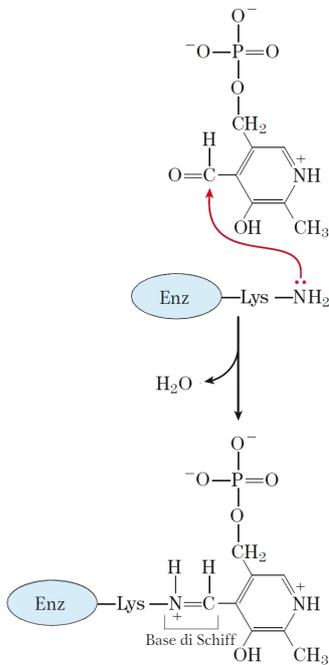
Reazioni all'equilibrio ($\Delta G'^{\circ} = 0$)

PLP

cofattore nelle reazioni di transaminazione



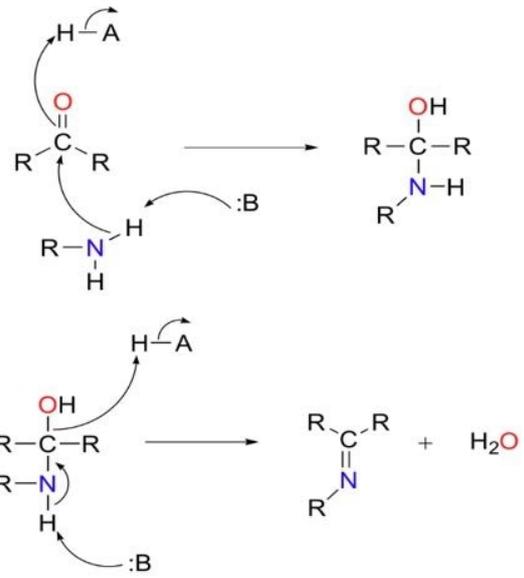
(a)



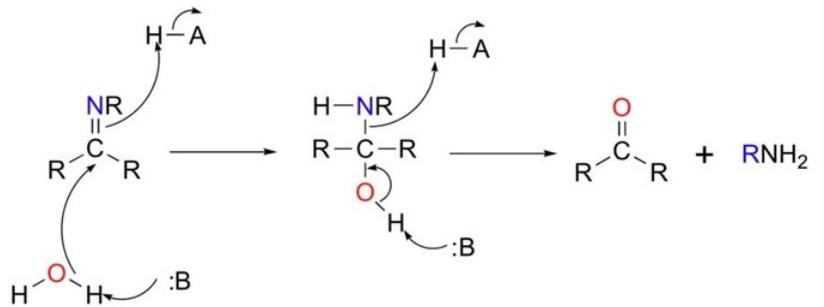
(b)

All'inizio della catalisi il PLP si trova legato all'enzima mediante una base di Schiff

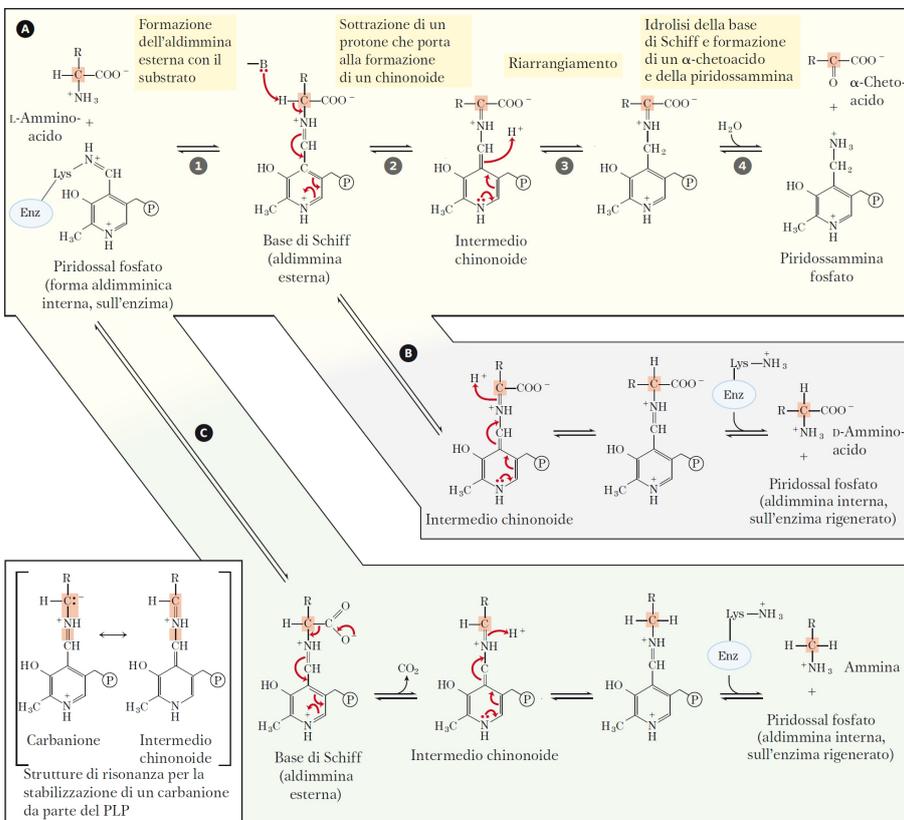
Formazione base di Schiff



Idrolisi base di Schiff



Piridossal fosfato (Transamminazione / Racemizzazione / Decarbossilazione)



PLP: ruolo in **transamminazione**

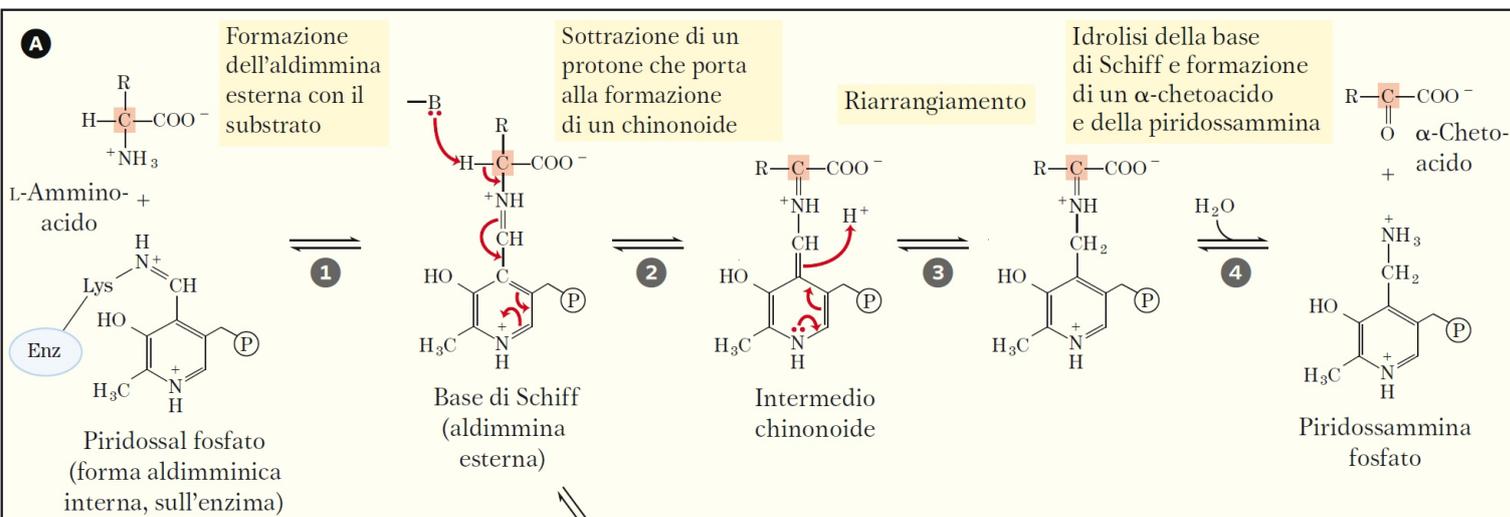
Quando è terminato il trasferimento del gruppo amminico dall'amminoacido allora entra in gioco **l'alfa-chetoglutarato** che prende il posto dell'alfa-chetoacido uscente e la reazione procede in senso inverso, alla fine uscirà glutammato

PLP: ruolo in **racemizzazione** di aminoacidi : da L- a D-aminoacido

PLP: ruolo in **decarbossilazione** di aminoacidi: da aminoacido ad ammina

Transamminazione: reazione a **ping-pong** (entra aminoacido, esce chetoacido, entra **alfa-chetoglutarato**, esce **glutammato**)

Piridossal fosfato - Transamminazione



Base di Schiff
INTERNA
LISINA

Base di Schiff
ESTERNA
AA

Rilascio
CHETOACIDO dell'AA

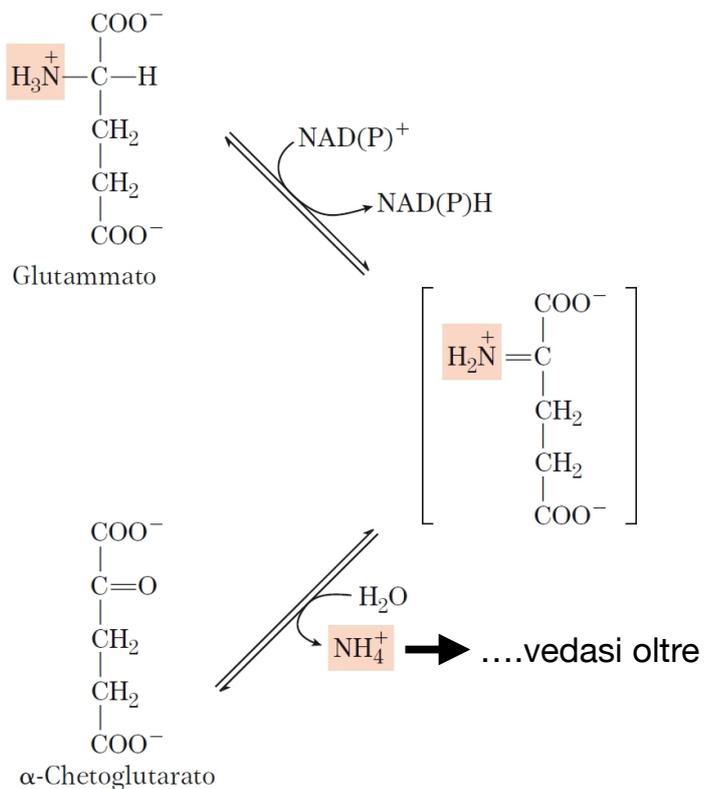
Esce
Glutammato

Entra
Glutarato

L-Glutammato deidrogenasi

La combinazione dell'azione della **transamminasi** e della **deidrogenasi** viene detta anche **transdeaminazione** (avviene nei mitocondri degli epatociti)

Logica generale: aa => gruppo amminico su glutammato => rilascio di ammoniaca



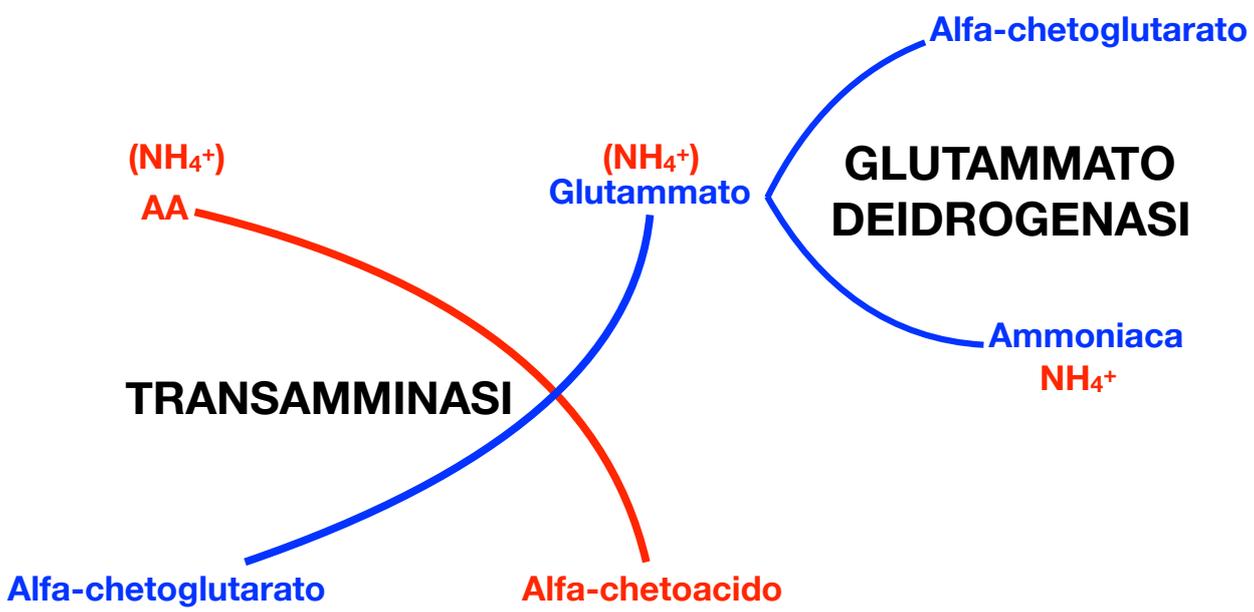
Enzima allosterico
L-Glutammato deidrogenasi

\downarrow
GTP, ATP
 Inibizione in condizioni di stato energetico buono e attivazione in caso contrario

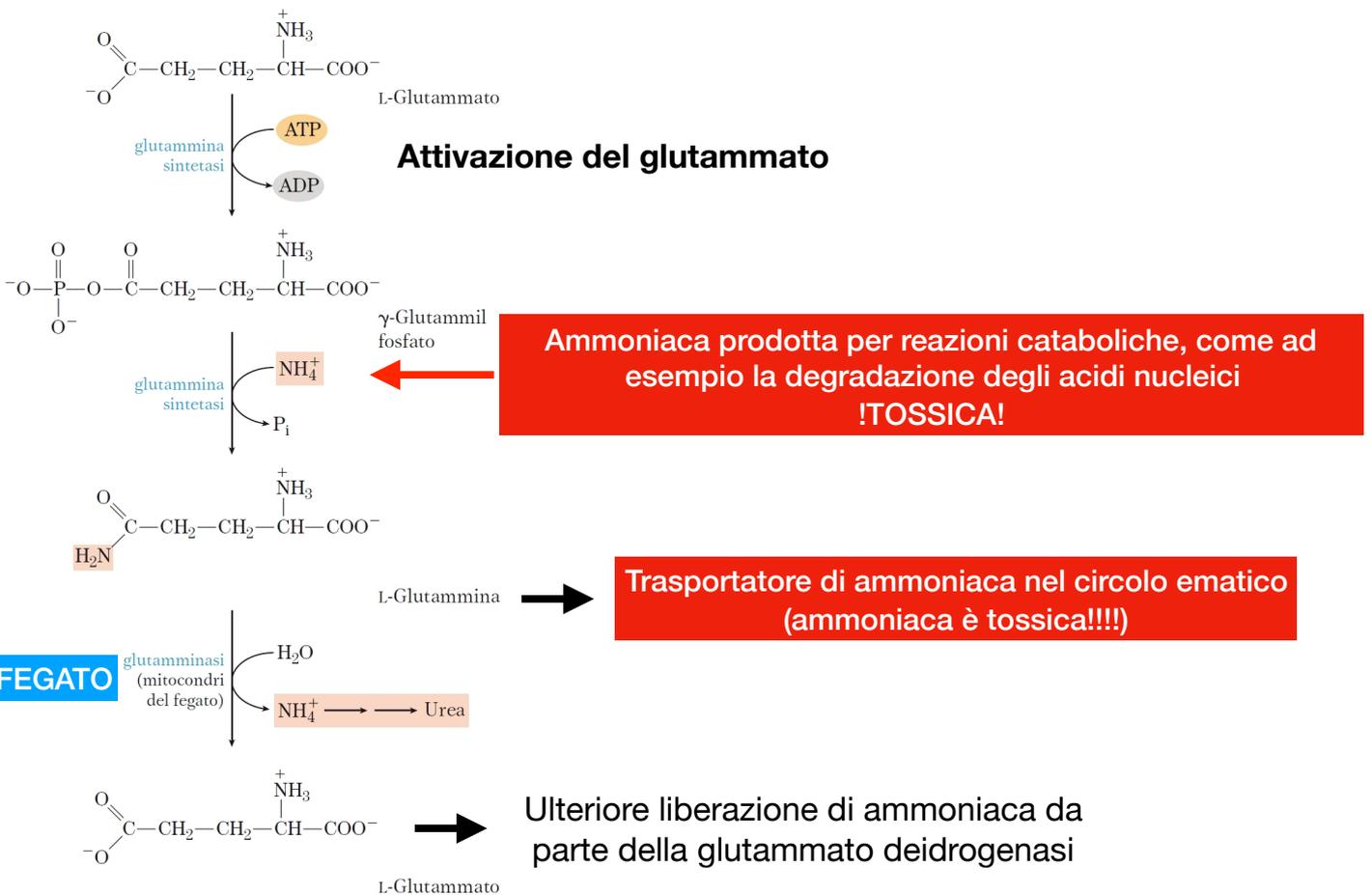
\uparrow
ADP

Catabolismo degli aa a scopo energetico

(Ciclo di Krebs o gluconeogenesi)

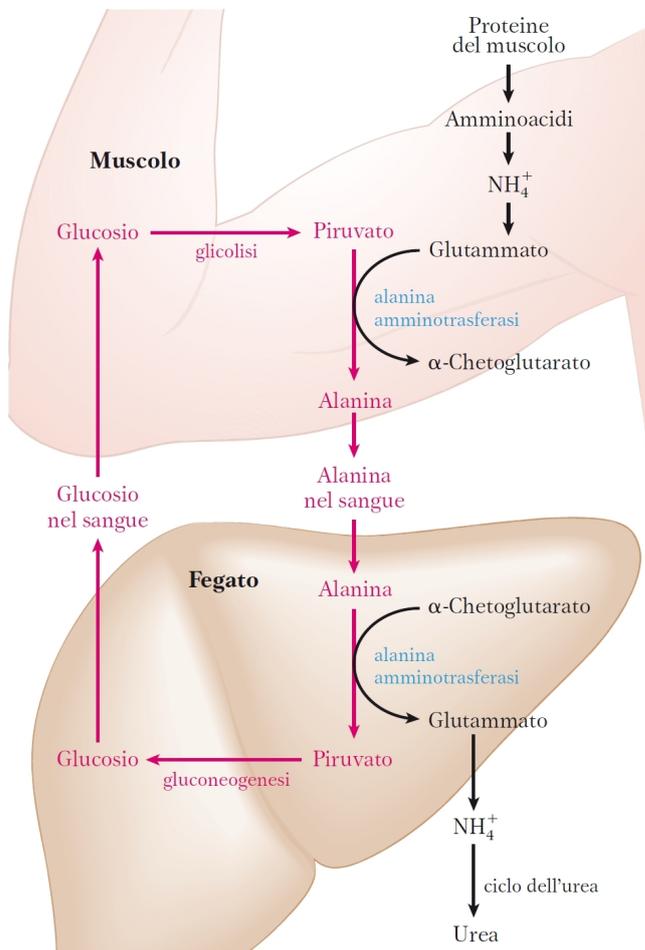


Glutamina: trasporto di NH_4^+ dai tessuti periferici al fegato



Alanina: trasporto di NH_4^+ dal tessuto muscolare al fegato

Condizione di intensa attività muscolare in condizione di ipoglicemia (quando sono attivati i meccanismi di degradazione delle proteine per la produzione energetica)



Prima reazione di transaminazione
aa / Alfa-chetoglutarato

Seconda reazione di transaminazione
Glutammato / piruvato

NB: in queste condizioni il piruvato andrebbe ad accumularsi nel muscolo in deficit di ossigeno dove la prosecuzione del metabolismo energetico attraverso il ciclo di Krebs è precluso. In questo modo, il piruvato che si accumulerebbe, andando a bloccare la stessa glicolisi, viene esportato nel fegato sotto forma di alanina e qui riconvertito in piruvato che potrà andare lungo la via della gluconeogenesi al fine di produrre glucosio che sarà a sua volta esportato nel muscolo. Questo sistema si affianca anche a quello delle fermentazione lattica che è un'altra strategia per far proseguire la glicolisi e quindi far sì che ci sia ATP a disposizione per la contrazione muscolare.

Eliminazione dell'azoto in eccesso

Tossica per l'organismo e soprattutto per il cervello
NH₃ è permeabile, anche se presente in bassa quantità nella forma non protonata il suo ingresso porta a disfunzioni



Impegna
Glutammato
per il
trasporto
attraverso
glutammina

Compete per trasporto transmembrana
con K⁺ alterando gli equilibri ionici e
potenziali transmembrana
Impegna Glutammato per la sua
rimozione, sottraendolo al suo ruolo di
precursore di neurotrasmettitori
(GABA)

SISTEMI di stoccaggio e trasporto (Glutammato, glutammina, alanina) **al FEGATO**

SISTEMI di **ESCREZIONE**

Organismi:

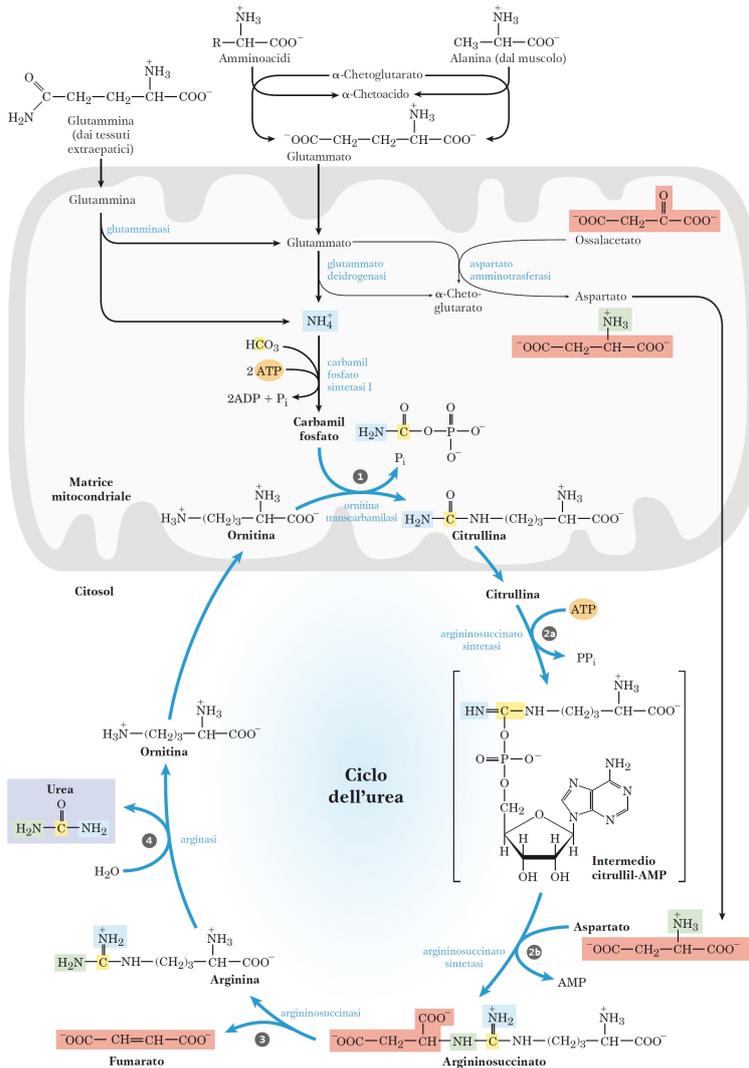
Ammoniotelici => ammoniaca

Ureotelici => urea

Uricotelici => acido urico

Ciclo dell'Urea (organismi ureotelici)

Ciclo dell'urea



- Reazioni di transaminazione** e **sintesi di glutammmina**;
- Ammoniaca che deriva da glutammato e glutammmina è attivata a **carbamil fosfato** (I° molecola ammoniacca);
- Aspartato** formato per transaminazione a partire da ossalacetato (II° molecola ammoniacca);
- Da Carbamilfosfato e **ornitina** a **citrullina**;
- Citrullina** e **aspartato** formano **argininsuccinato**;
- Argininsuccinato** viene scisso in **arginina** e **fumarato**;
- L'arginina** perde urea e riforma **ornitina**.

Coppie importanti:

Glutammati / alfa-chetoglutarato

Ossalacetato / Aspartato

Piruvato / Alanina

Attenzione: ossalacetato e fumarato sono molecole comuni anche al ciclo dell'acido citrico, come pure l'alfa-chetoglutarato.

Ci sono tre trasportatori sulla membrana mitocondriale:

(NB: spostamento indicati nei confronti dello spazio mitocondriale)

a) Malato (**IN**) / alfa-Chetoglutarato (**OUT**)

b) Glutammati (**IN**) / Aspartato (**OUT**)

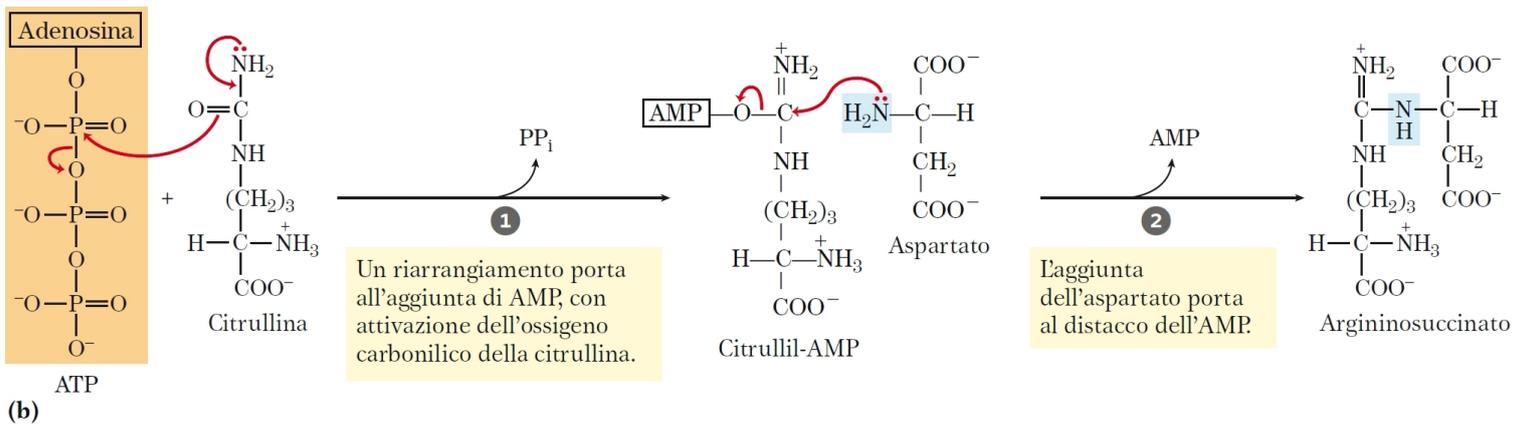
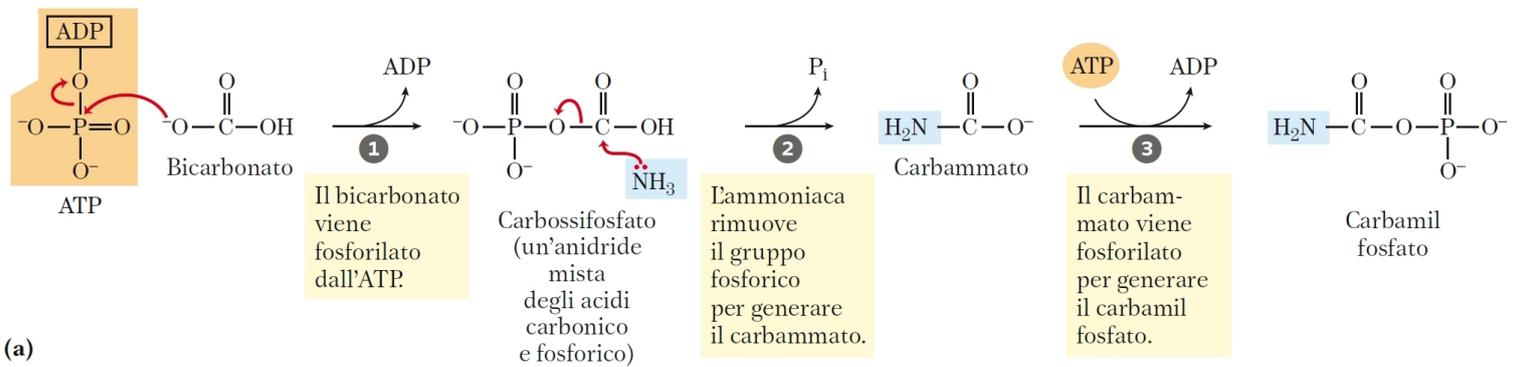
c) Glutammati (**IN**) / OH⁻ (**OUT**)

Malato come fonte di potere riducente importato nel mitocondrio (NADH non può entrare nel mitocondrio)

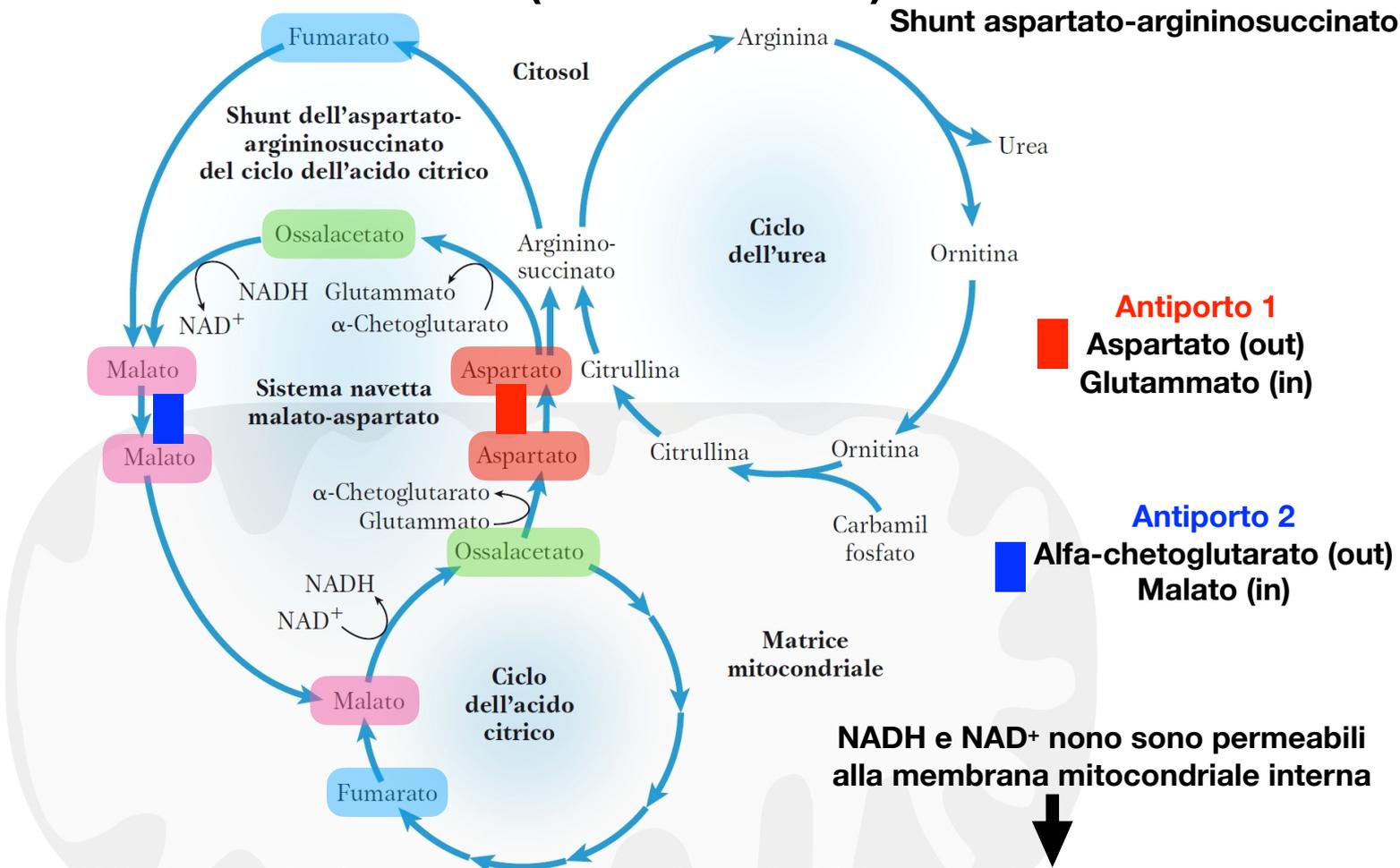
Esempio: aspartato da mitocondrio a citosol, qui è transaminato a ossalacetato, ridotto a malato e ritrasportato all'interno dove può dare nuovamente ossalacetato e NADH.

CO₂ deriva dal ciclo di Krebs attraverso le reazioni di decarbossilazione.

Carbamil fosfato sintetasi I (a) Argininsuccinato sintetasi (b) (meccanismi di attivazione tramite ATP)

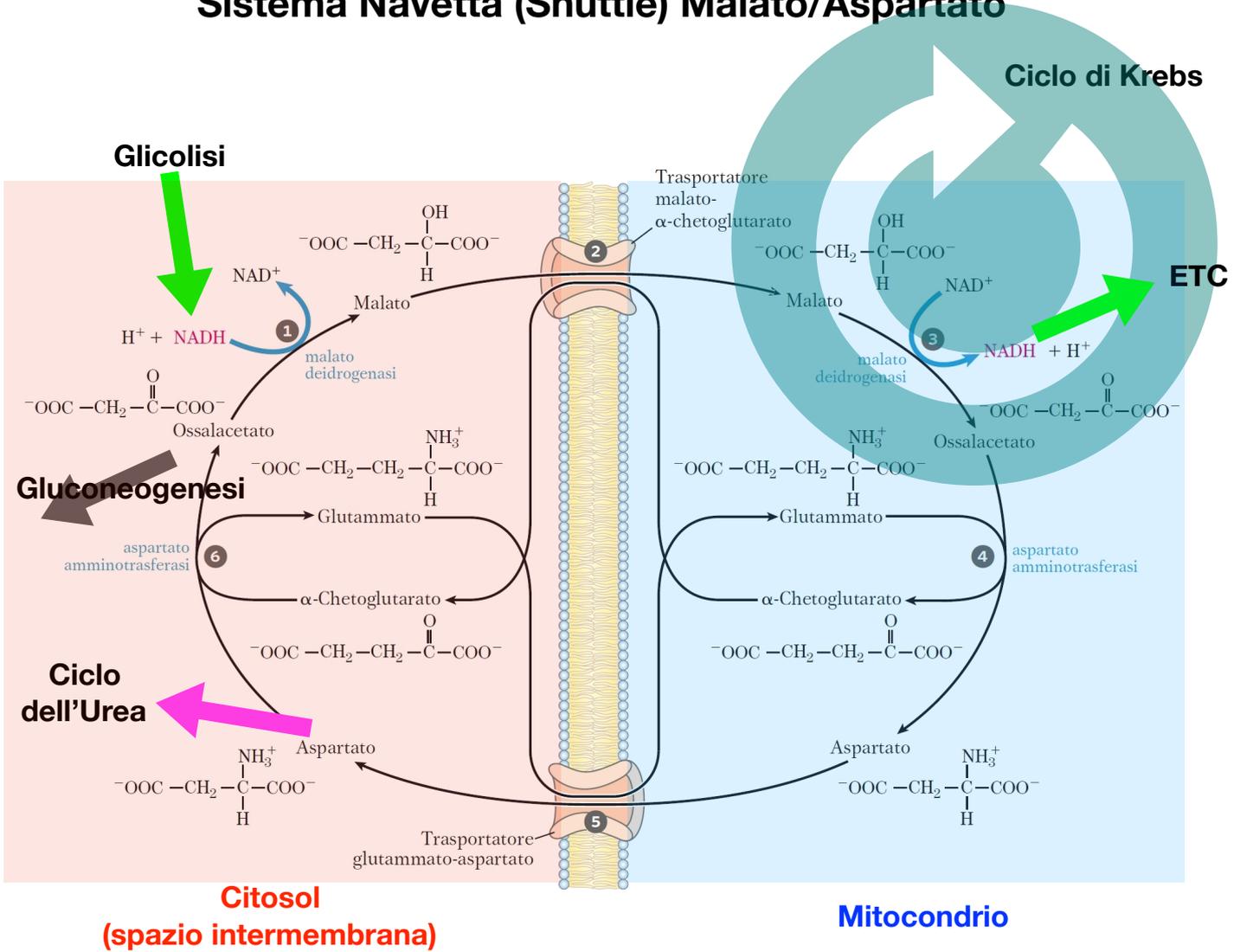


Interconnessione Ciclo dell'urea / ciclo dell'acido citrico (biciclo di Krebs)



NADH citoplasmatico (ottenuto ad esempio mediante glicolisi) in pratica viene "trasportato" dentro il mitocondrio, grazie al fatto che viene ad essere importato nell'mitocondrio il malato che è stato ridotto a partire dall'ossalacetato. Fumarasi e malato deidrogenasi sono isozimi citoplasmatici

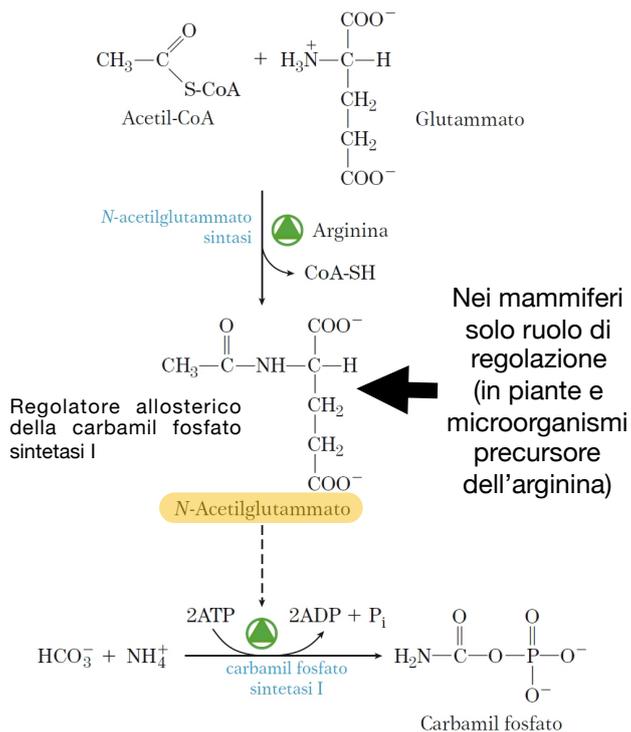
Sistema Navetta (Shuttle) Malato/Aspartato



Regolazione del ciclo dell'urea

Breve termine Allosterica

(in condizioni di alta concentrazione aa, in particolare arginina)



Lungo termine Trascrizionale

In condizioni di elevato utilizzo di aa come fonte energetica:

- a) dieta iperproteica;
- b) digiuno prolungato

Incremento trascrizione geni degli enzimi del ciclo dell'urea

Difetti nel ciclo dell'urea sono molto pericolosi data l'estrema tossicità dell'ammoniaca. La strategia farmacologica adottata è quella di somministrare composti che combinandosi con molecole coinvolte nel trasporto del gruppo amminico (i.e. glutamina) o con altre molecole che recano gruppi amminici (i.e. glicina) portano alla loro eliminazione diretta, portando in modo indiretto all'eliminazione di gruppi amminici.

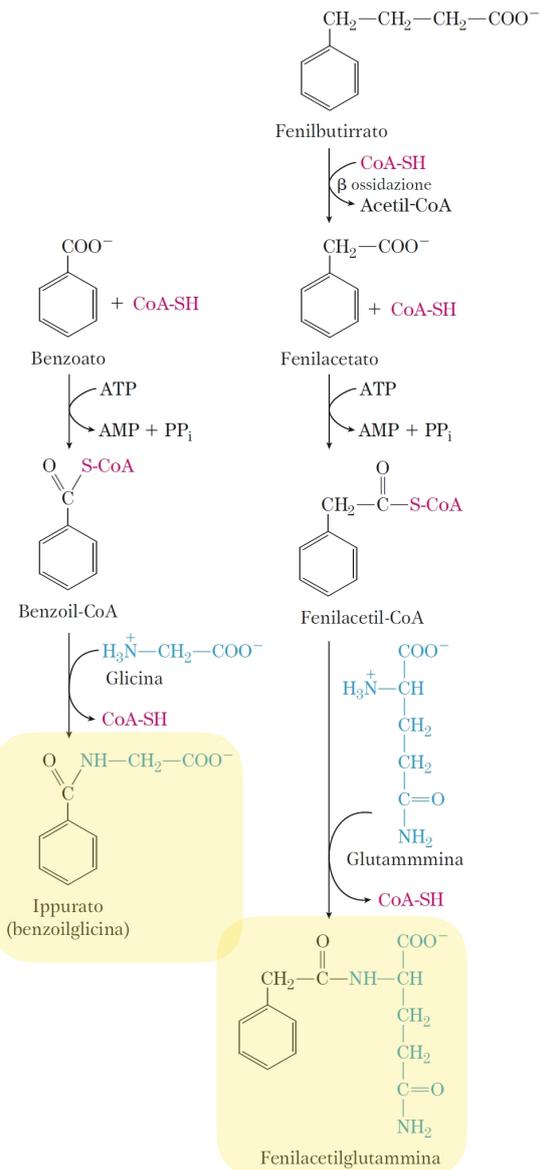
Strategie per l'eliminazione di gruppi amminici

Eliminare le molecole che contengono gruppi amminici

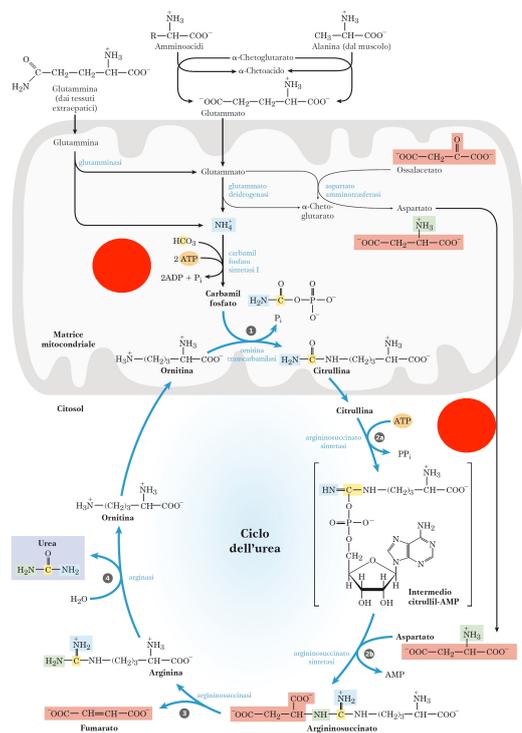
=>

Coniugazione con molecole che ne facilitano
l'escrezione
(prodotti non tossici facilmente eliminabili/escreti
attraverso le urine)

Questo forza la cellula ad utilizzare l' NH_4^+ per scopi
biosintetici e quindi contribuisce ad alleviare una
condizione di elevata concentrazione di NH_4^+ .

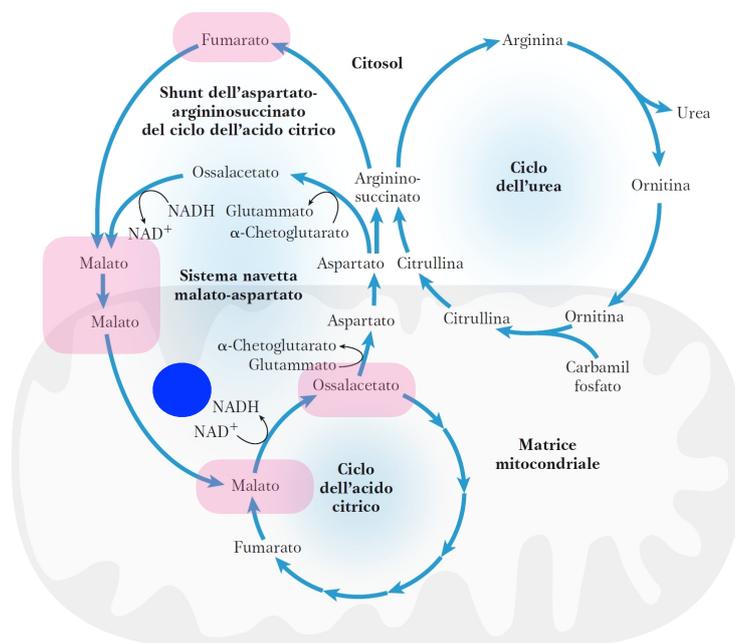


Costo energetico Ciclo dell'urea:



Spesa:
-4 ATP ●

Netto:
-1,5 ATP



Recupero:
(Fumarato-malato-ossalacetato) ●
+1 NADH => +2,5 ATP ●

Grazie al rientro del Fumarato nel mitocondrio (dopo esser stato trasformato in malato) si recupera parte del deficit energetico.

Catabolismo degli amminoacidi - (10/15 fabbisogno energetico)

