

Metabolismo degli amminoacidi e produzione dell'urea



Gli amminoacidi non possono essere accumulati all'interno dell'organismo analogamente a quanto avviene per i glucidi e lipidi :

-DEGRADAZIONE PROTEINE CELLULARI

-DIGESTIONE DELLE PROTEINE DELLA DIETA



DEGRADARE LE PROTEINE endogene: PERCHE'?

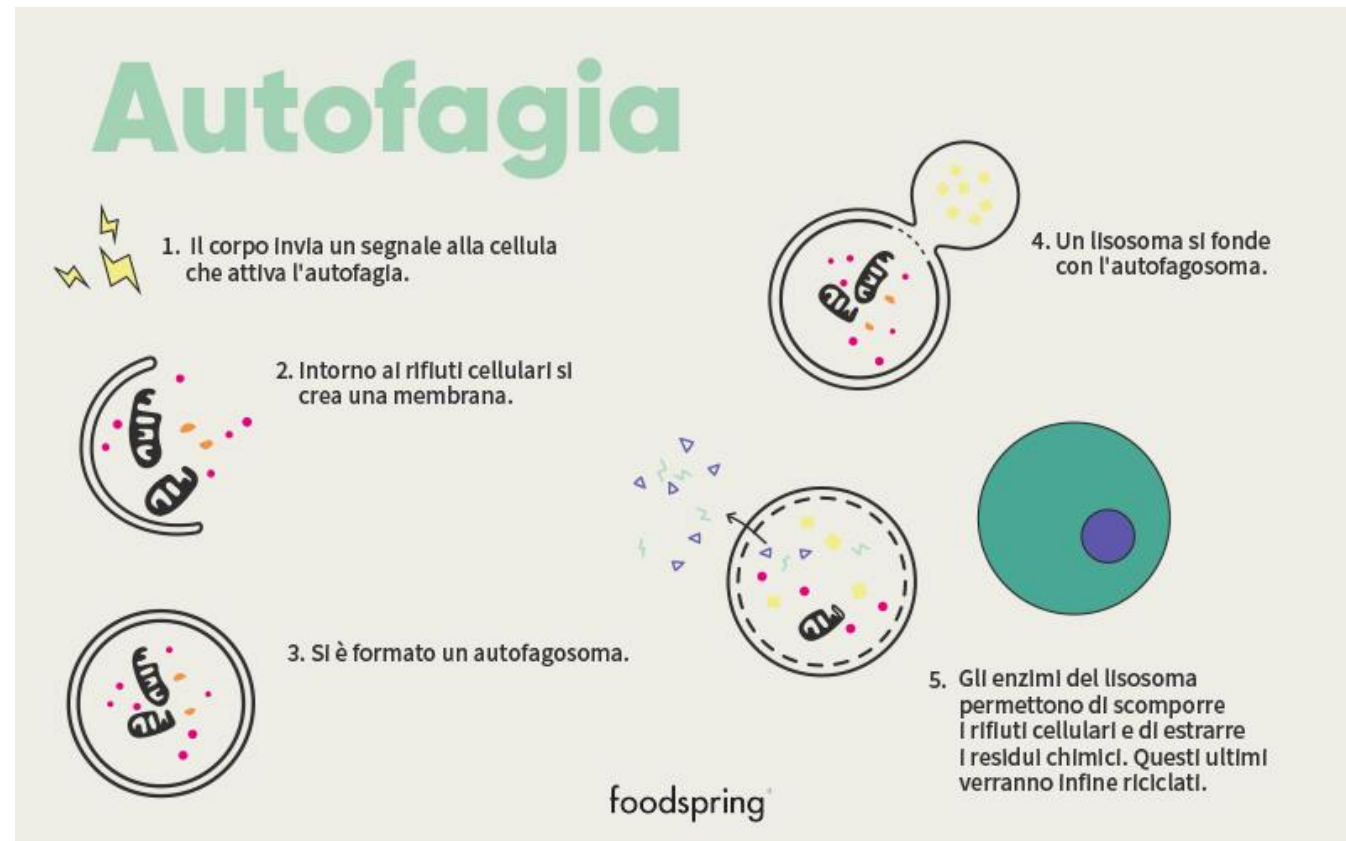
- Conservare i nutrienti sottoforma di proteine per poterle poi usare come combustibili energetici
- Eliminare le proteine difettose
- Regolare il metabolismo cellulare attraverso la degradazione di enzimi regolatori

Sono degradati più velocemente gli enzimi che operano in corrispondenza dei punti di controllo

DEGRADARE LE PROTEINE endogene: COME?

- Le **CATEPSINE LISOSOMIALI** degradano le proteine intracellulari e extracellulari mediante il processo di **AUTOFAGIA**

Le catepsine operano una degradazione non selettiva



DEGRADARE LE PROTEINE endogene: CHI?

- Le proteine destinate alla degradazione vengono marcate dall'**UBIQUITINA**

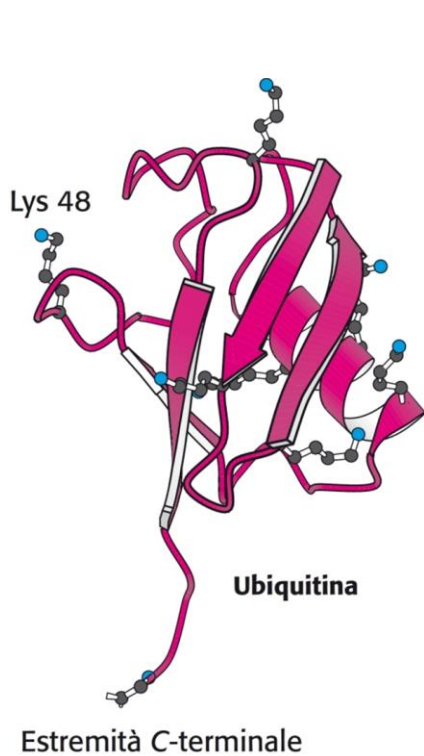


Figura 23.2 Struttura dell'ubiquitina
L'ubiquitina possiede un'estremità carbossiterminale estesa, che, una volta attivata, si lega alle proteine destinate a essere digerite. I residui di lisina, compresa la lisina 48, il sito a cui si legano altre molecole di ubiquitina, sono mostrati secondo il modello a sfere e bastoncini. [Fonte: 1UBI.pdb.]

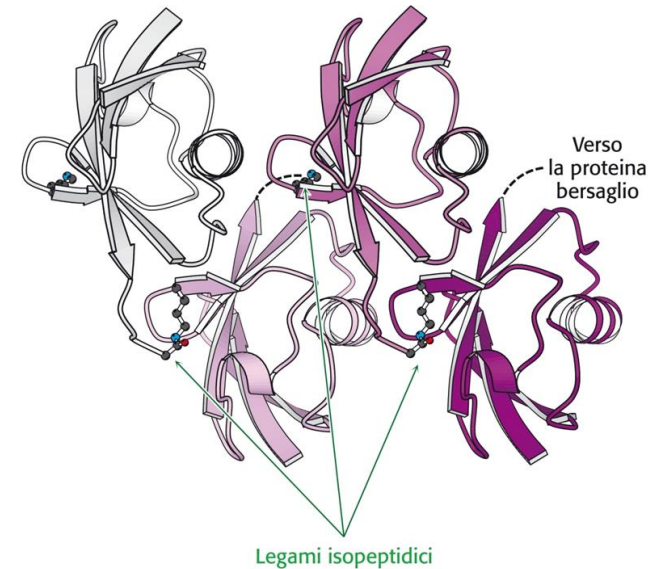
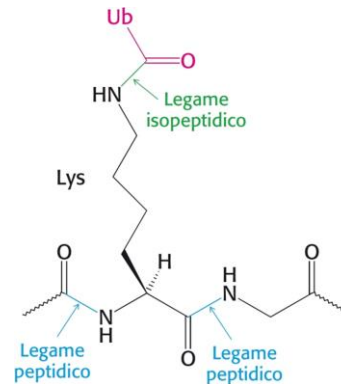
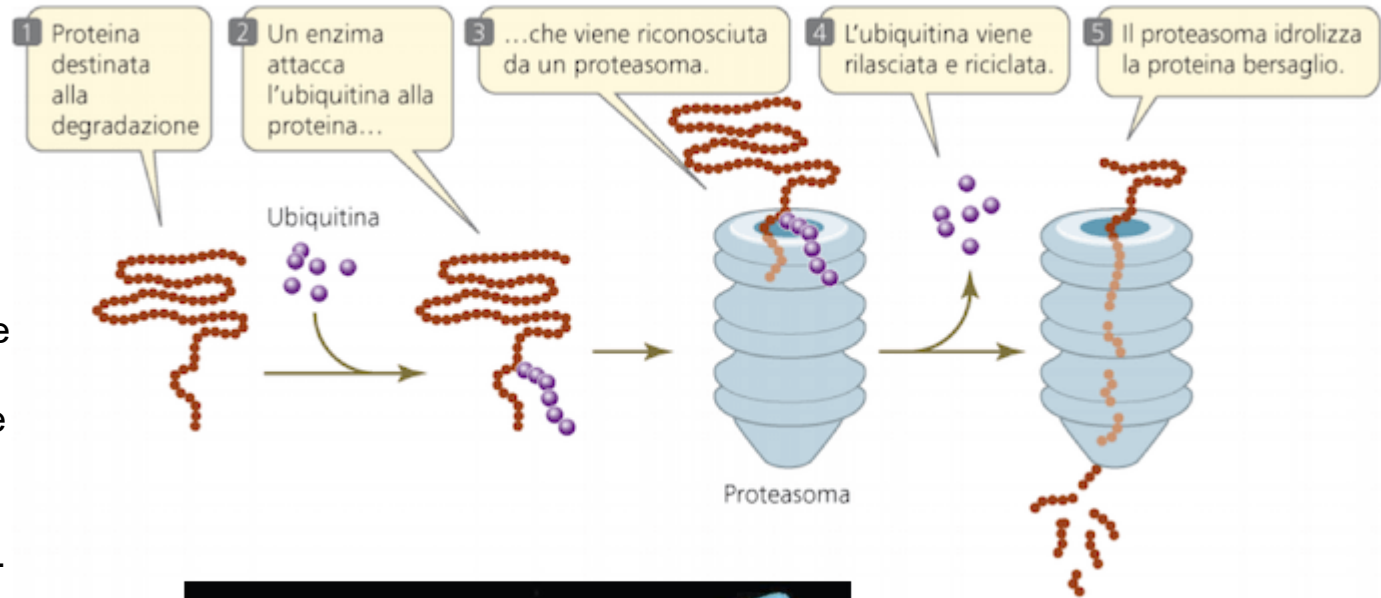


Figura 23.4 Struttura della tetraubiquitina
Quattro molecole di ubiquitina si uniscono l'una all'altra con legami isopeptidici. Si noti che questi si formano dal legame del gruppo carbossilico alla fine dell'estremità C-terminale estesa con il gruppo ϵ -amminico di un residuo di lisina. Le linee tratteggiate indicano le posizioni delle regioni carbossiterminali estese e non visibili nella struttura cristallina. La tetraubiquitina, una volta legata alla proteina bersaglio, rappresenta il principale segnale di degradazione. [Fonte: 1TBE.pdb.]

DEGRADARE LE PROTEINE endogene: COME?

- Le proteine destinate alla degradazione vengono marcate tramite **UBIQUITINAZIONE**

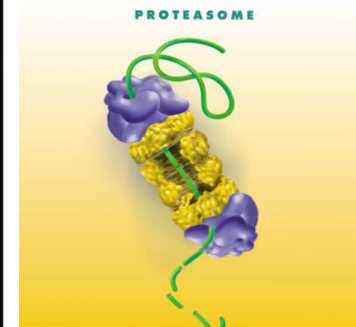
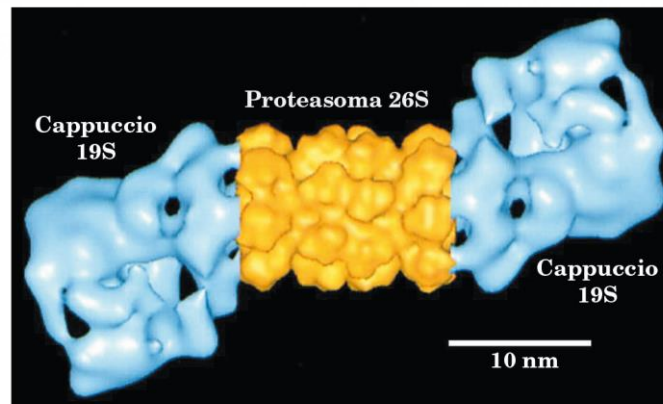


La proteina destinata all'ubiquitinazione ha sequenze consenso che permettono il riconoscimento da parte dell'ubiquitina:

DEGRONE

-spesso residuo N-term.

La stabilità delle proteine dipende dalla natura dei loro residui N-terminali: classificazione degli amminoacidi come residui stabilizzanti o destabilizzanti

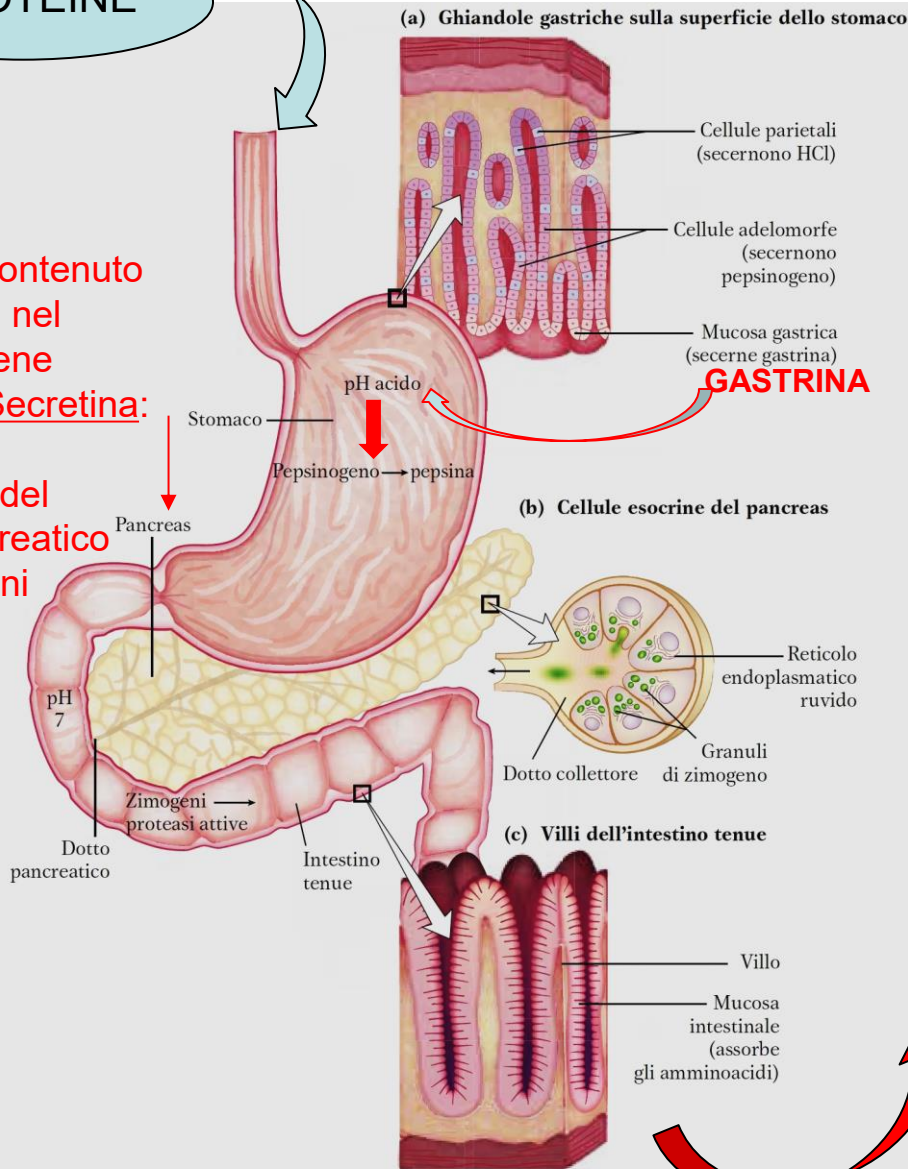


DIGESTIONE DELLE PROTEINE DELLA DIETA



PROTEINE

Quando il contenuto acido arriva nel duodeno viene secreta la Secretina: stimola la secrezione del succo pancreatico con zimogeni



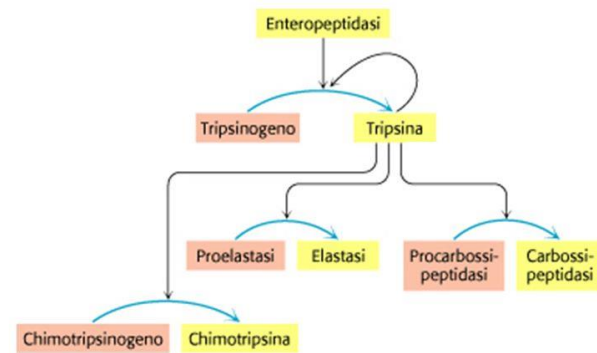
Introduction

Enzyme	Peptide bond cleaved ^a
Trypsin	-Lys (or Arg) ↓----
Chymotrypsin, subtilisin.....	-Trp (or Tyr, Phe, Leu) ↓-----
<i>Staphylococcus</i> V8 protease	-Asp (or Glu) ↓-----
Papain	-Phe (or Val, Leu)-Xaa ↓-----
Thermolysin.....	-----↓ Leu (or Phe) -----
Pepsin.....	-----↓ Phe (or Tyr, Leu) ↓ Trp (or Phe, Tyr)

^a The arrow indicates the site of action of the protease. Xaa, any amino acid residue.

Table 2: Specificity of proteases

Le proteasi pancreatiche sono attivate nell'intestino



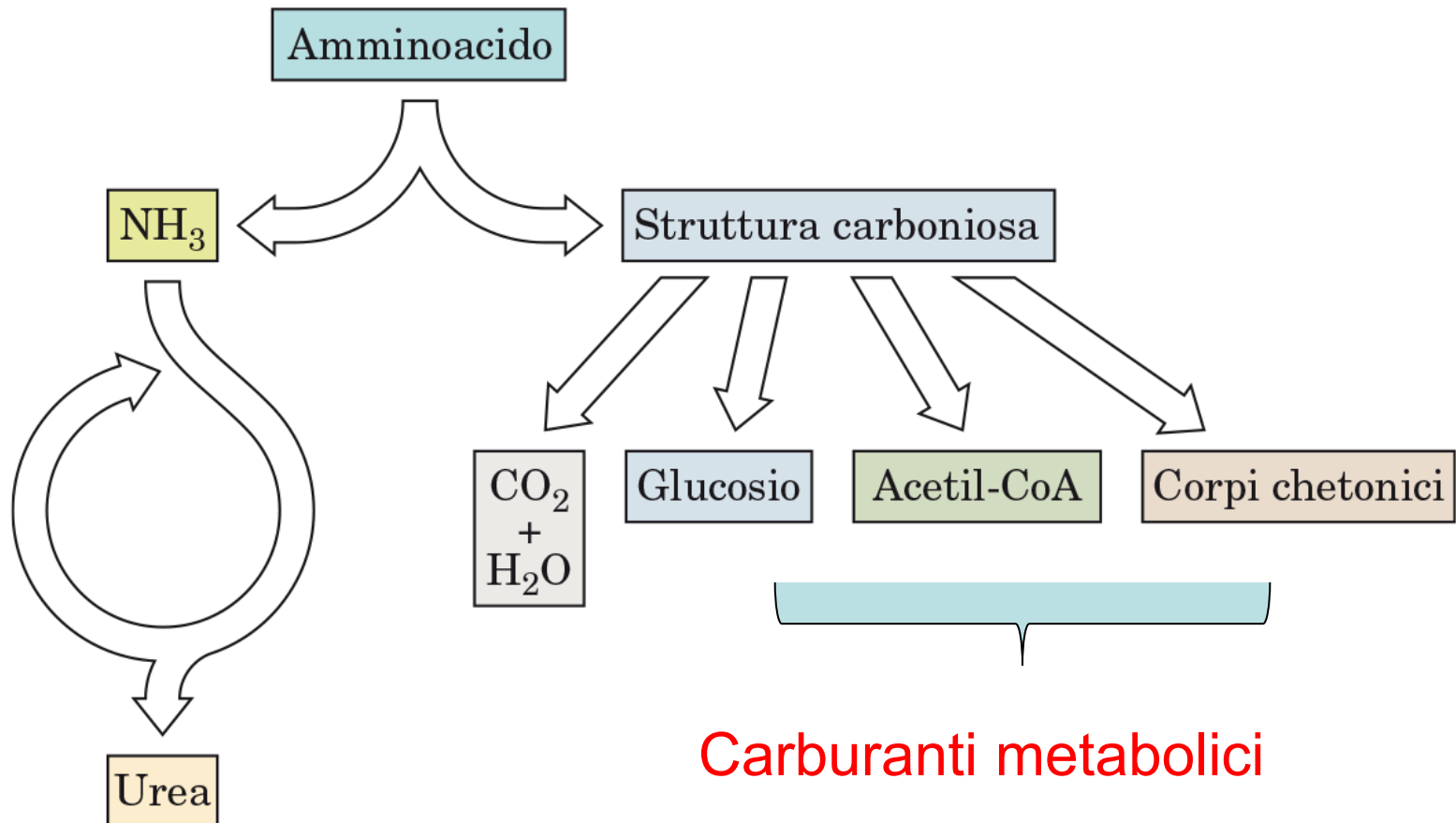
Al fegato



AMMINOACIDI

- DEGRADAZIONE PROTEINE CELLULARI
- DIGESTIONE DELLE PROTEINE DELLA DIETA

Subiscono DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA





Nel citosol degli **EPATOCITI** la maggior parte degli L-AA subisce la reazione di **TRANSAMMINAZIONE** con il distacco del gruppo α -NH₃ ad opera di **AMMINOTRANSFERASI** (transamminasi)



La concentrazione di questi enzimi aumenta nel circolo sanguigno dopo lesioni tissutali (es: Infarto) AST, ALT

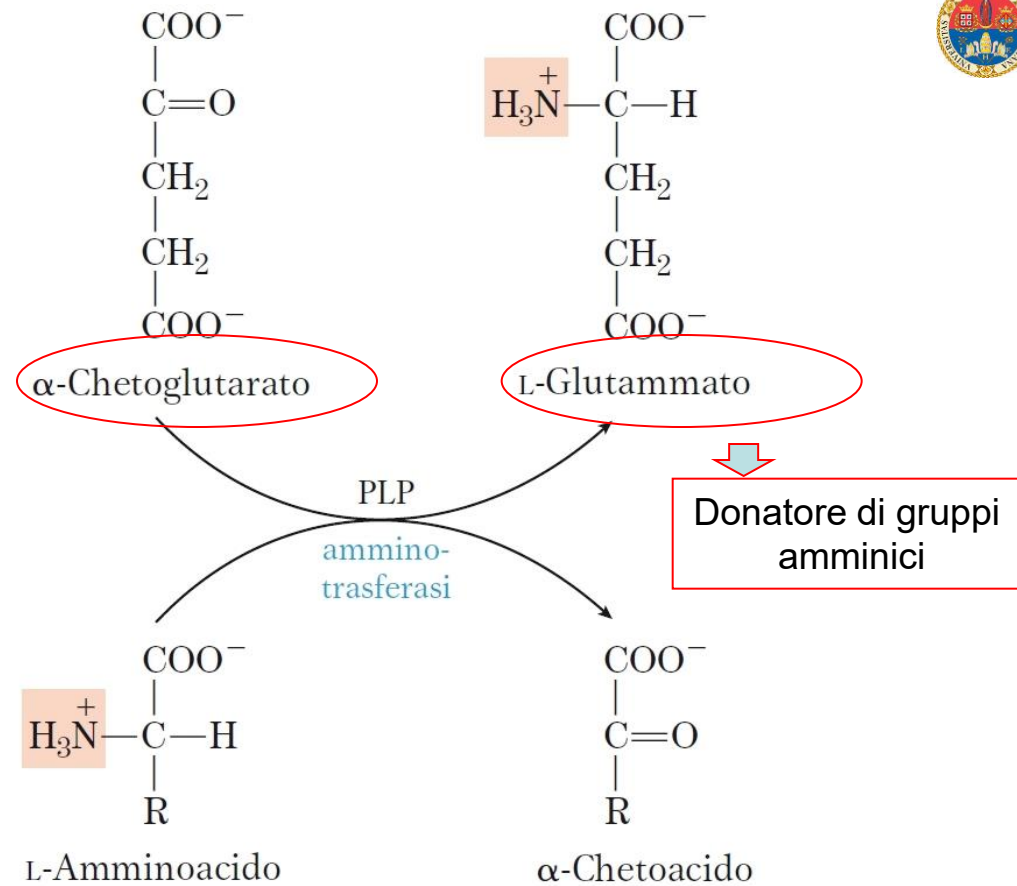
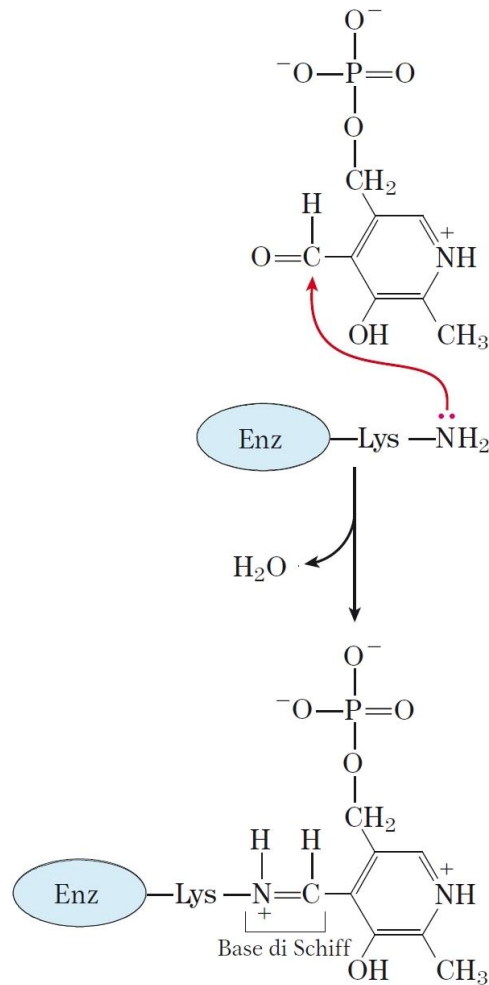
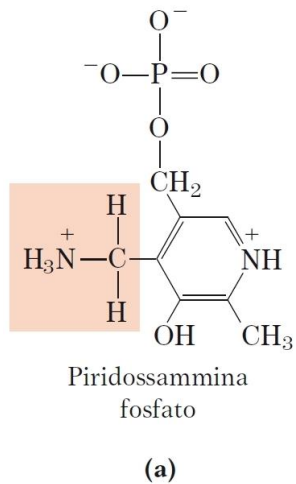
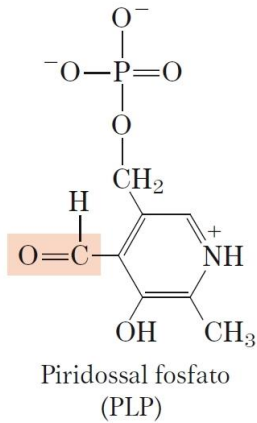


Figura 18.4 La reazione catalizzata dalle transamminasi. In molte reazioni amminotrasferasiche, l' α -chetoglutarato è l'accettore del gruppo amminico. Tutte le amminotrasferasi utilizzano il piridossal fosfato (PLP) come cofattore. Anche se la reazione è mostrata nella direzione del trasferimento del gruppo amminico sull' α -chetoglutarato, essa è facilmente reversibile.



Le transamminasi usano il PLP come gruppo prostetico per il trasferimento del gruppo amminico con un meccanismo a «ping-pong»



Nel **muscolo** e in altri tessuti che usano AA ramificati (Leu, Ile, Val) come combustibile (elevato sforzo muscolare o digiuno):

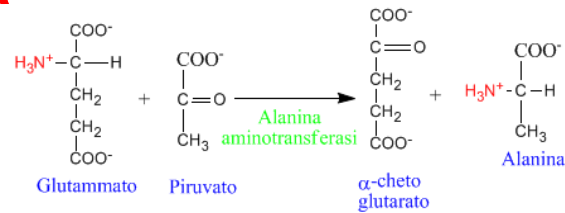
-il muscolo non ha un sistema per la detossificazione gruppi $-NH_3$

-l'azoto della deammidazione deve essere portato al fegato per la sua conversione in urea

-Il **muscolo** utilizza **alanina** come trasportatore di gruppi $-NH_3$ quando, in seguito alla contrazione in condizioni anaerobiche, si producono piruvato e lattato dalla glicolisi:

-Questi composti devono poter tornare al FEGATO dove vengono riconvertiti in GLUCOSIO che torna al muscolo

Ciclo Glucosio – Alanina



- Vie attive:
1. Demolizione del glicogeno, cap. 21
 2. Glicolisi, cap. 16
 3. Ciclo dell'acido citrico, cap. 17
 4. Fosforilazione ossidativa, cap. 18
 5. Gluconeogenesi, cap. 16
 6. Ciclo dell'urea, cap. 23

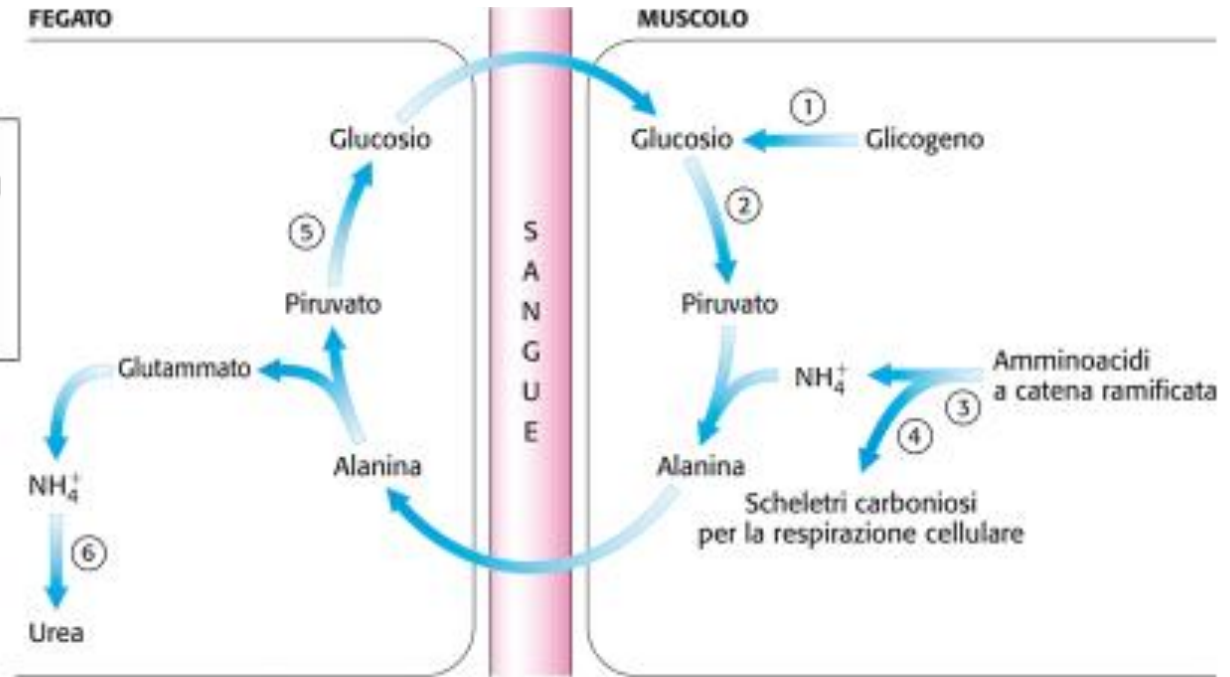


Figura 23.14 INTEGRAZIONE DELLE VIE METABOLICHE: il ciclo glucosio-alanina
 Durante l'esercizio prolungato o il digiuno i muscoli utilizzano come combustibili gli amminoacidi a catena ramificata. L'azoto rimosso viene trasferito al piruvato formando alanina, che viene rilasciata nel torrente circolatorio. L'alanina viene catturata dal fegato e convertita in piruvato per la successiva sintesi di glucosio.

Ciclo Glucosio – Alanina

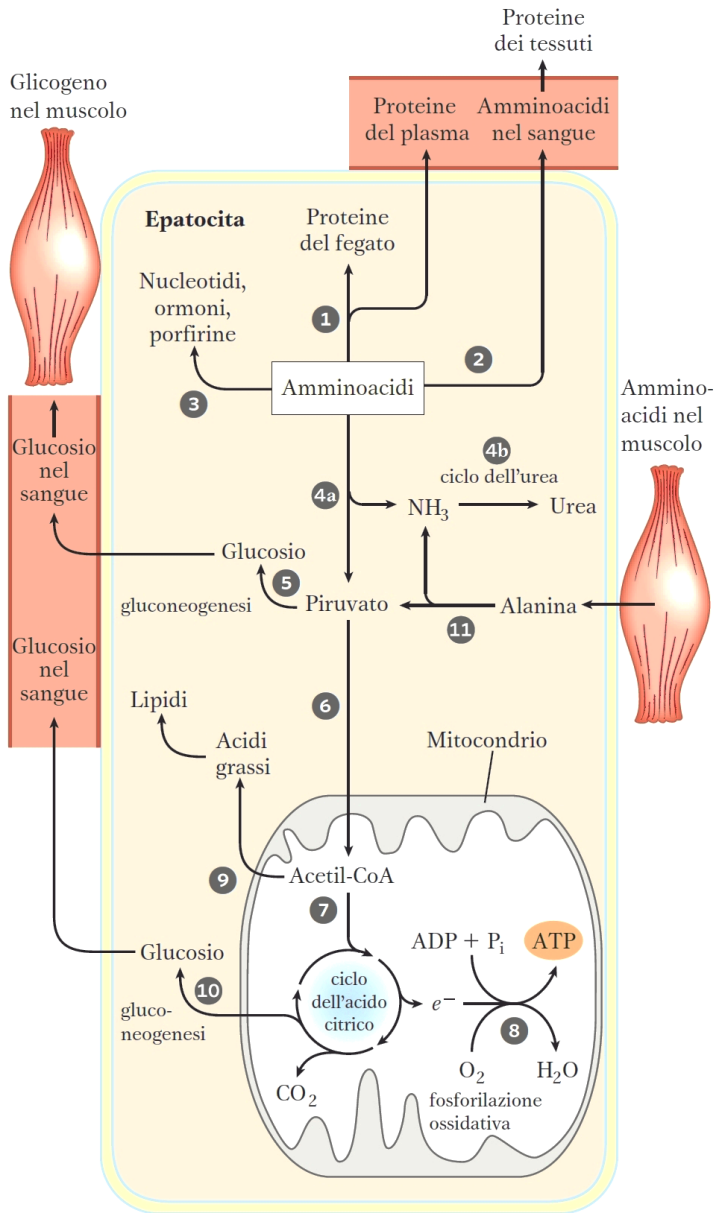


Figura 23.15 Metabolismo degli amminoacidi nel fegato.

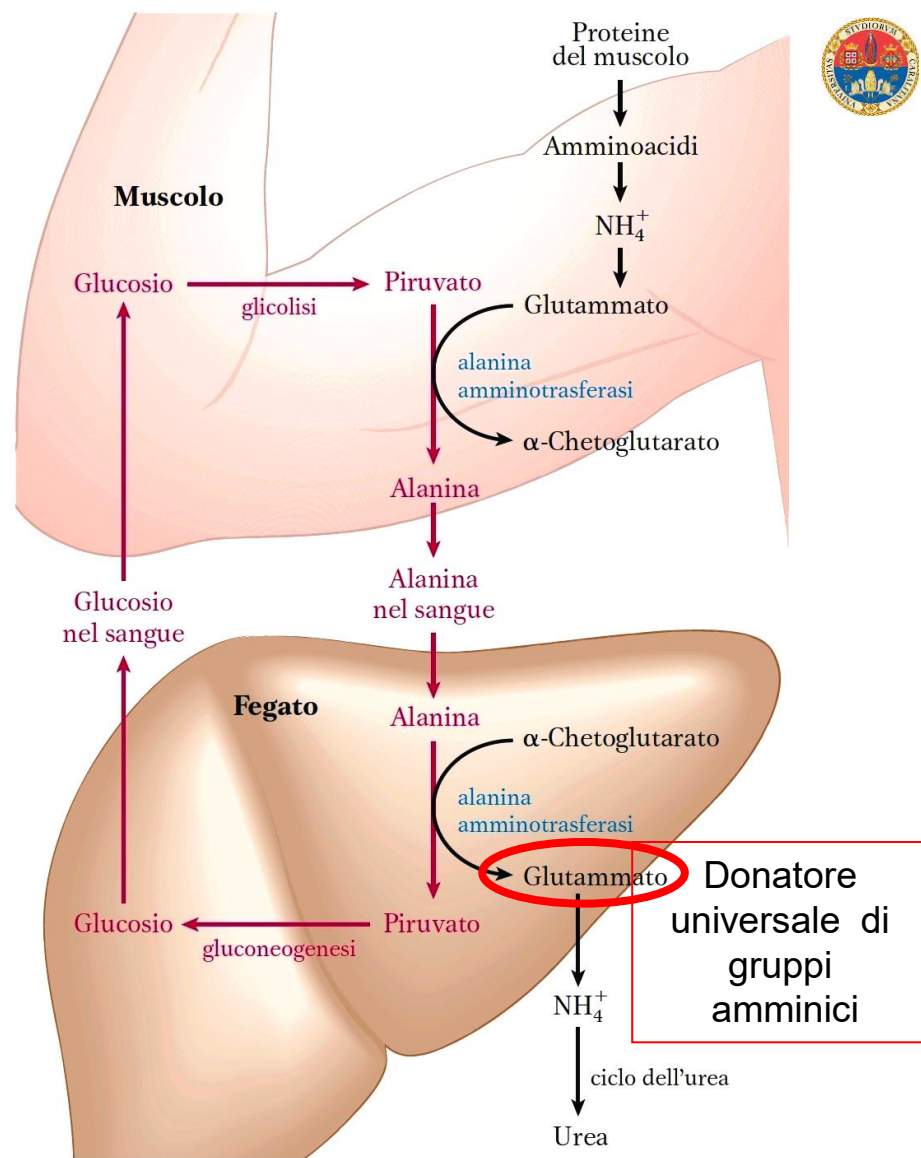


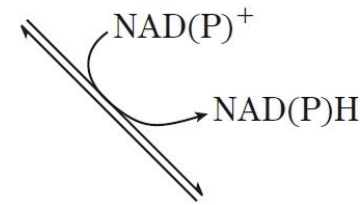
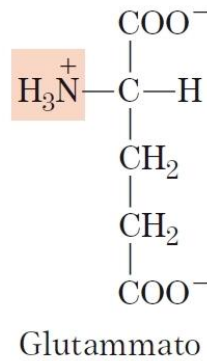
Figura 18.9 Ciclo glucosio-alanina. L'alanina serve come trasportatore dell'ammoniaca e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato. L'ammoniaca viene escretata, mentre il piruvato viene utilizzato per produrre glucosio, che ritorna al muscolo.





Nel mitocondrio del **fegato** il **glutammato** ottenuto dalla transamminazione subisce una **DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA**

transdeamminazione

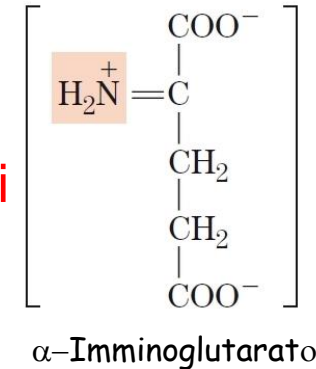


NH_4^+
Ammoniaca
(sotto forma di ione ammonio)

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

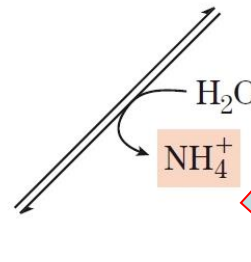
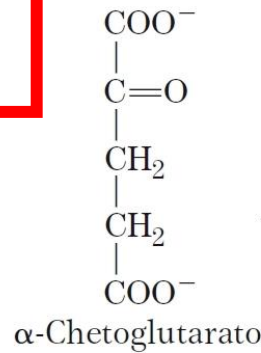
transamminazione

Glutammato deidrogenasi

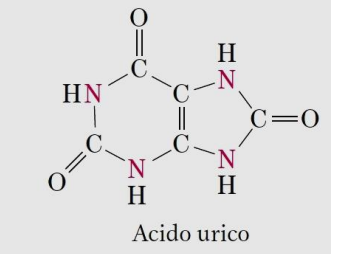


$\text{H}_2\text{N} - \text{C} - \text{NH}_2$
||
O
Urea

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

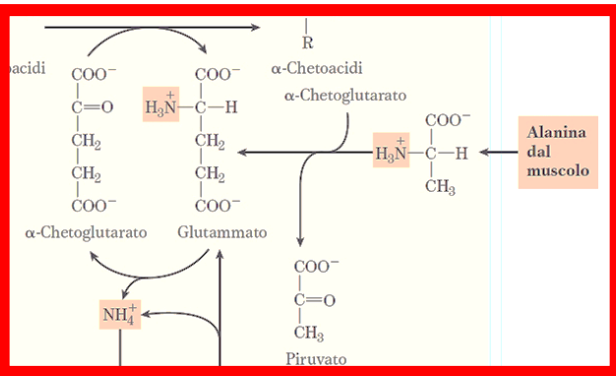


TOSSICA!!!
Escreta sotto forma di UREA



Animali uricotelici: uccelli e rettili.

(b)

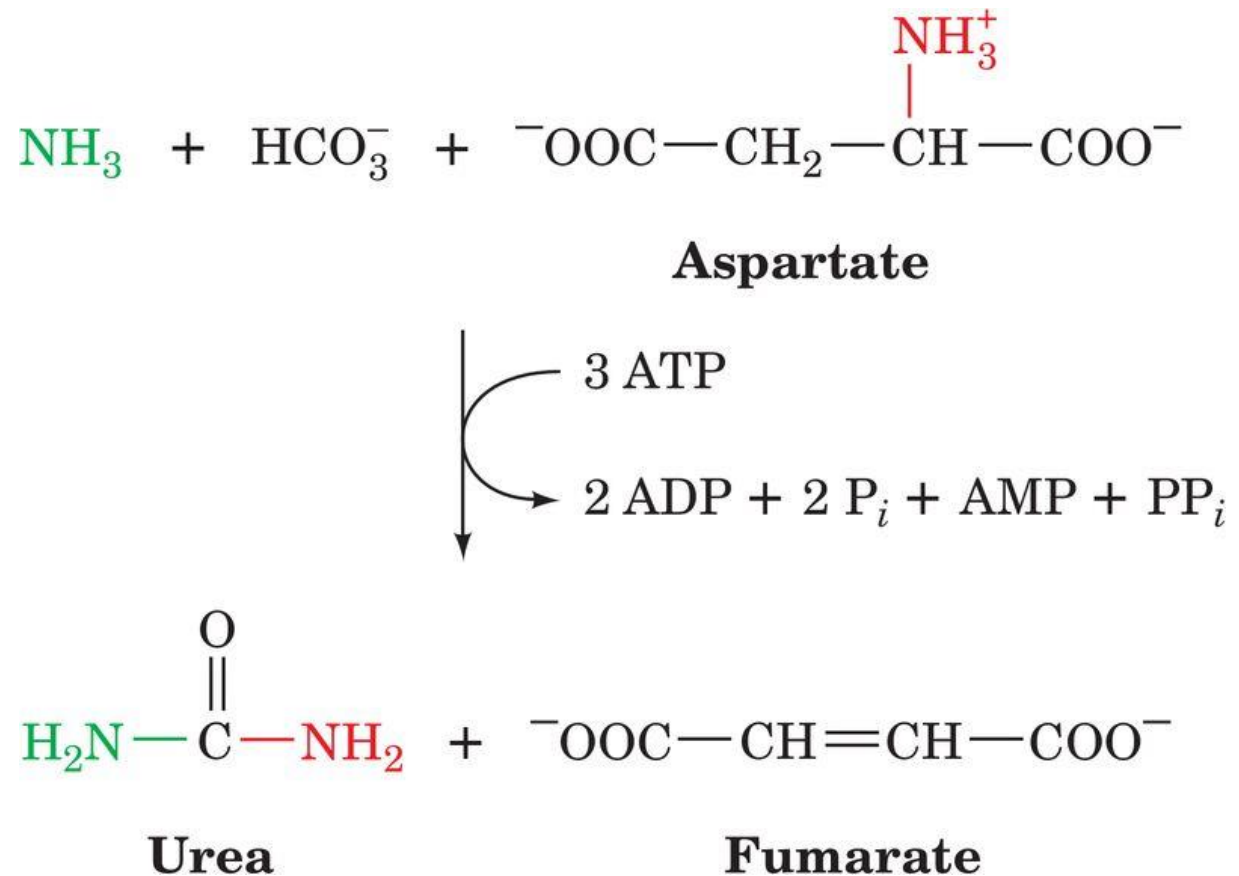


Ciclo di Krebs/gluconeogenesi



Negli organismi UREOTELICI l'ammoniaca accumulata negli epatociti viene convertita in UREA durante il CICLO DELL' UREA

Overall Urea Cycle Reaction

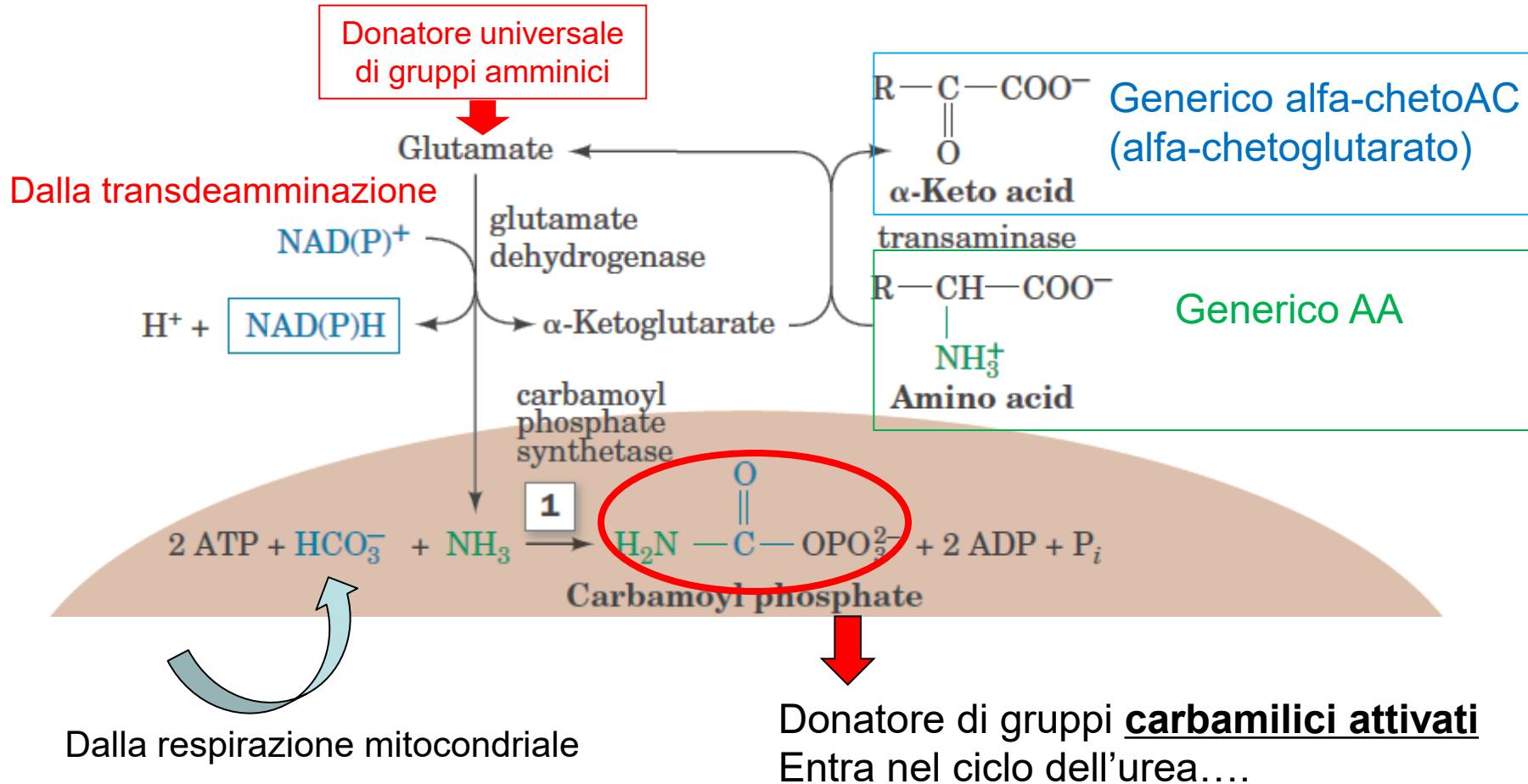


Con il ciclo dell'urea si eliminano ammoniaca e bicarbonato

The Urea Cycle



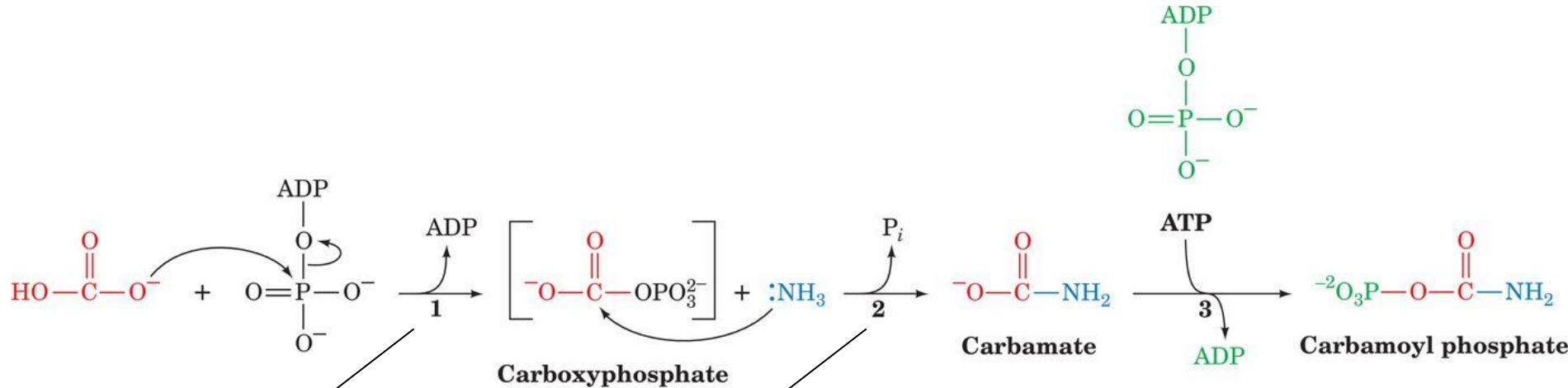
Nel mitocondrio arriva l'ammoniaca prodotta anche a livello intestinale dalla degradazione degli AA da parte dei batteri



CPS I Mechanism



La carbamil-P-sintetasi recupera il primo atomo di AZOTO per la sintesi dell'urea



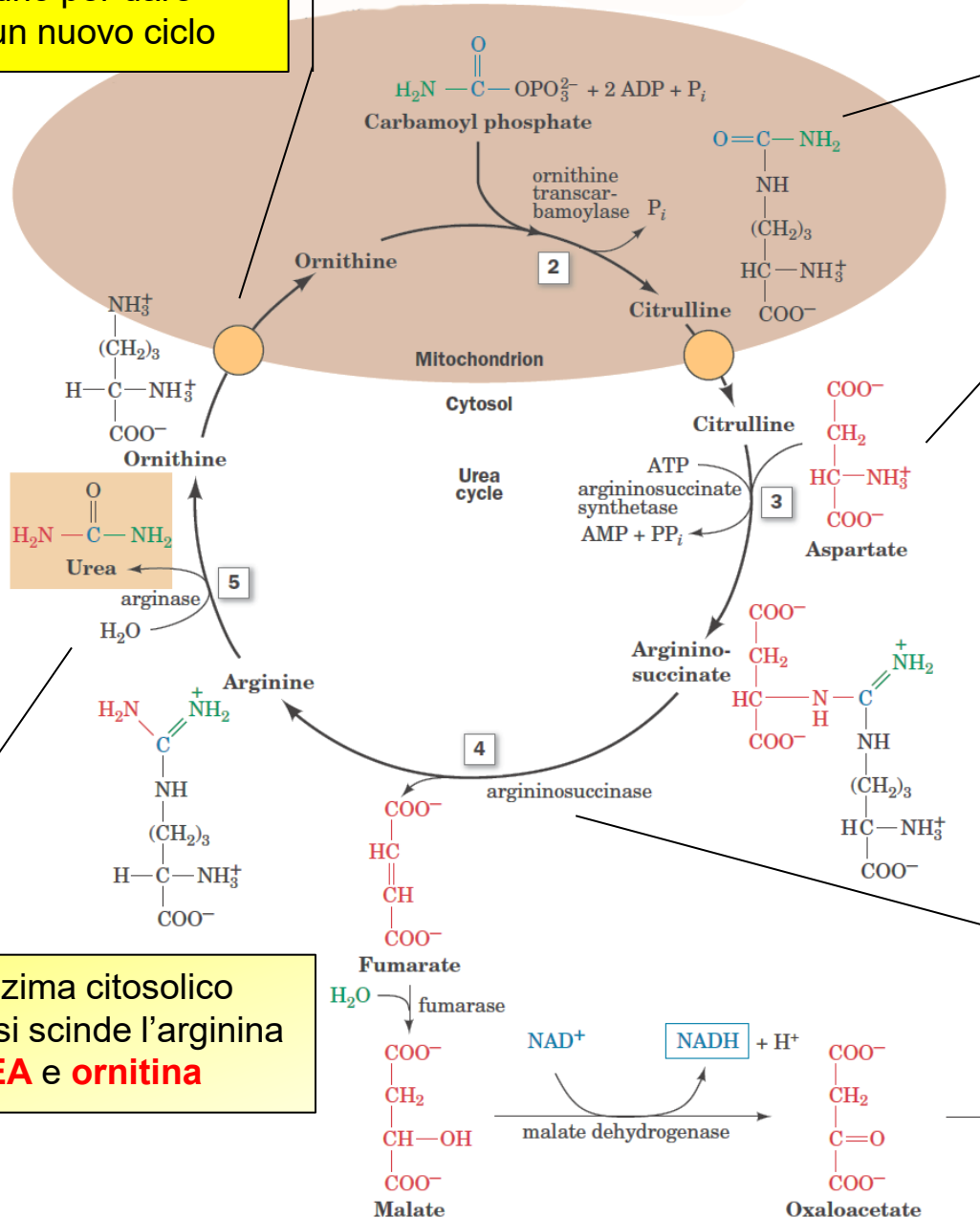
1) L'ATP attiva lo ione bicarbonato formando il carbossi_P

2) l'ammoniaca attacca il carbossi-P rimuovendo il Pi

3) Una seconda molecola di ATP fosforila il carbammato

Il Ciclo dell'UREA: FEGATO

5) L'ornitina rientra nel mitocondrio per dare inizio a un nuovo ciclo



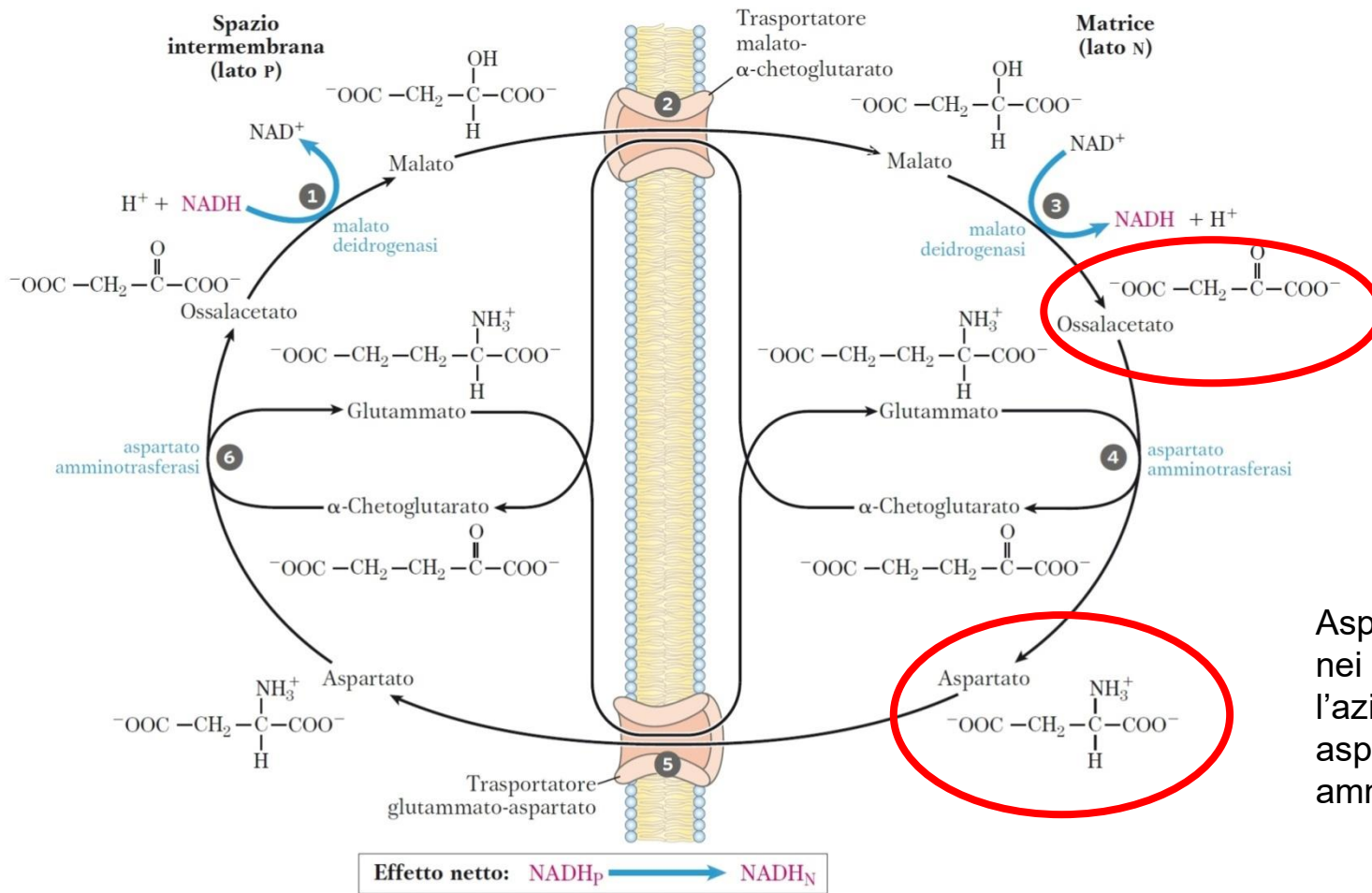
1) Nel mitocondrio Il carbamil-P cede il suo gruppo carbamilico all'**ornitina** e si forma **citrullina**, si libera un P_i

2) L'**aspartato**, ottenuto nei mitocondri per transaminazione, cede il secondo gruppo amminico necessario per la sintesi dell'urea: il gruppo amminico dell'Asp viene condensato al gruppo carbonilico della citrullina. Si forma l'**argininosuccinato**

3) l'argininosuccinato viene scisso reversibilmente in **fumarato** e **arginina**

4) L'enzima citosolico arginasi scinde l'arginina in **UREA** e **ornitina**

Gluconeogenesis
Transaminazione >> Aspartato



Ossalacetato ottenuto nei durante il Ciclo di Krebs

Aspartato ottenuto nei mitocondri per l'azione della aspartato aminotrasferasi



Viene fatto uscire nel citosol per mezzo dello shuttle e indirizzato verso il ciclo dell'urea

Figura 19.31 Sistema navetta (shuttle) del malato-aspartato. Questo sistema navetta per il trasporto degli equivalenti riducenti dal NADH citosolico alla matrice mitocondriale è attivo nel fegato, nei reni e nel cuore. ① Il NADH citosolico entra nello spazio intermembrana attraverso delle aperture nella membrana esterna (porine), poi passa i suoi due equivalenti riducenti all'ossalacetato per produrre malato. ② Il malato viene trasportato attraverso la membrana interna dal trasportatore malato- α -chetoglutarato. ③ Nella matrice il malato trasferisce i suoi due equivalenti riducenti

al NAD⁺; il NADH così generato viene poi riossidato dalla catena respiratoria mitocondriale. L'ossalacetato, il prodotto di ossidazione del malato, non può ritornare direttamente nel citosol e quindi viene prima transaminato ad aspartato ④, che può uscire dai mitocondri attraverso il trasportatore glutammato-aspartato ⑤. L'ossalacetato viene rigenerato nel citosol e ⑥ il ciclo è così completato; il glutammato prodotto nella stessa reazione entra nella matrice tramite il trasportatore glutammato-aspartato.

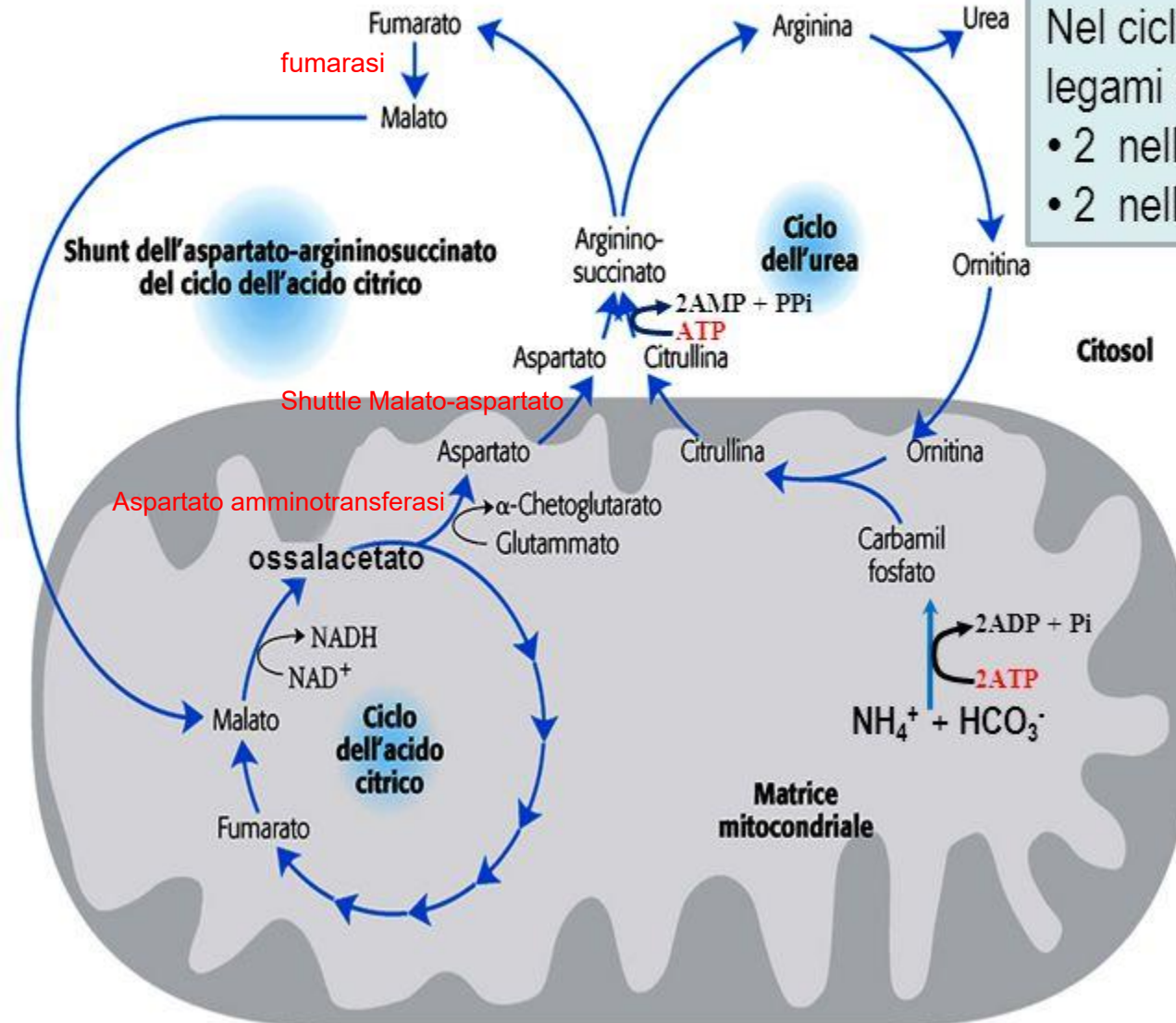
Collegamento tra i diversi cicli metabolici: **biciclo di Krebs**

I collegamenti tra i due cicli riducono i costi energetici dello smaltimento dello ione ammonio attraverso l'urea

Nel ciclo dell'urea si consumano 4 legami ad alta energia (4 ATP):

- 2 nella sintesi del carbamil fosfato
- 2 nella sintesi dell'arginino succinato

Il consumo reale si riduce ad 1,5 ATP grazie al riciclo del malato in ossalacetato nel ciclo di Krebs che recupera 2,5 ATP dalla riossidazione del NADH nella catena respiratoria



Vie di degradazione delle proteine (15% energia tot)



AA CHETOGENICI
 Producono acetoacetato o un suo precursore

AA GLUCOGENICI
 Producono piruvato o intermedi del ciclo di krebs

