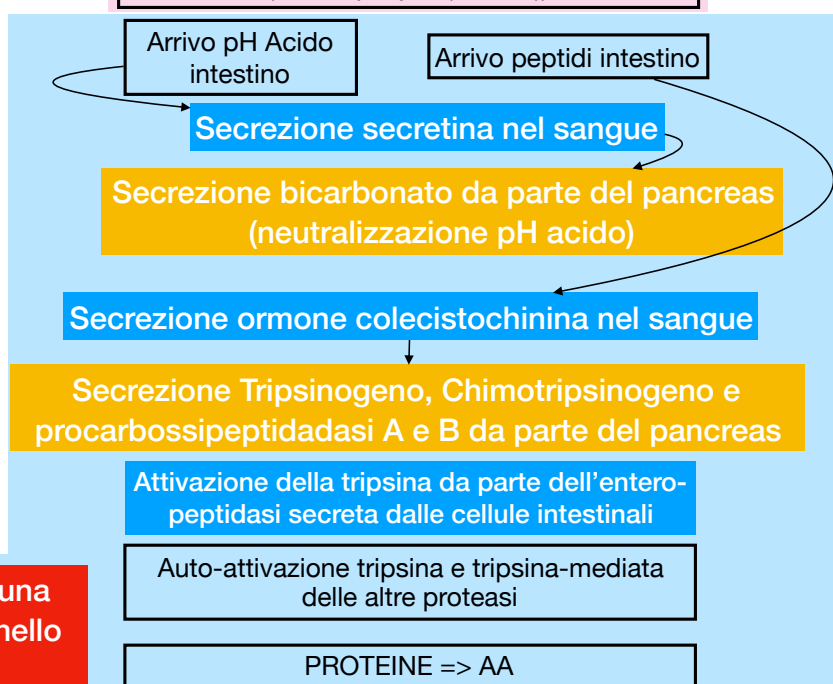
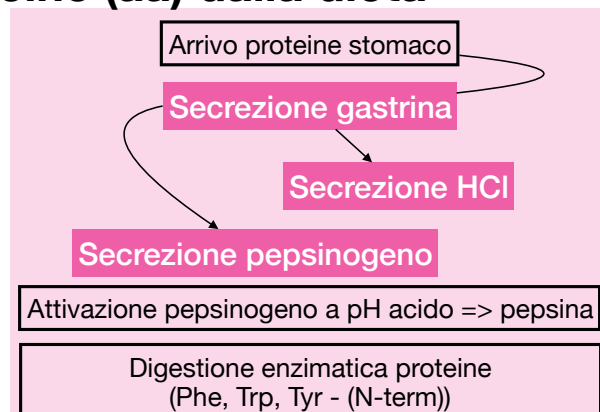
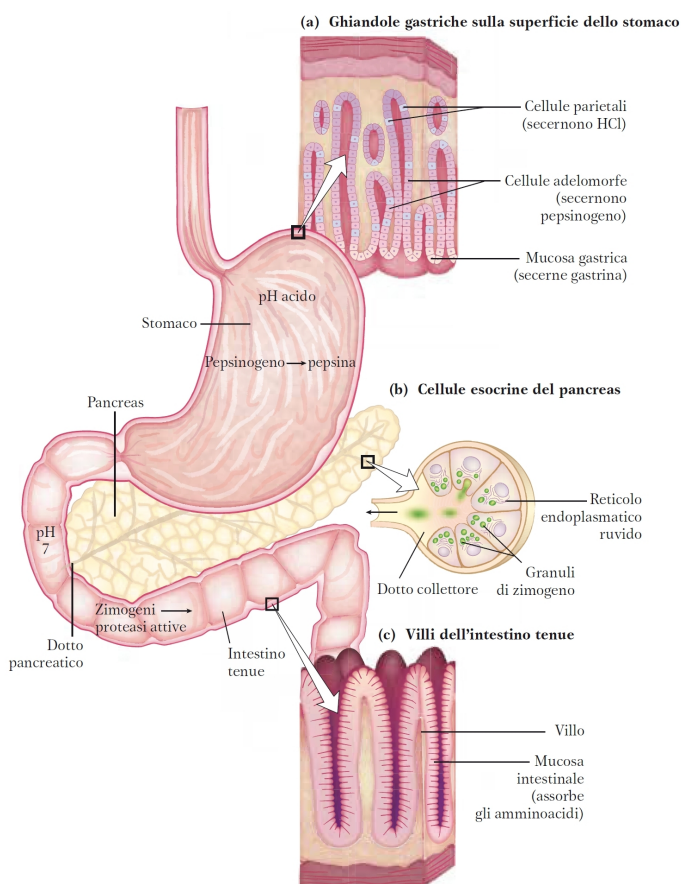


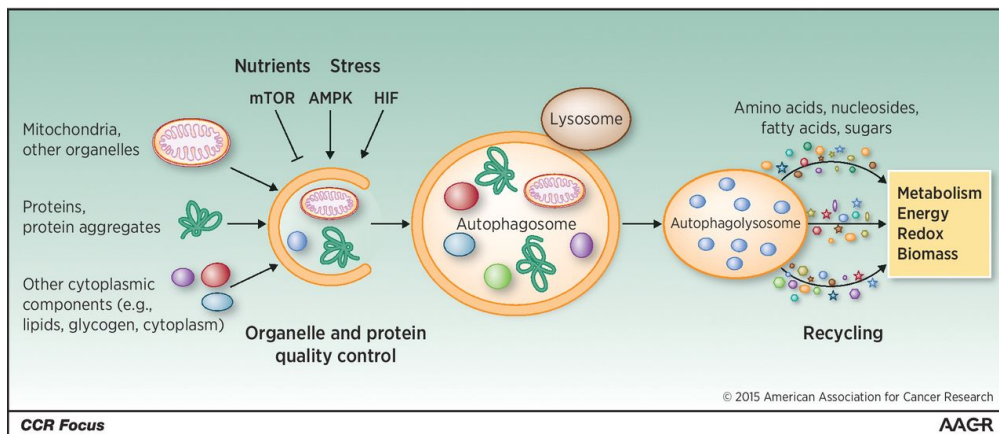
Ossidazione  
degli amminoacidi  
e produzione  
dell'urea

# Assorbimento delle proteine (aa) dalla dieta



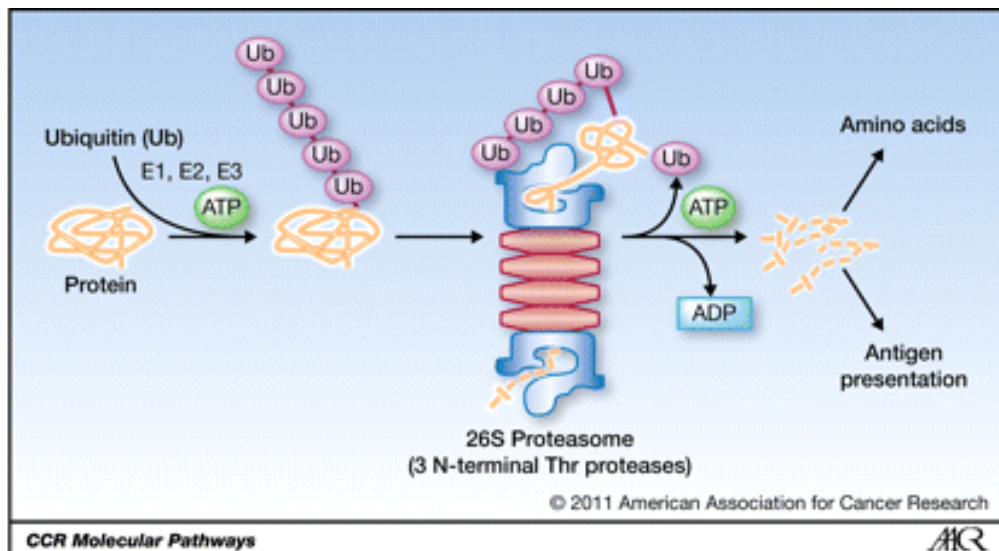
**NB: Sistema a cascata per prevenire un'inoportuna attivazione delle proteasi prima del loro giungere nello stomaco e/o nell'intestino**

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



**Autofagia**

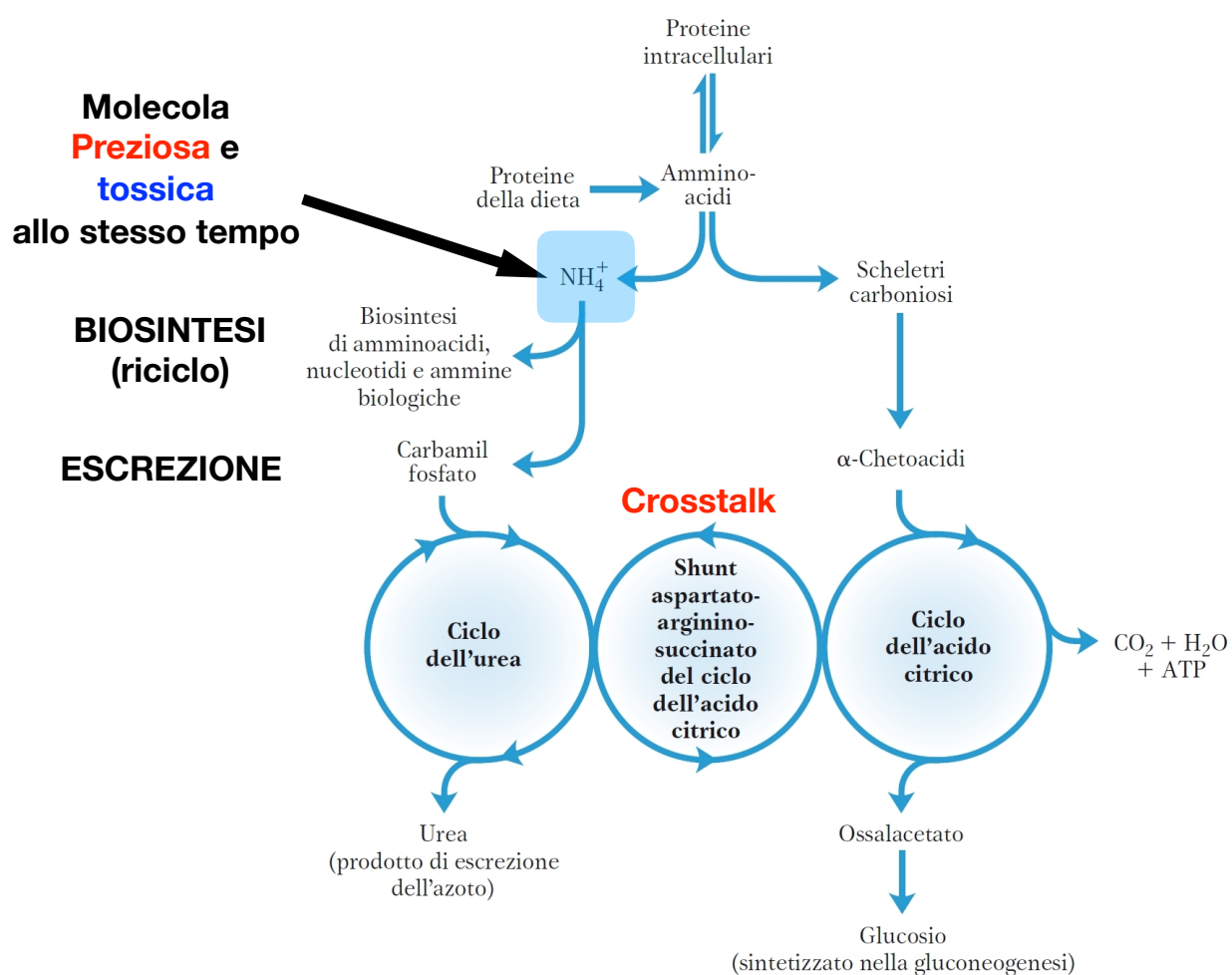
Clin Cancer Res 2015 Nov 15;21(22):5037-46.



**Degradazione delle  
proteine  
mediata dal  
proteasoma**

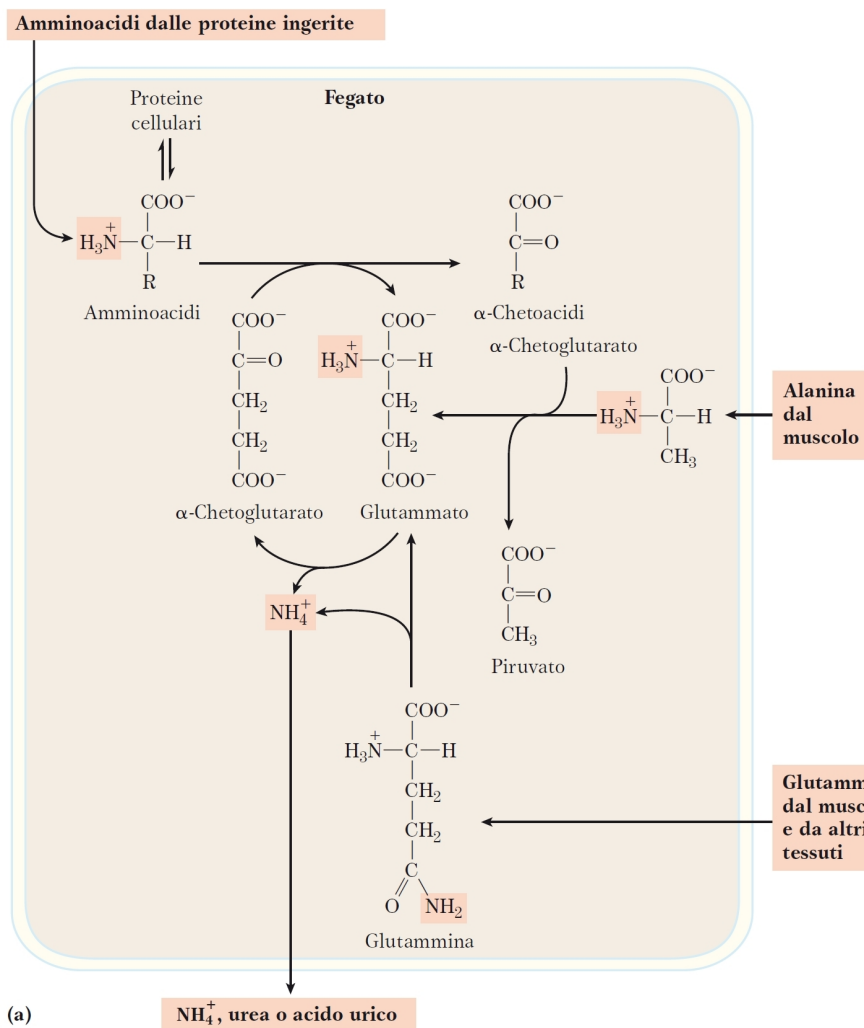
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0853

## 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) **Glutammato**
- 2) **Glutammina**
- 3) **Alanina**

**Reazione chiave:**

**Transamminazione**

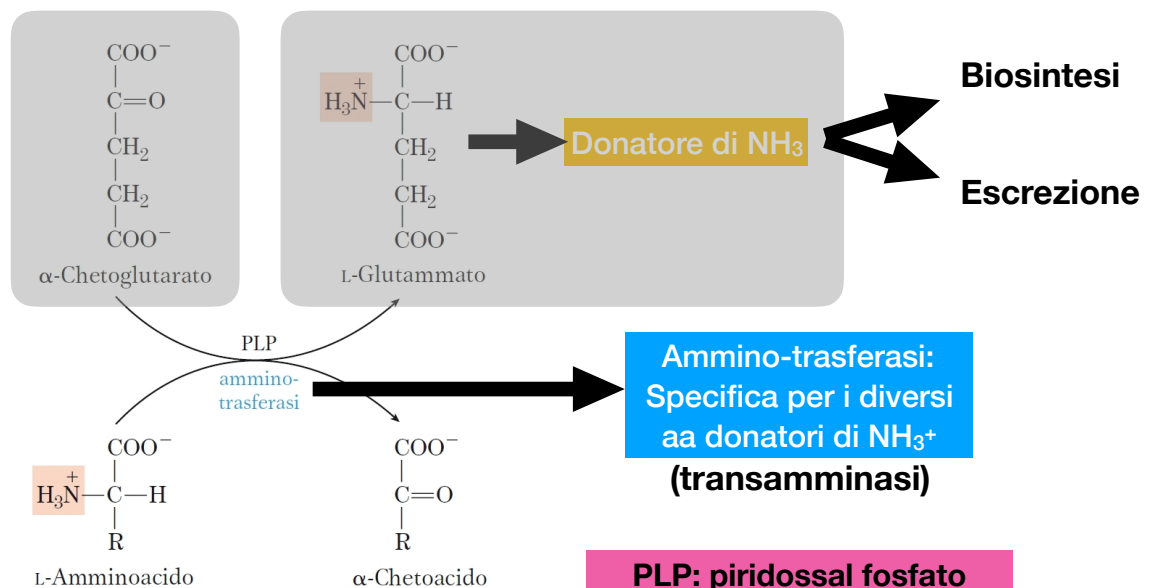
**Coppie Chiave:**

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

**Veicolo per gruppi amminici**  
**PERIFERIA => FEGATO**

(a)

## Ammino-trasferasi e alfa-Chetoglutarato / L-Glutammato

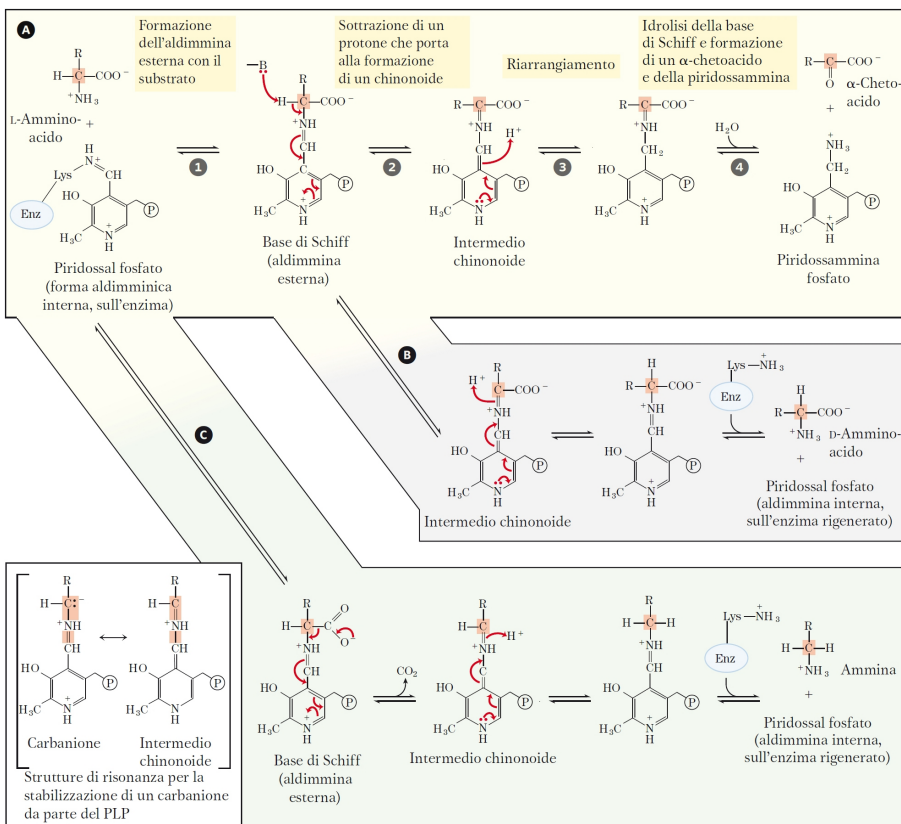


Reazioni all'equilibrio ( $\Delta G'^{\circ} = 0$ )

**PLP: piridossal fosfato**  
 (gruppo prostetico delle  
 ammino-trasferasi  
 Forma coenzimatica della  
 Vitamina B6  
 (Piridossina))



## 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

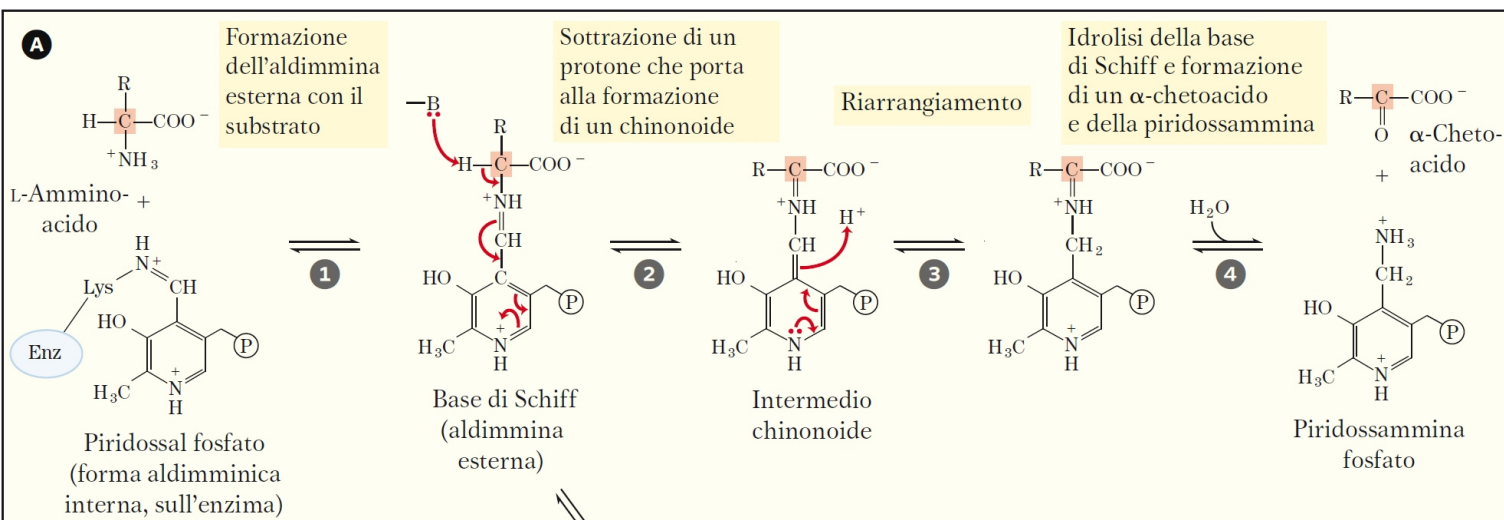
### PLP: ruolo in **racemizzazione** di aminoacidi : da L- a D-aminoacido

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

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



## Piridossal fosfato - Transamminazione



Base di Schiff  
INTERNA  
LISINA

Base di Schiff  
ESTERNA  
AA

Rilascio  
CHETOACIDO dell'AA

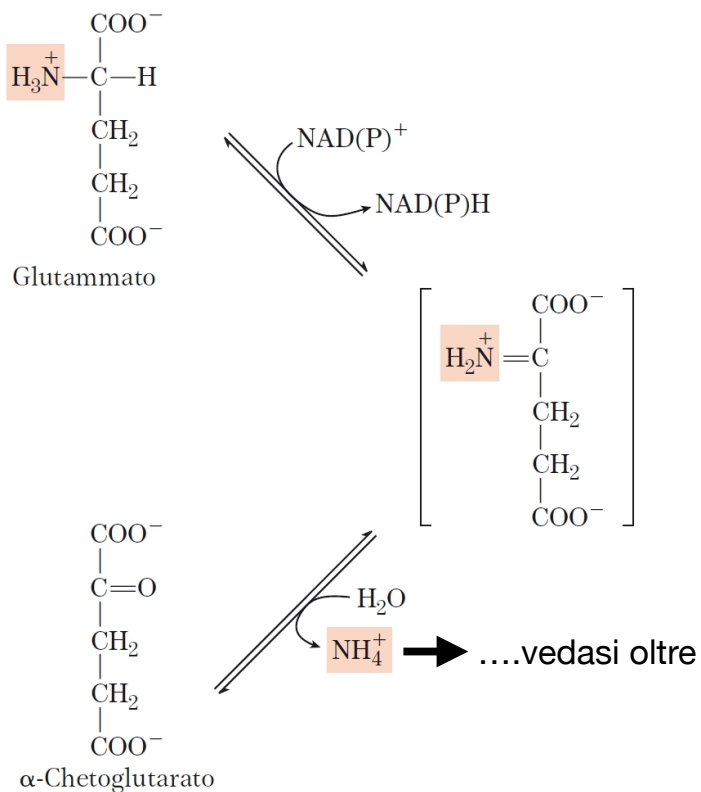
Esce  
Glutammato

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



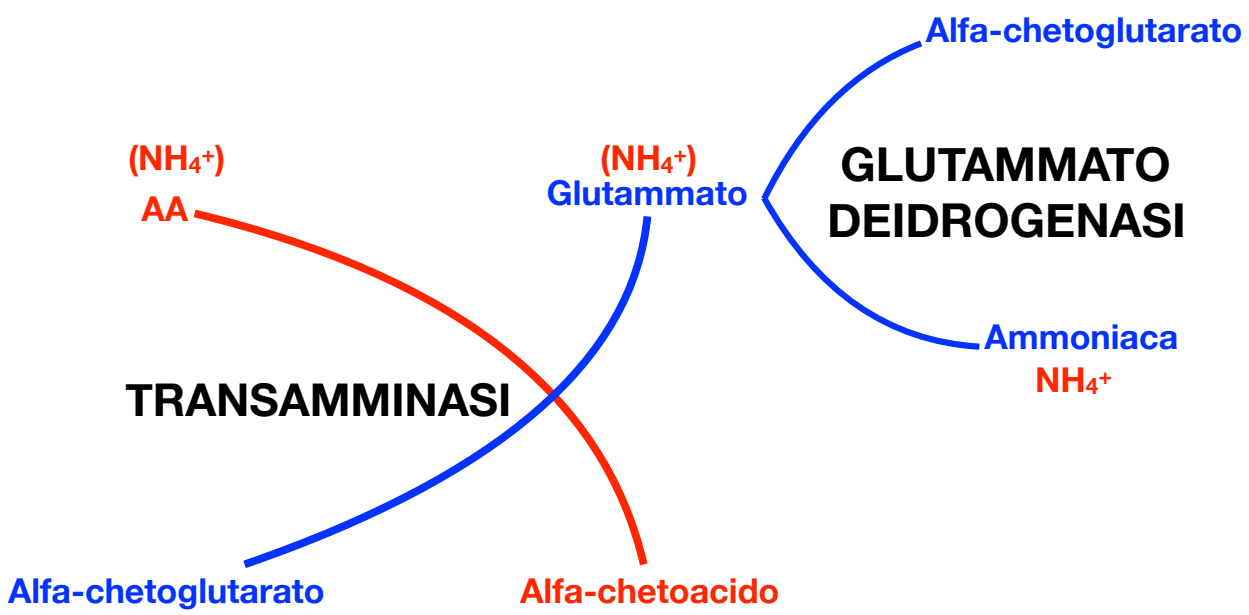
Enzima allosterico  
**L-Glutammato deidrogenasi**

**GTP, ATP** **ADP**

Inibizione in condizioni di stato energetico buono e attivazione in caso contrario

**Catabolismo degli aa a scopo energetico**

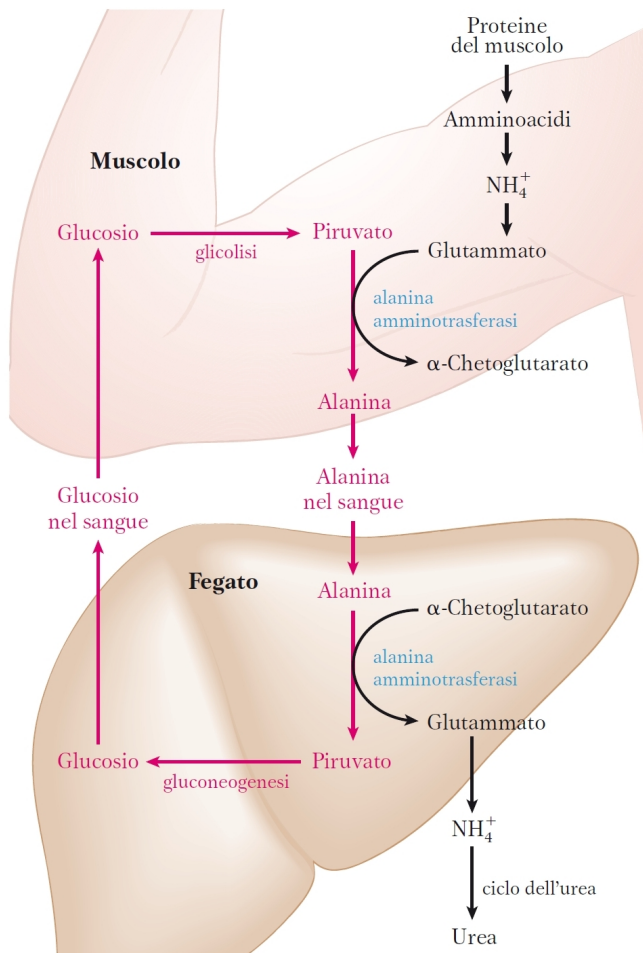
(Ciclo di Krebs o gluconeogenesi)





## Alanina: trasporto di $\text{NH}_4^+$ 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**  
**NH<sub>3</sub> 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<sup>+</sup> 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

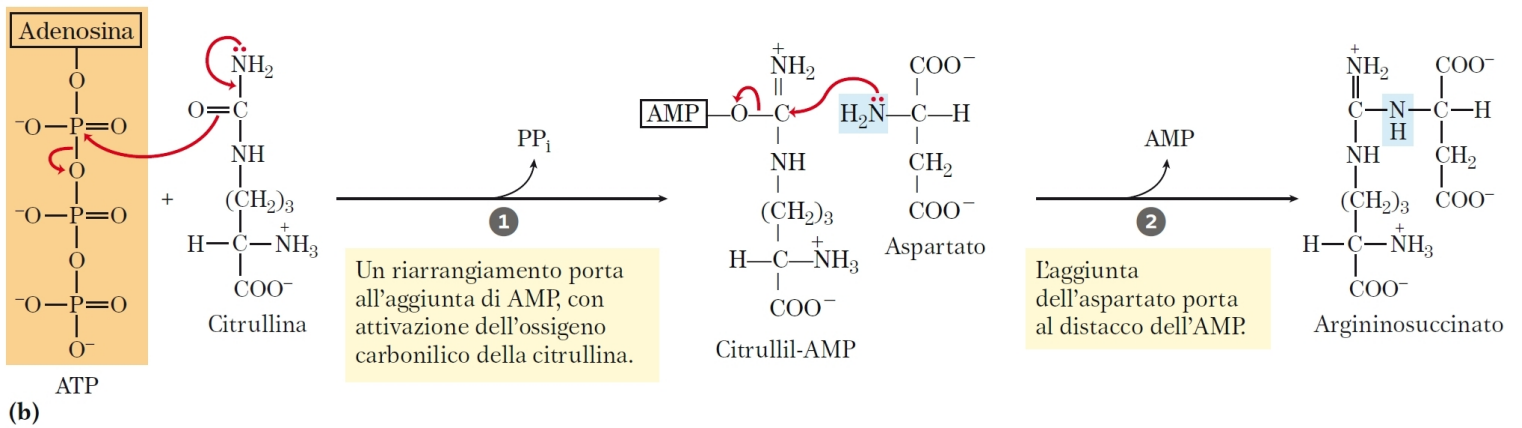
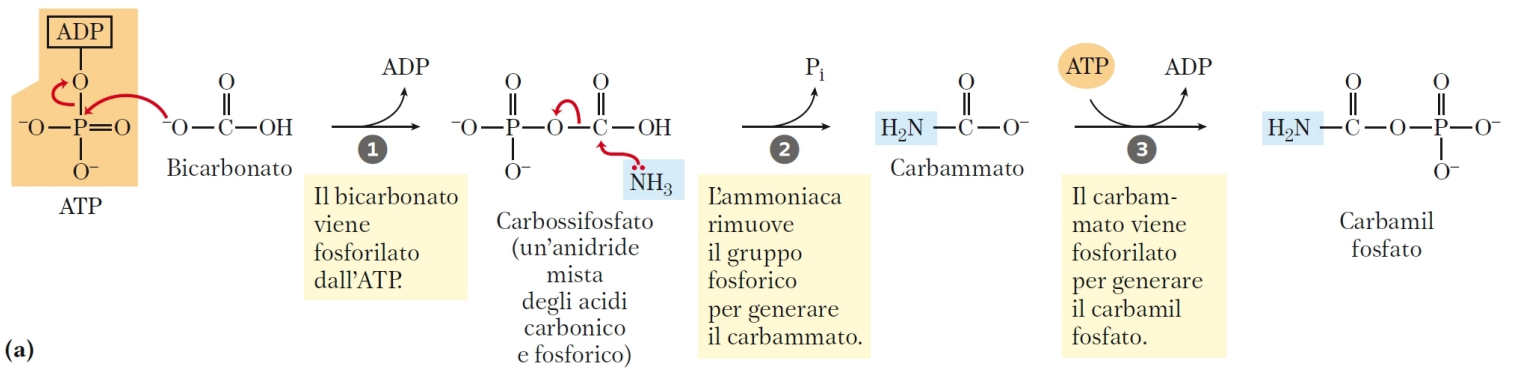
Ureotelici => urea

Uricotelici => acido urico

Ciclo dell'Urea (organismi ureotelici)

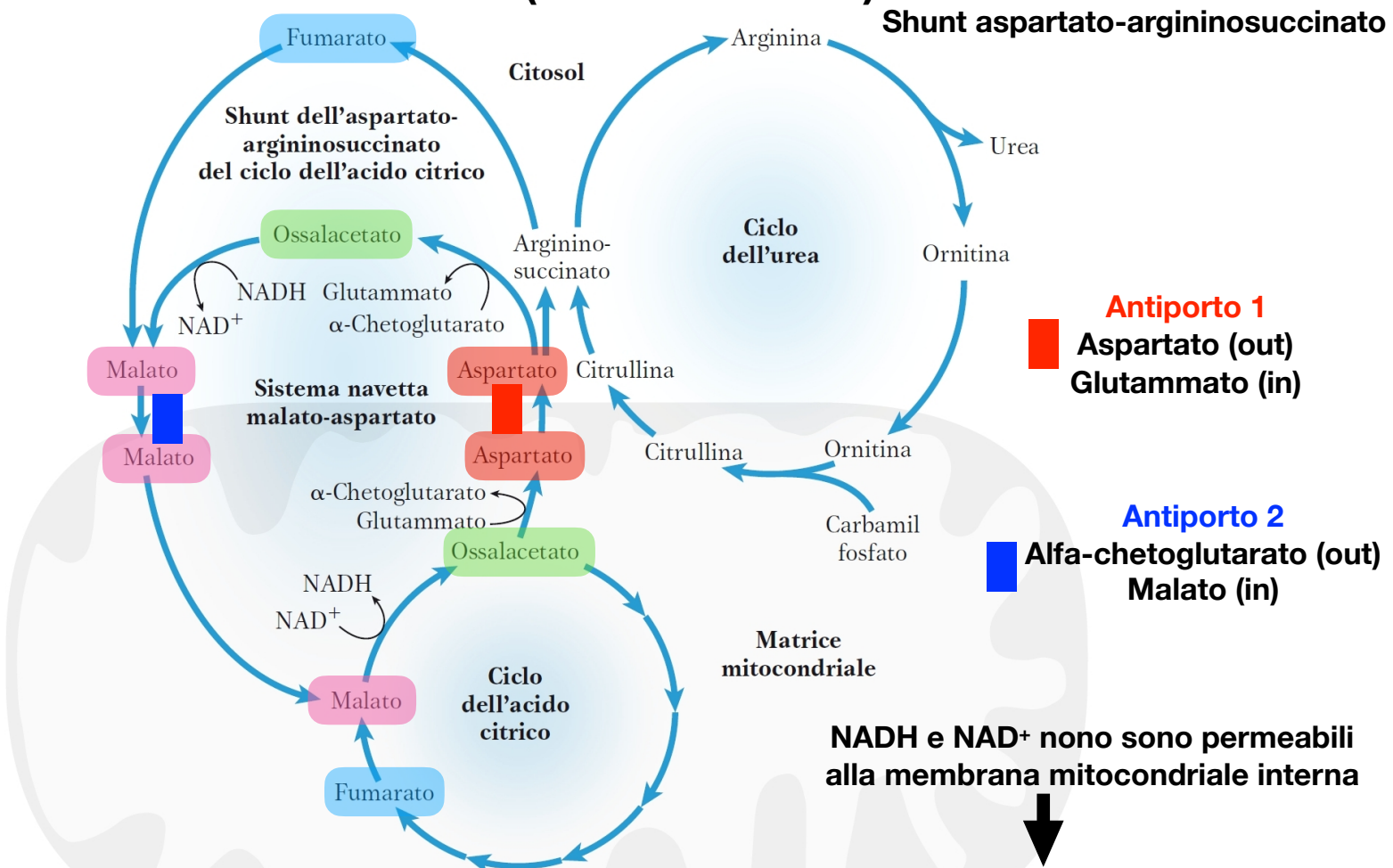


## Carbamil fosfato sintetasi I (a) Argininsuccinato sintetasi (b) (meccanismi di attivazione tramite ATP)



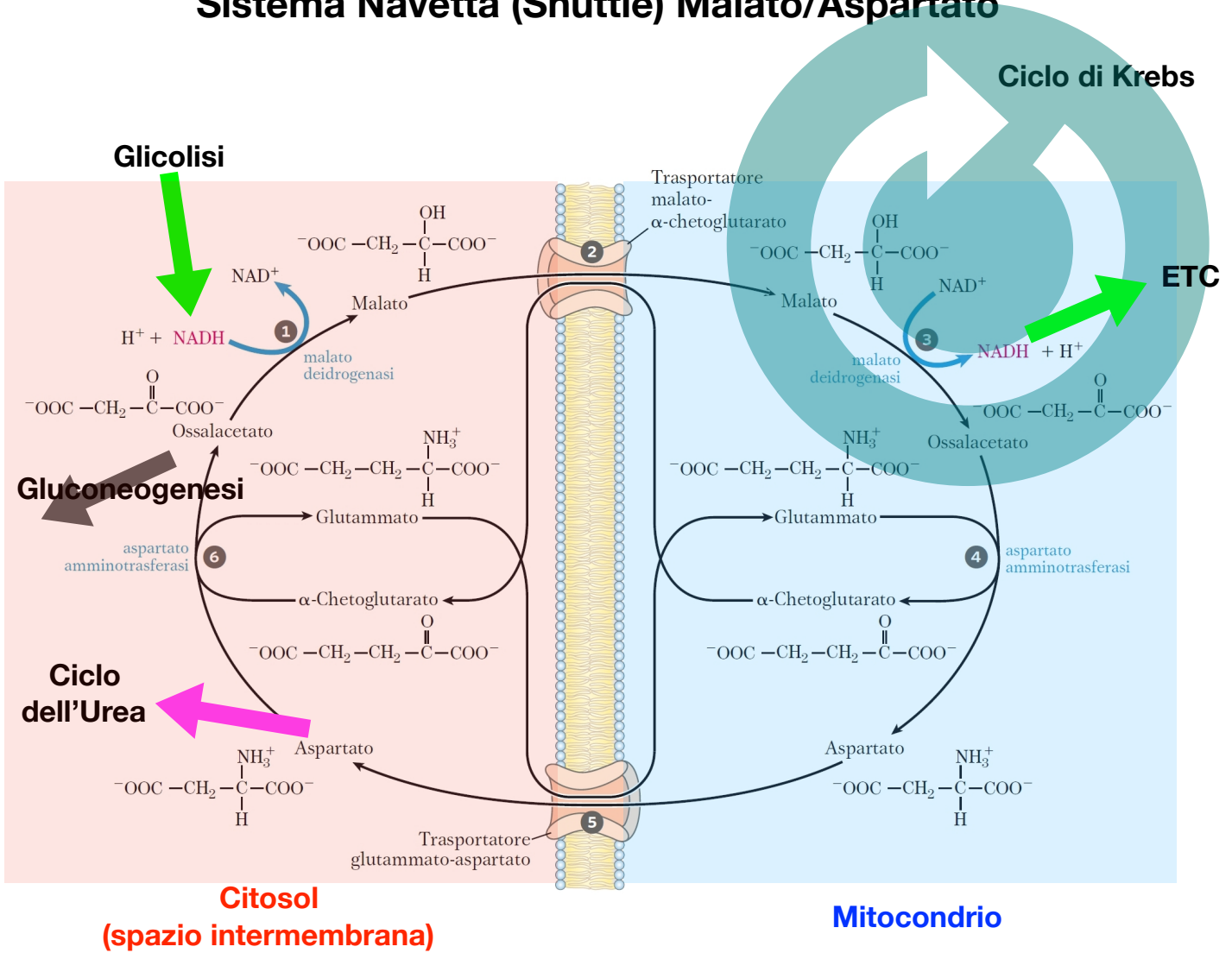


## Interconnessione Ciclo dell'urea / ciclo dell'acido citrico (biciclo di Krebs)



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

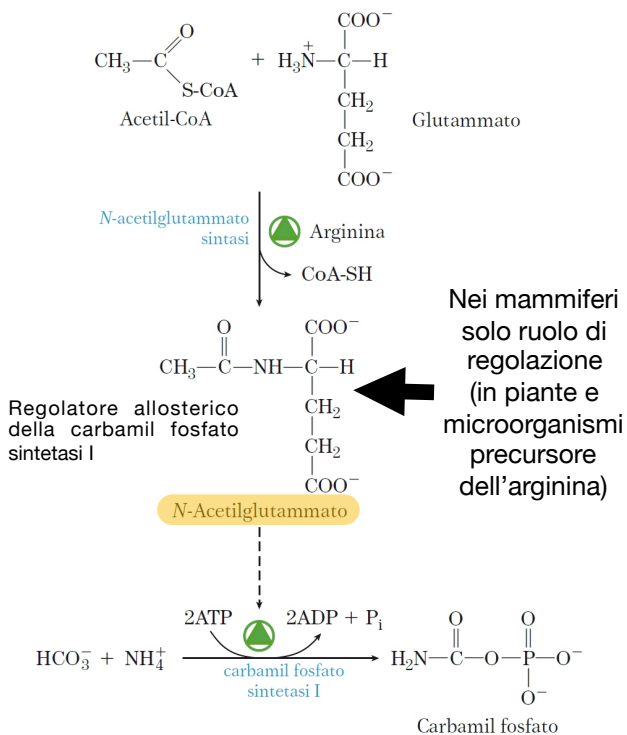
# Sistema Navetta (Shuttle) Malato/Aspartato



## 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. glutammina) 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.

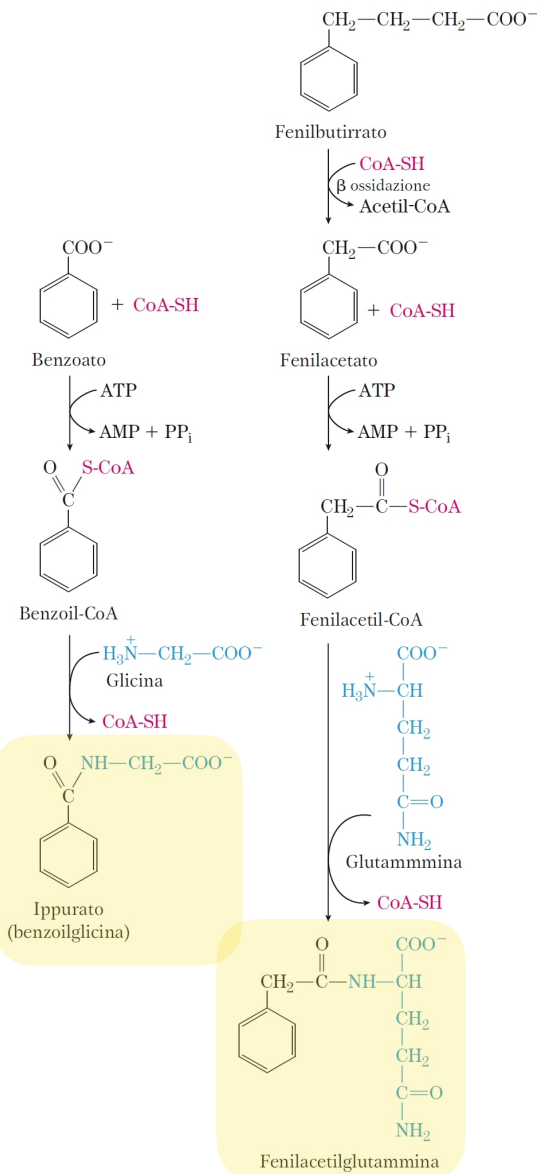
## Strategie per l'eliminazione di gruppi amminici

Eliminare le molecole che contengono gruppi amminici

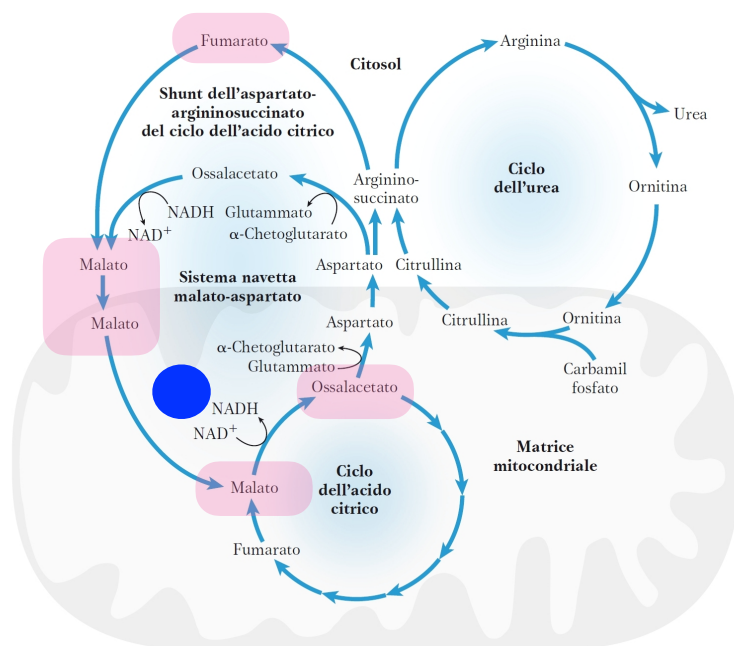
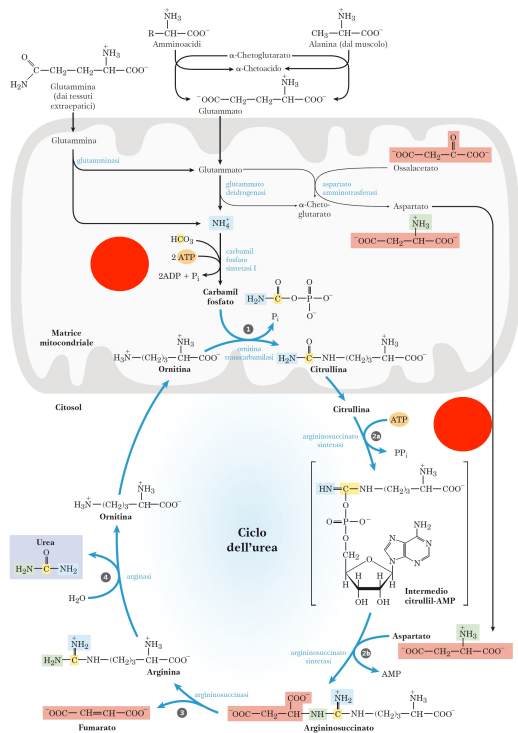
=>

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

Questo forza la cellula ad utilizzare l' $\text{NH}_4^+$  per scopi  
biosintetici e quindi contribuisce ad alleviare una  
condizione di elevata concentrazione di  $\text{NH}_4^+$ .



## Costo energetico Ciclo dell'urea:



**Spesa:**  
-4 ATP ●

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

**Netto:**  
-1,5 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)

