Metabolismo
degli aminoacidi e dell’azoto

Catabolismo degli aminoacidi
e
Ciclo dell’urea
(via di Krebs-Henseleit)

Degradazione delle proteine

turnover intracellulare;
fonte di carbonio nel digiuno

recupero degli AA

Alimentazione

Proteolisi (stomaco e intestino):
endo-, carbossi- e amino-peptidasi

Assorbimento dipeptidi e singoli AA

Cotrasporto con ione sodio

Degradazione degli aminoacidi (animali)

Scheletro carbonioso

gruppo amminico
(escrezione)

NH_3

intermedi a 3-4 C

ciclo dell'urea
(non tutti)

Acetil-CoA
(ciclo di Krebs o
corpi chetonici)

Glucosio o
ciclo di Krebs

Degradazione degli aminoacidi

- Solo 10-15% dell'energia totale richiesta
- Per gli animali è un problema delicato poiché 9 (10) AA sono essenziali:

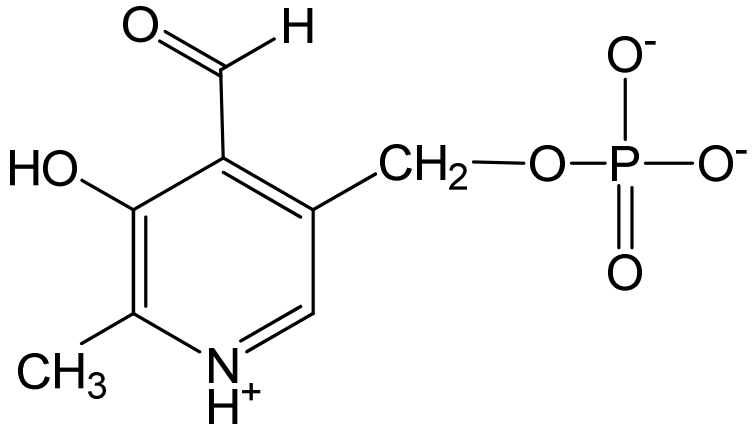
Leucina,	Istidina
Isoleucina,	Treonina
Valina,	Fenilalanina
Metionina	Triptofano
Lisina	(Arginina)

Reazioni di transaminazione:

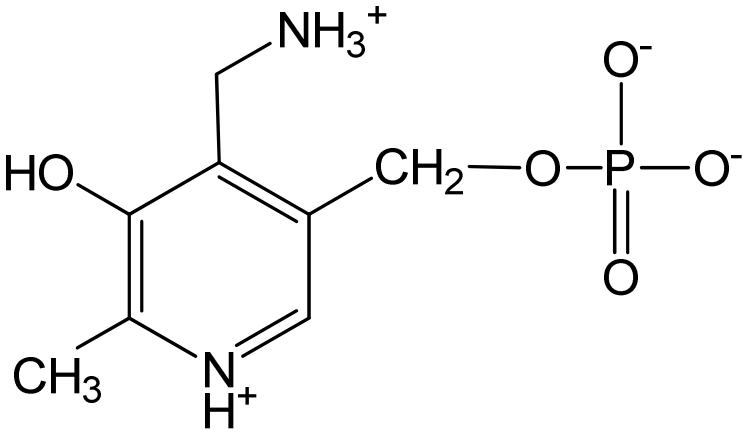
$$\alpha\text{-chetoacido}_1 + \text{aminoacido}_2 \rightleftharpoons \text{aminoacido}_1 + \alpha\text{-chetoacido}_2$$

Reazioni con $K_{eq} = 1$

Cofattore: piridossal-fosfato (vitamina B_6)

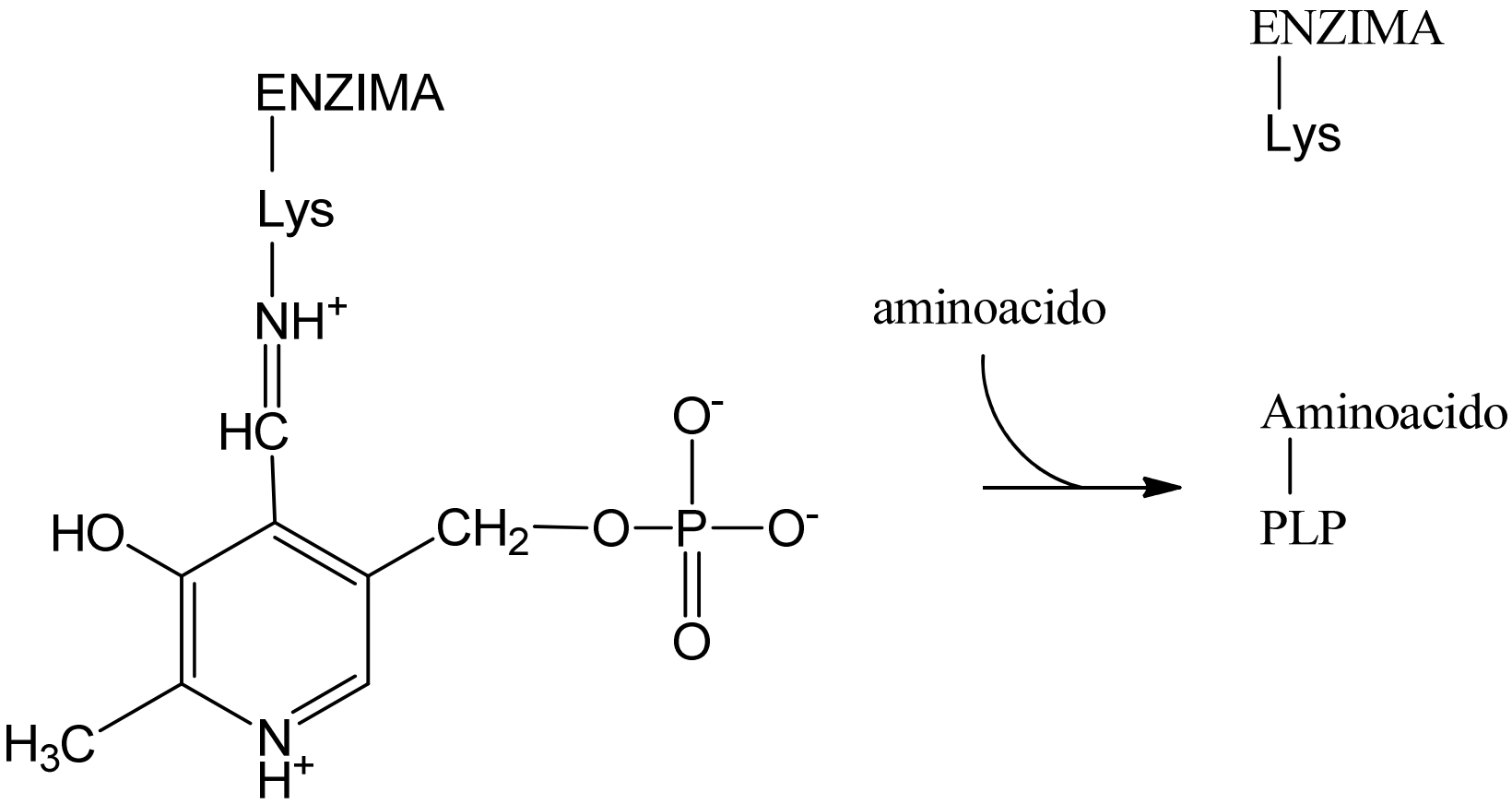


Piridossal-fosfato (PLP)

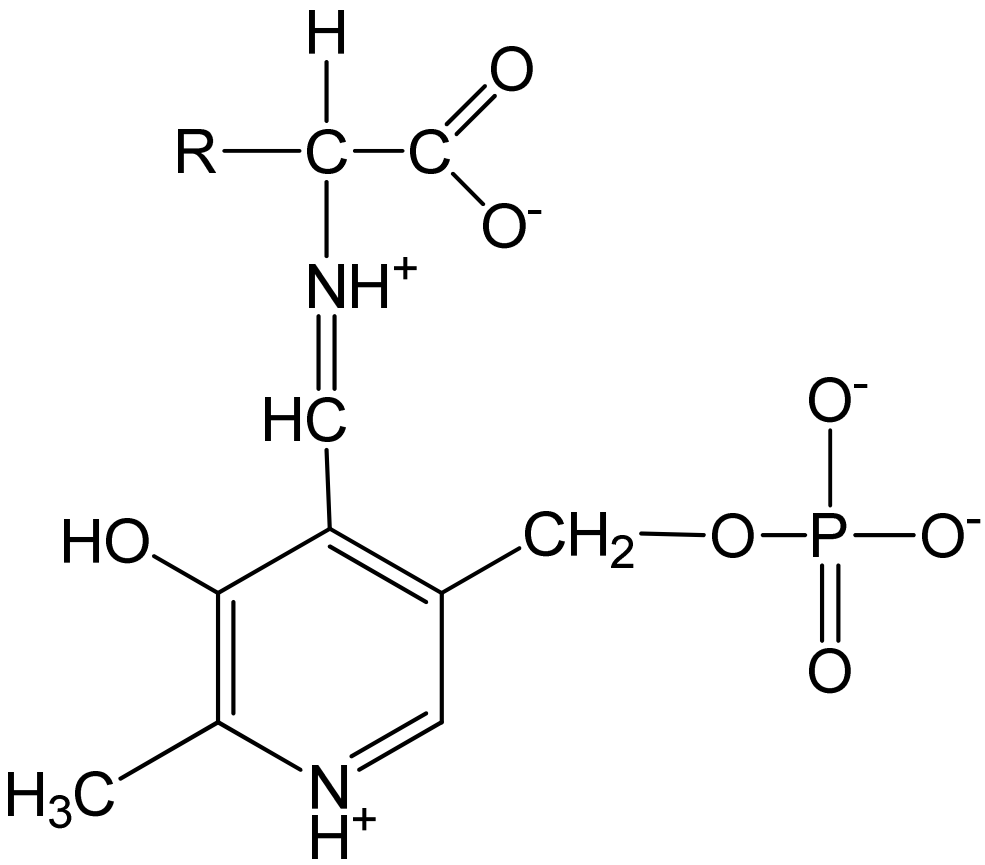


Piridossamina-fosfato

Il PLP è legato covalentemente alla transaminasi: forma una base di Schiff con un residuo di lisina

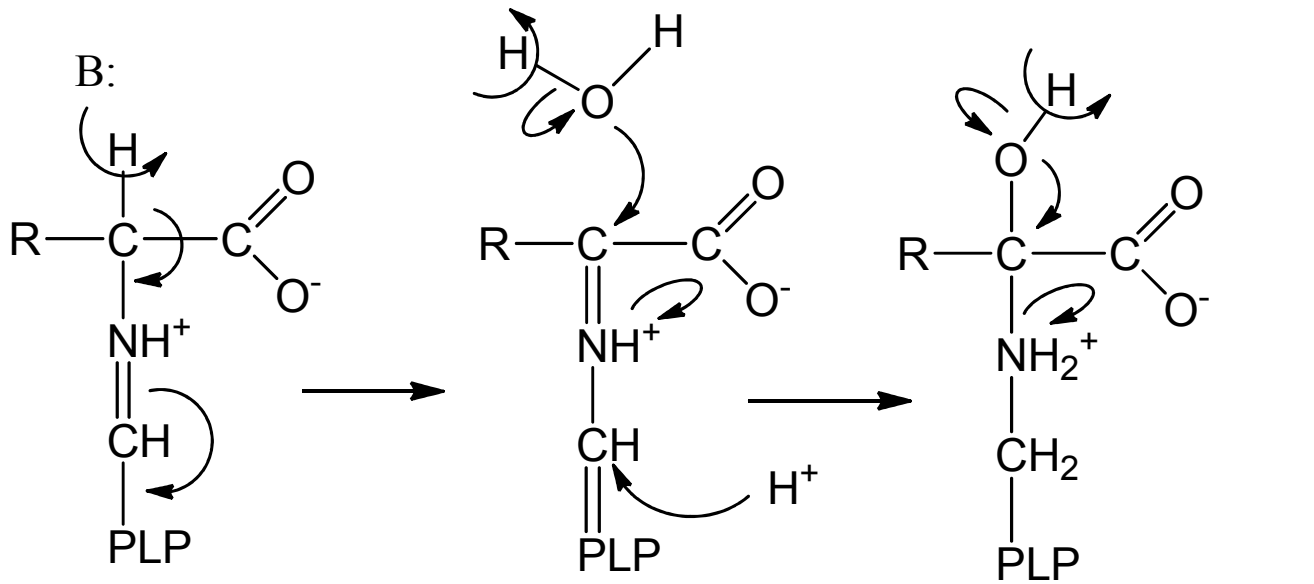


Base di Schiff, intermedio delle reazioni di transaminazione

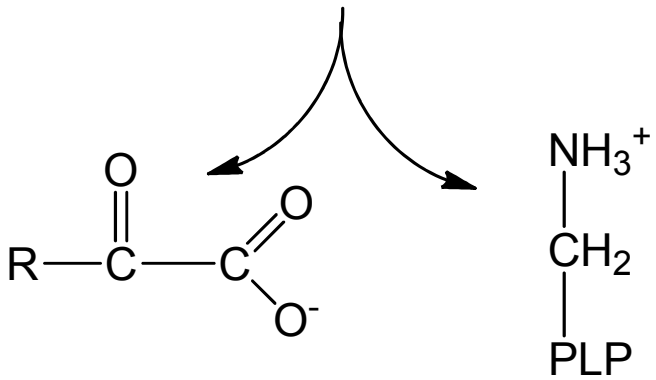


PLP-aminoacido

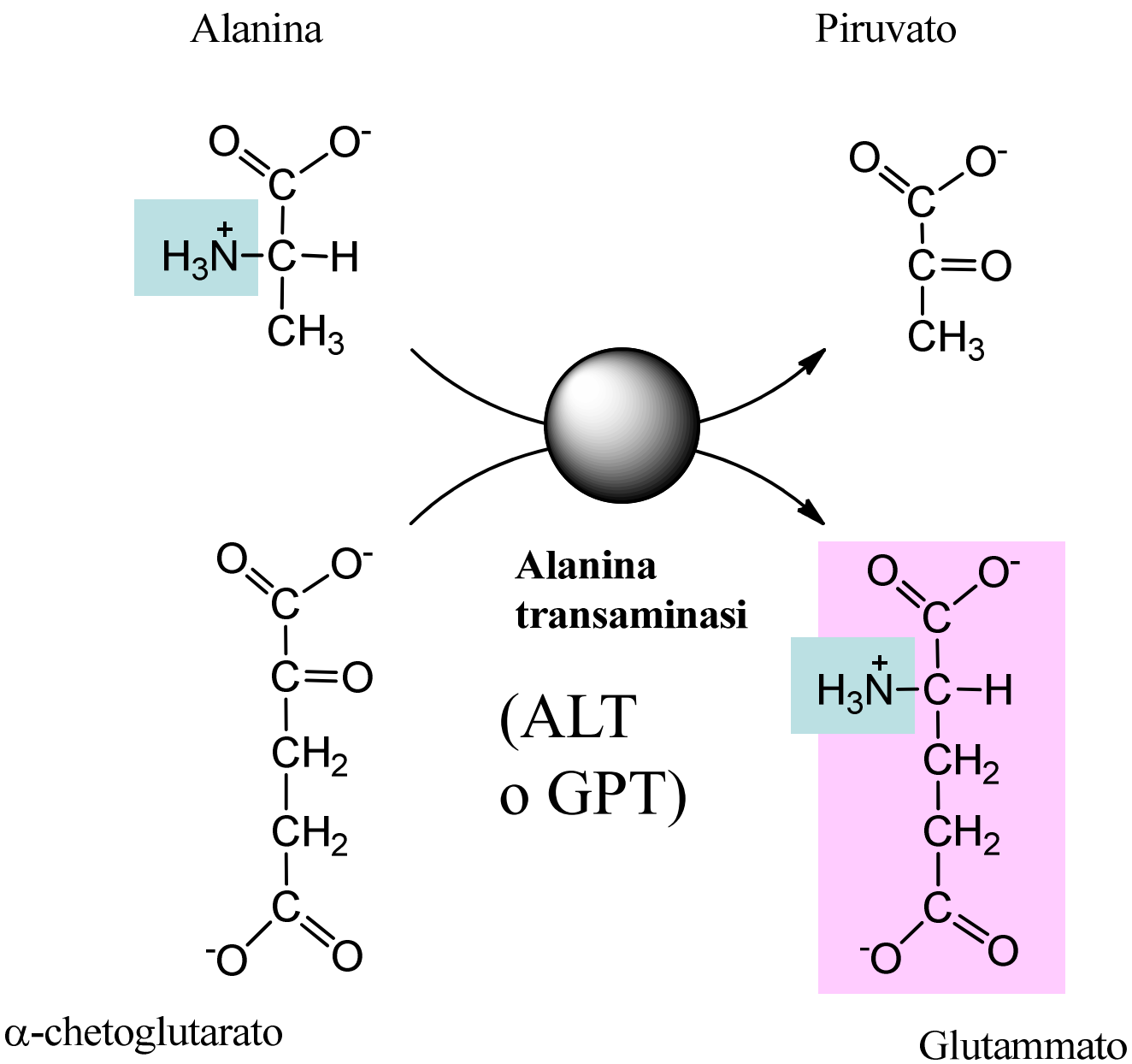
Transaminazione: formazione dell'α-chetoacido

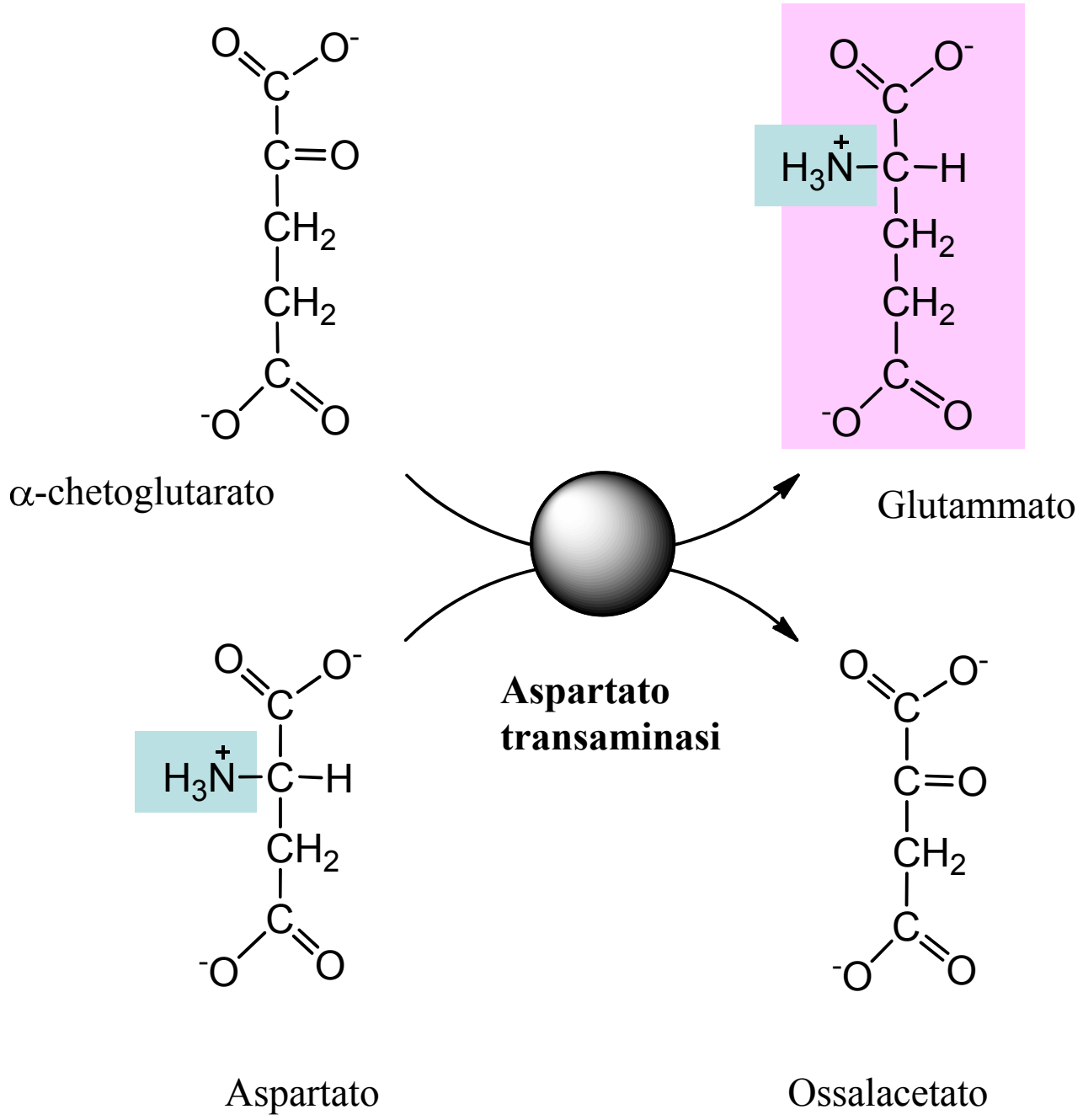


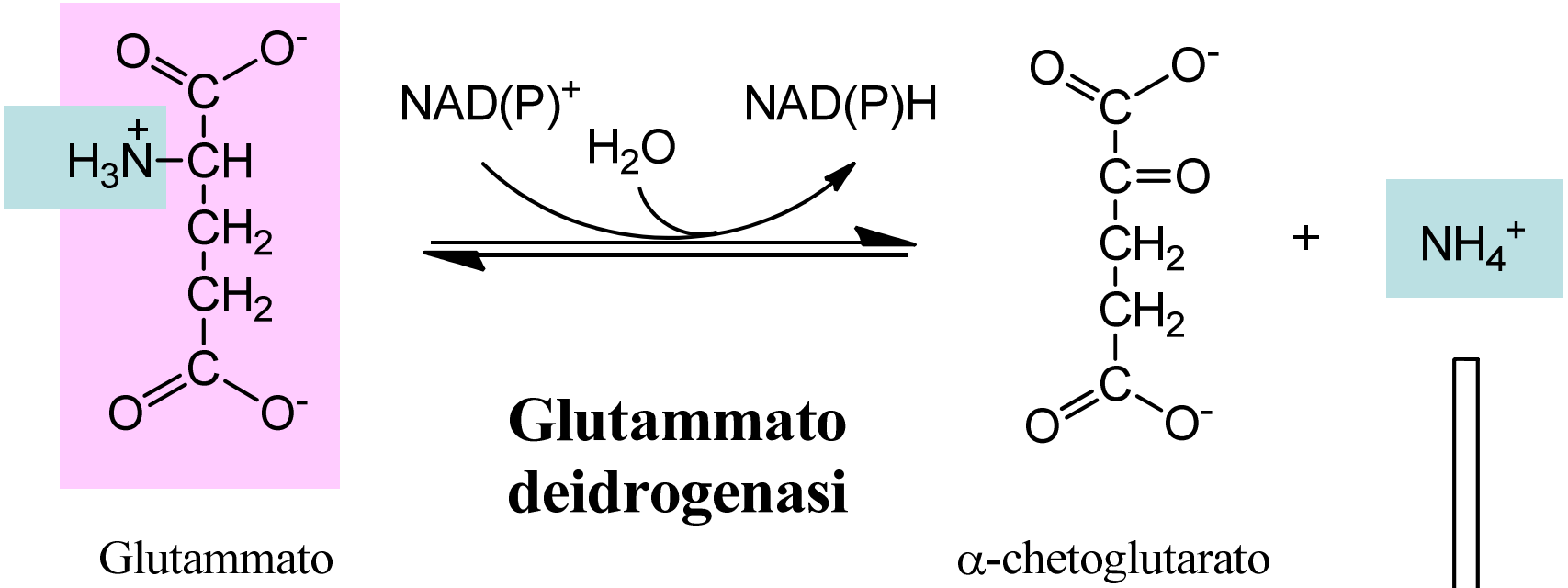
base di Schiff



α-chetoacido


Alanina
Piruvato
Alanina transaminasi
(ALT o GPT)
α-chetoglutarato
Glutammato

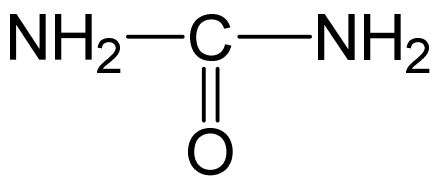

α-chetoglutarato
Glutammato
Aspartato
transaminasi
Aspartato
Ossalacetato


NAD(P)+
H2O
NAD(P)H
Glutammato deidrogenasi
Glutammato
α-chetoglutarato
+
NH4+

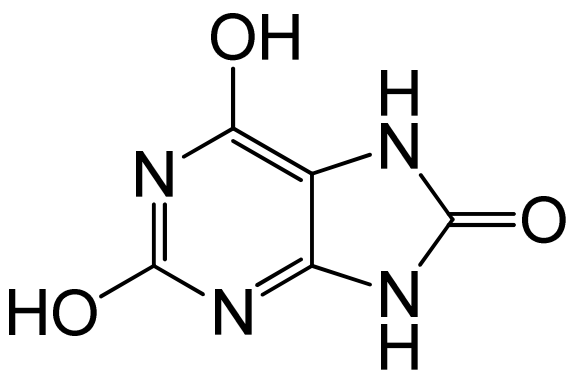
Escrezione

NH_3

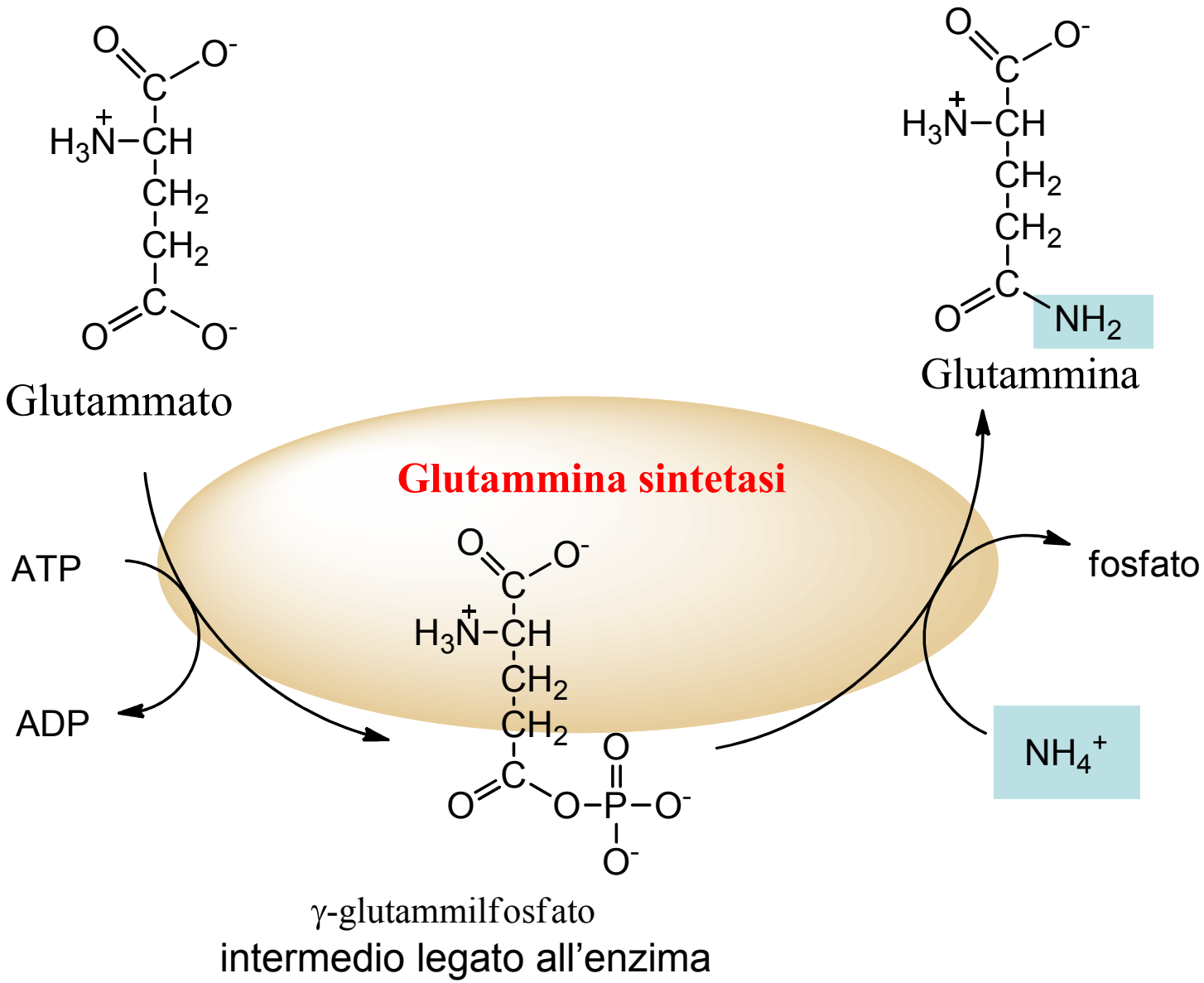
diluizione in acqua

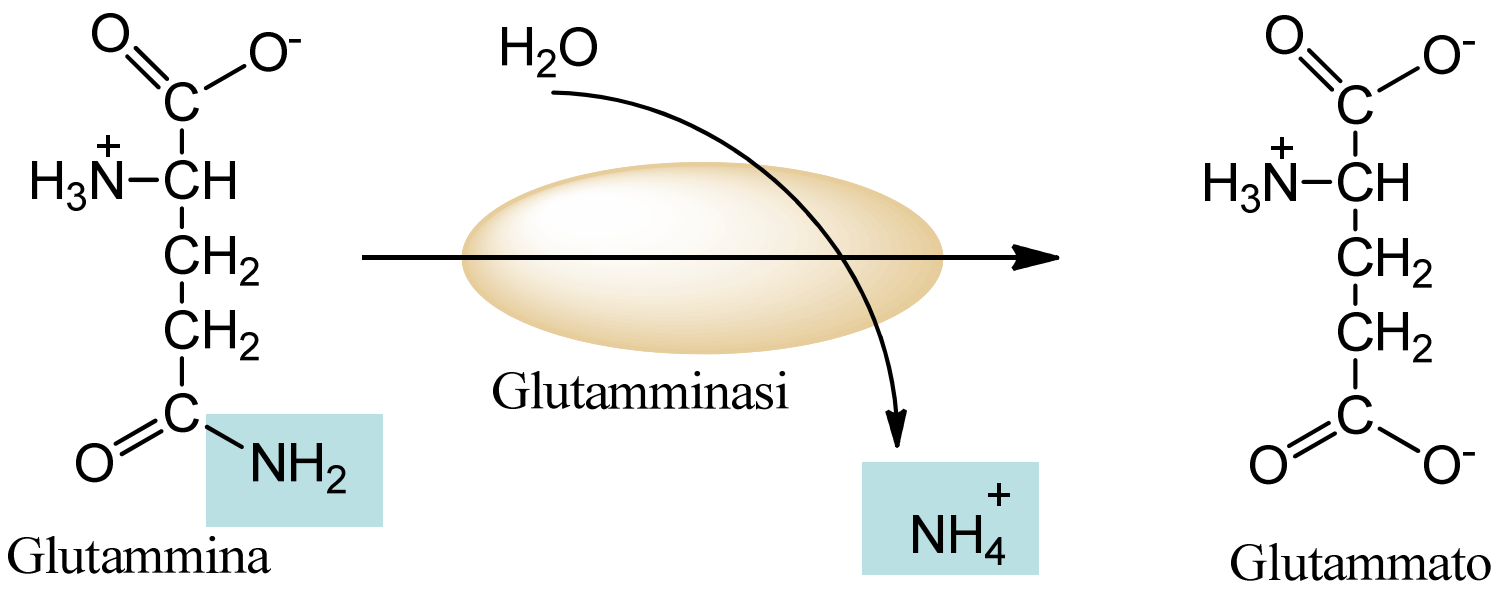


urea
concentrata nell'urina



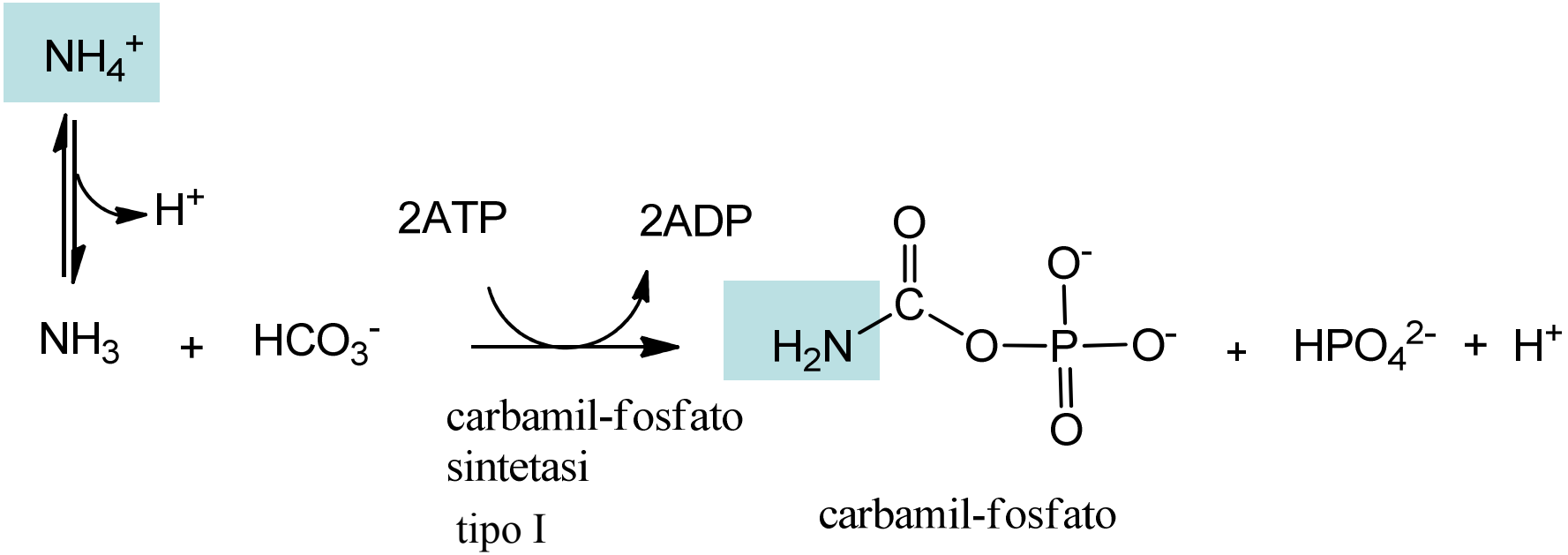
acido urico
solido


Glutammato
Glutammina
Glutammina sintetasi
ATP
ADP
fosfato
NH_4^+
γ-glutammilfosfato
intermedio legato all'enzima

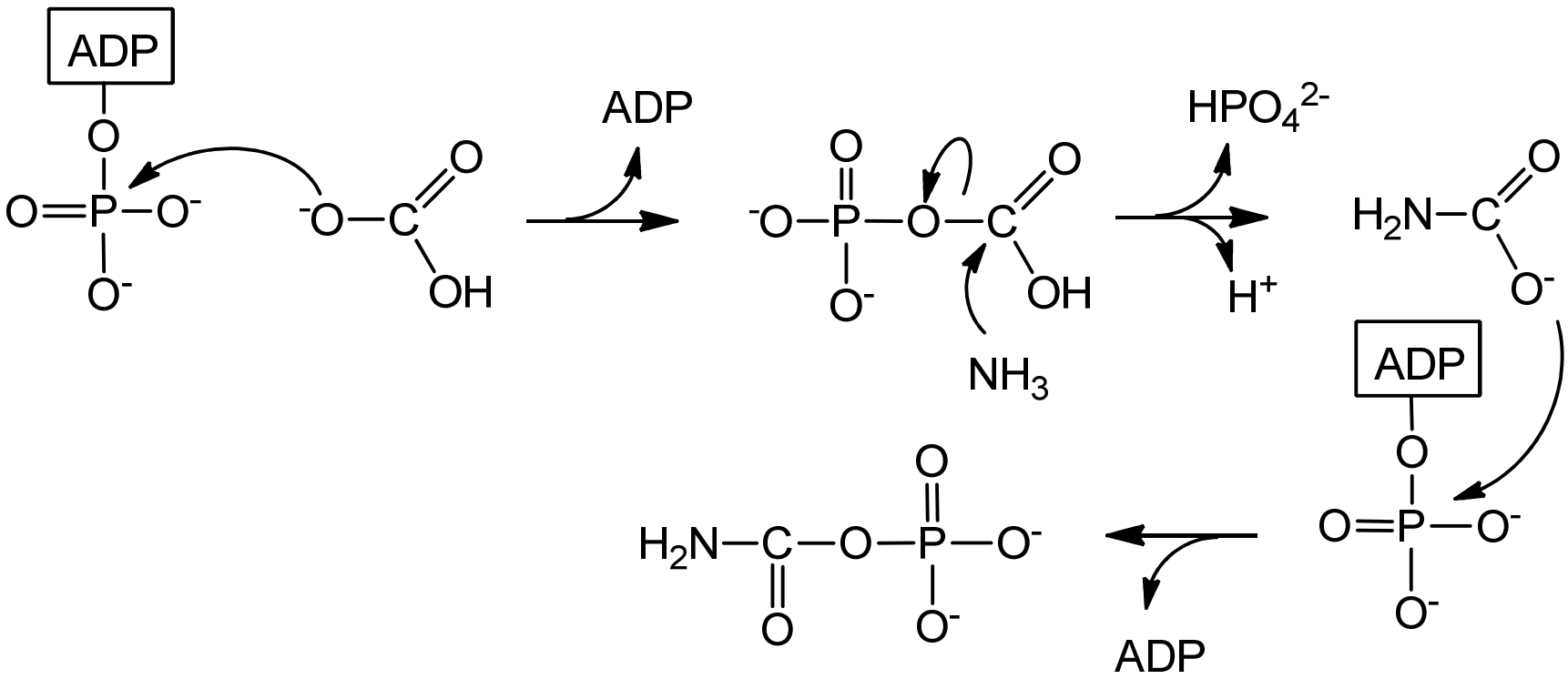


Questa reazione avviene dentro i mitocondri. Perché?

Ciclo dell'urea: reazione preliminare. Matrice mitocondriale



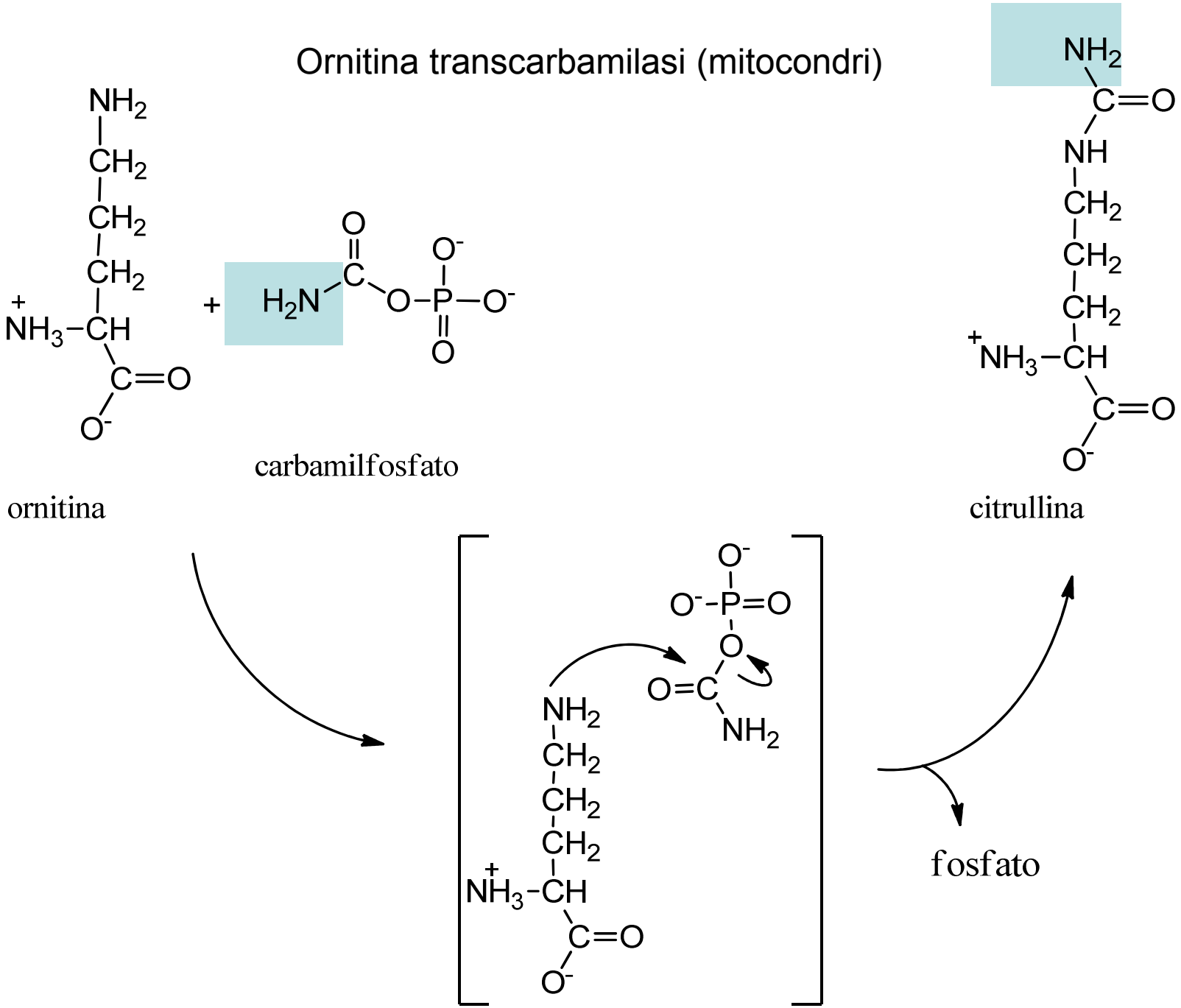
Meccanismo della carbamoilfosfato sintetasi



Il carbamil fosfato è come l’acetil-CoA del ciclo di Krebs:
entra nel ciclo dell’urea legandosi a una molecola che alla fine viene rigenerata.

Questa molecola è l’ornitina che quindi è come l’ossalacetato del ciclo di Krebs

Il carbamile si trasformerà in urea

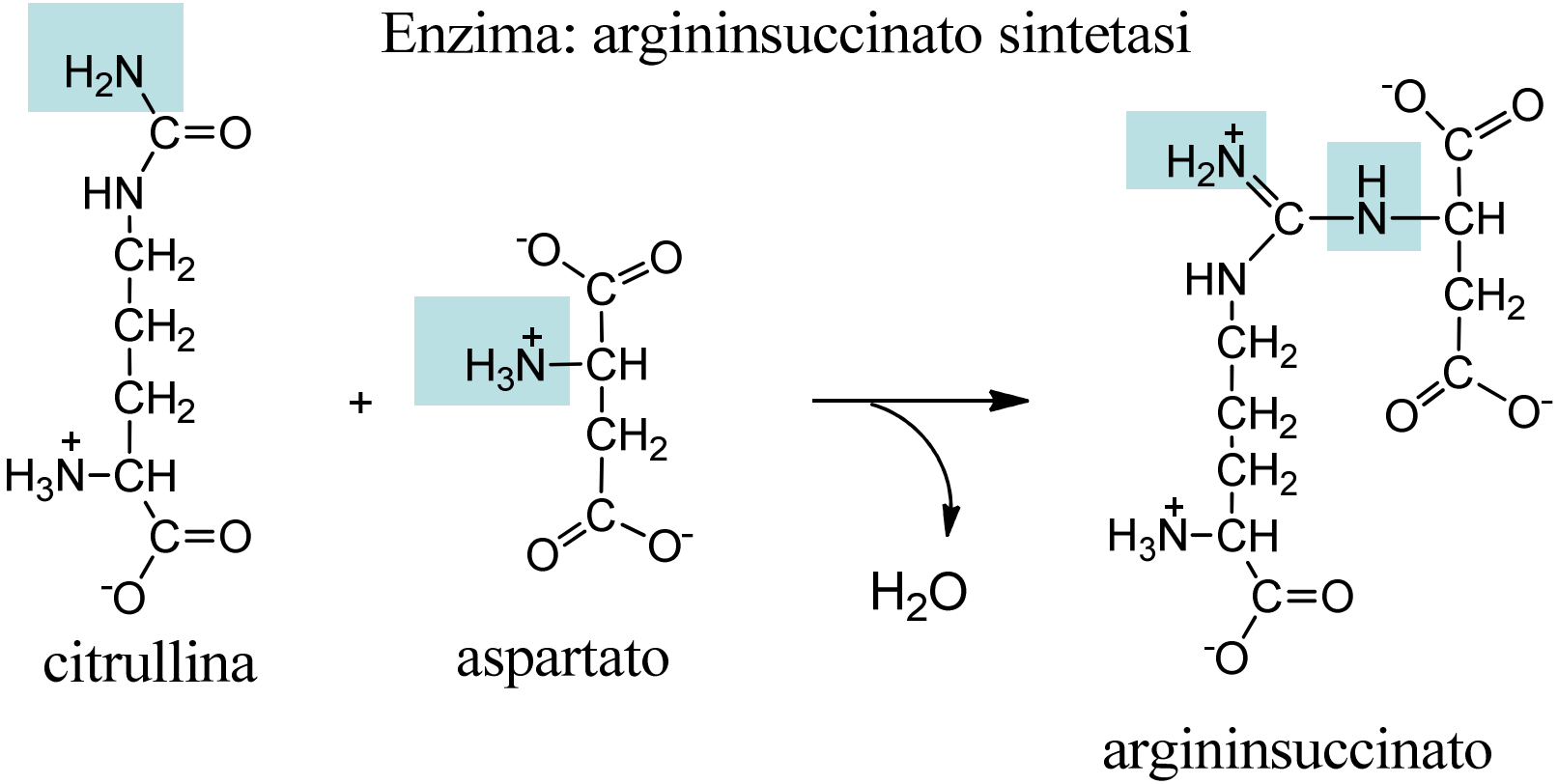

Ornitina transcarbamilasi (mitocondri)
ornitina
carbamilfosfato
citrullina
fosfato

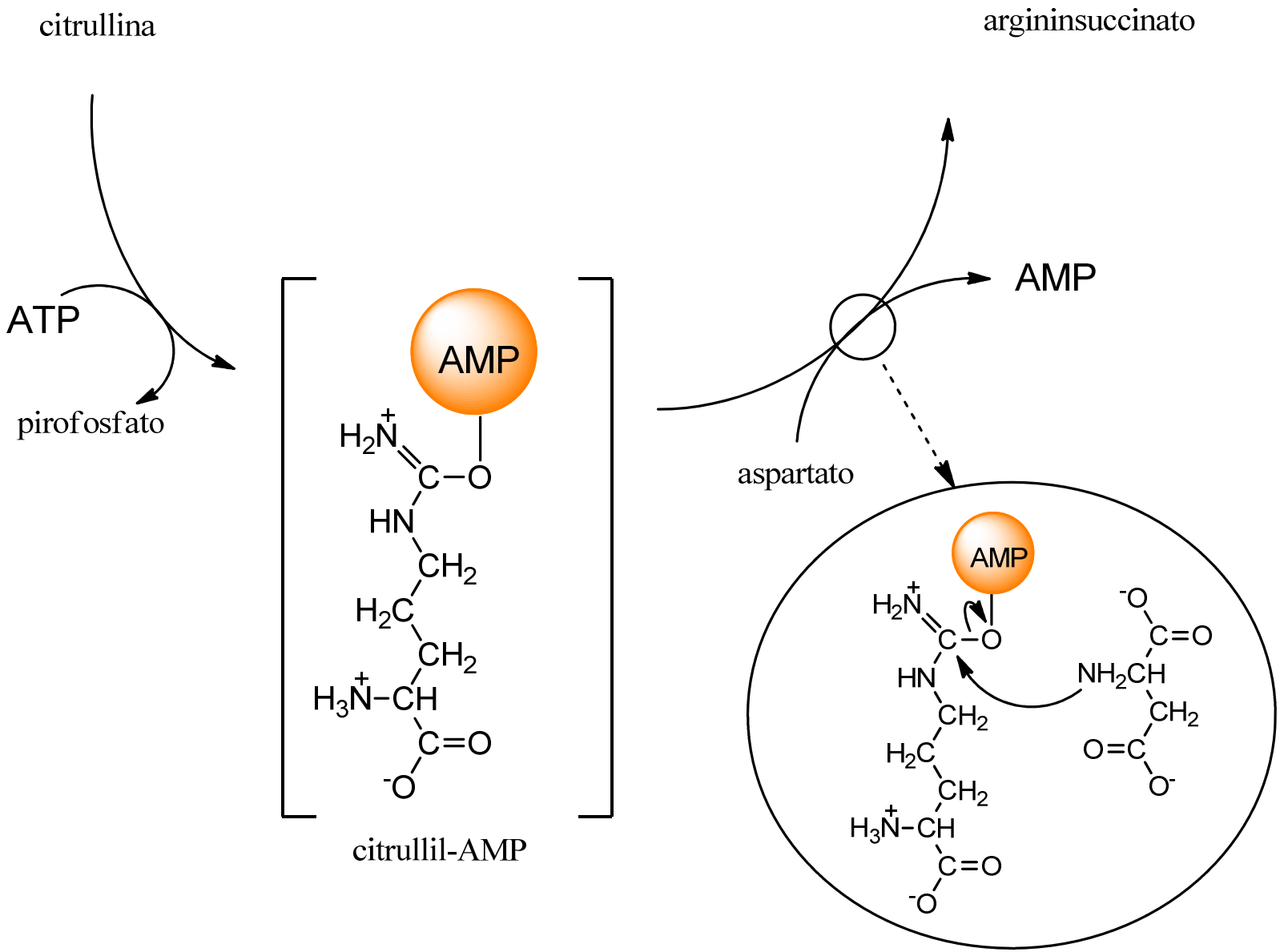
La citrullina è trasportata nel citosol

Tre reazioni citosoliche chiudono il ciclo

I tre enzimi coinvolti sono associati e solo i prodotti finali (urea e ornitina) sono rilasciati: un altro esempio di incanalamento dei substrati

Enzima: argininsuccinato sintetasi



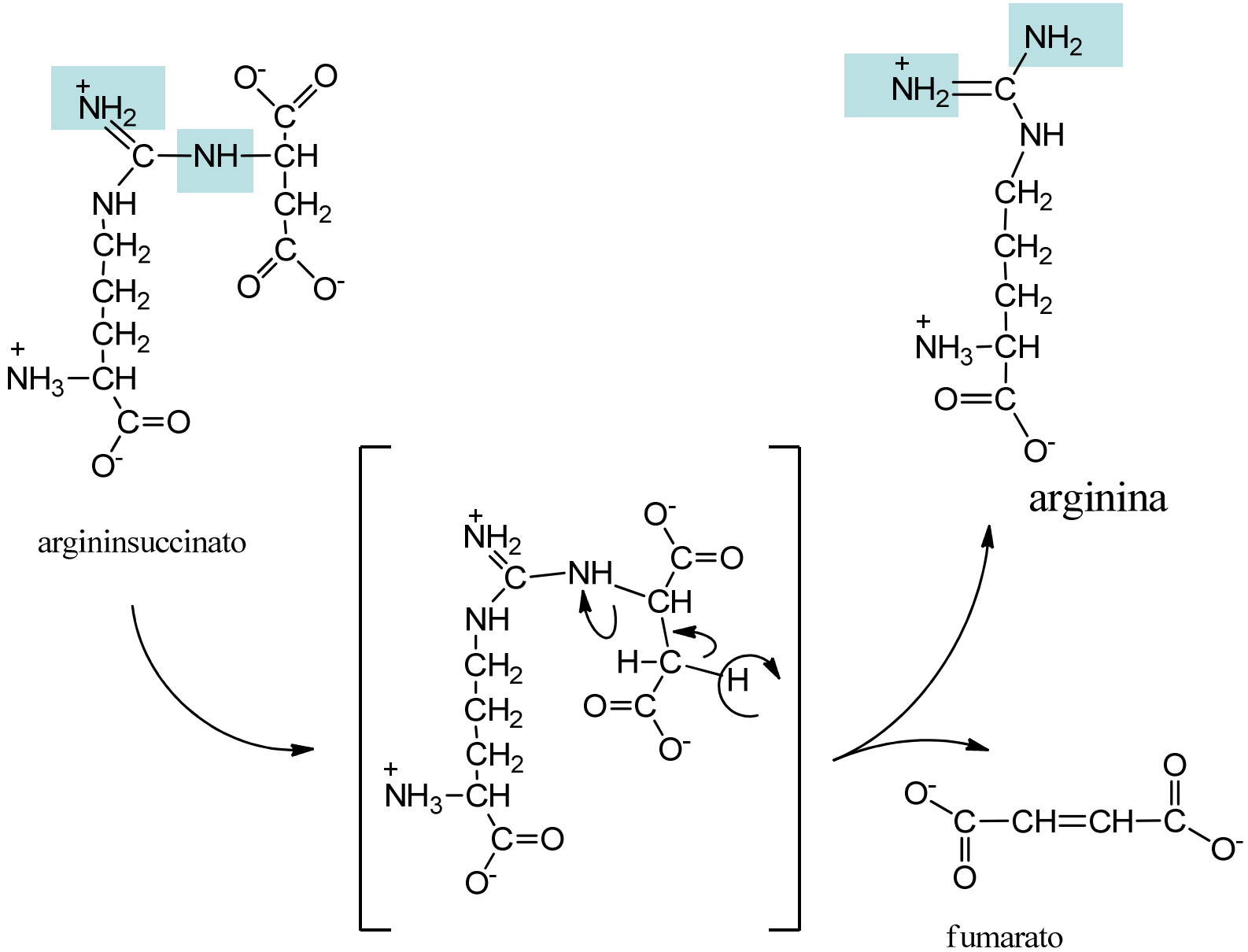

citrullina
argininsuccinato
ATP
pirofosfato
AMP
citrullil-AMP
AMP
aspartato
AMP

adenilato chinasi

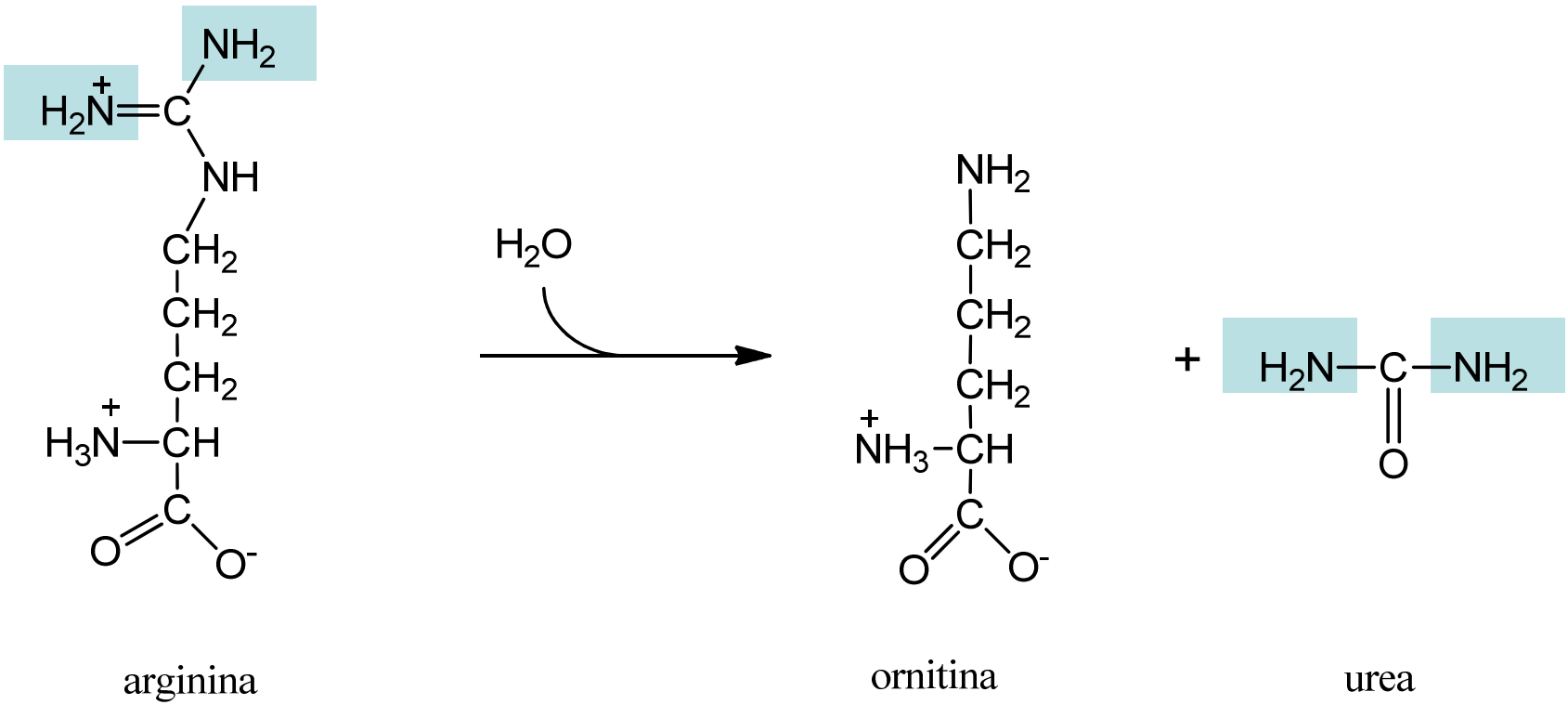
$$AMP + ATP \longrightarrow ADP + ADP$$

pirofosfatasi

$$PPi + H_2O \longrightarrow 2Pi$$

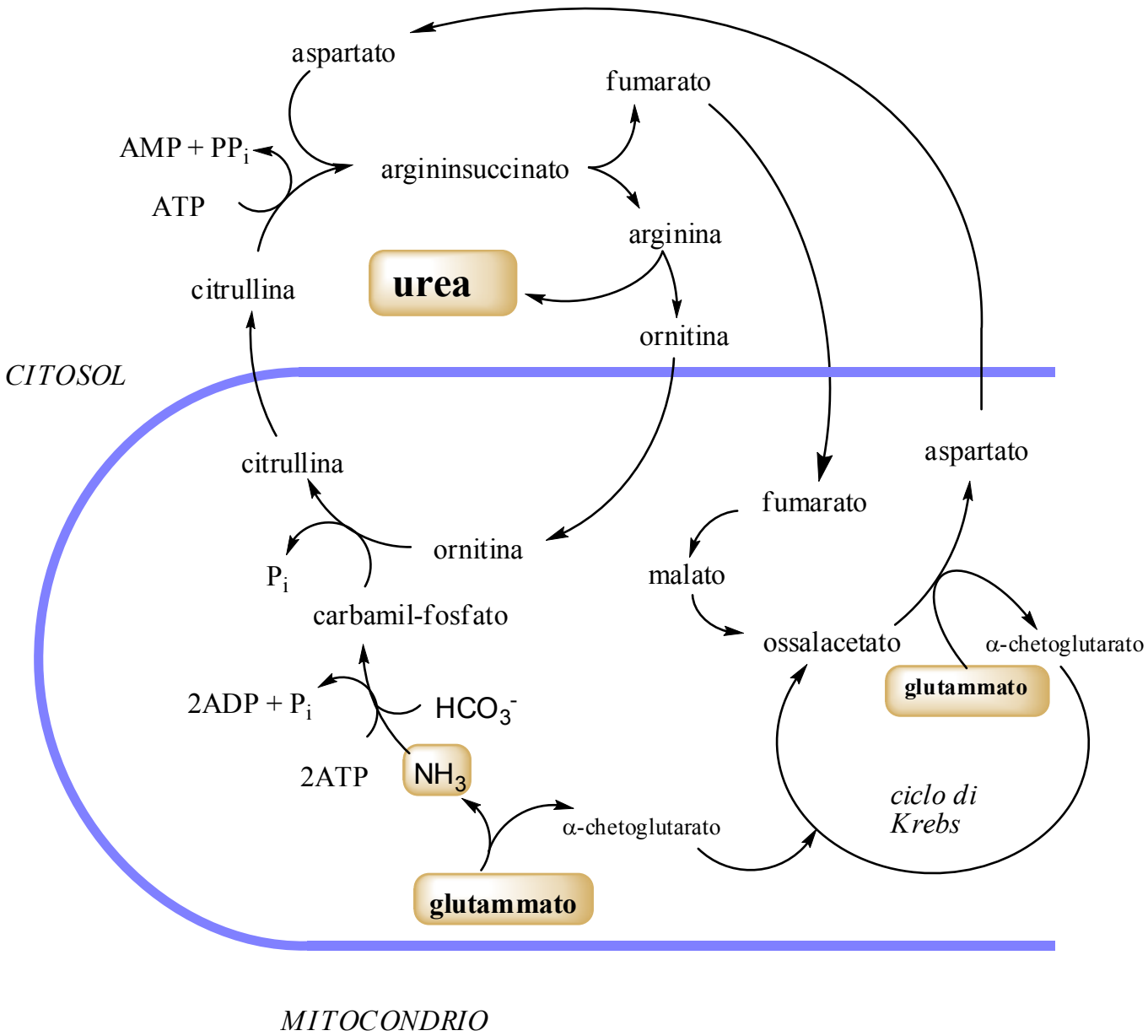


Enzima: argininsuccinato liasi



Enzima: arginasi

Il ciclo dell’urea e il ciclo di Krebs
si intersecano poiché hanno
metaboliti in comune

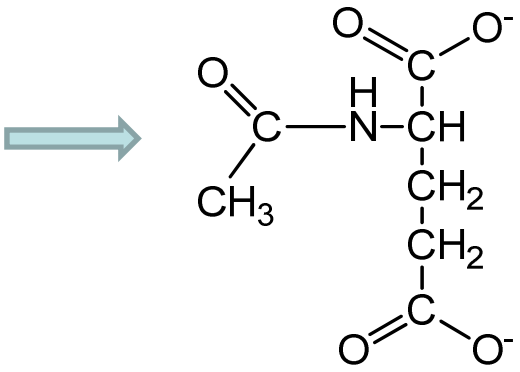

aspartato
fumarato
AMP + PPi
argininsuccinato
ATP
arginina
urea
citrullina
ornitina
CITOSOL
citrullina
aspartato
fumarato
ornitina
Pi
malato
carbamil-fosfato
ossalacetato
α-chetoglutarato
glutammato
2ADP + Pi
HCO3-
2ATP
NH3
ciclo di Krebs
α-chetoglutarato
glutammato
MITOCONDRIO

Regolazione del ciclo dell'urea

Digiuno o diete iperproteiche:
aumento della sintesi di enzimi

Regolazione allosterica da *N-acetilglutammato*

acetil-CoA +
glutammato



attivatore allosterico della carbamilfosfato sintetasi