

Figura 18.1 Rappresentazione schematica del catabolismo degli amminoacidi nei mammiferi. Le vie seguite dagli scheletri carboniosi e dai gruppi amminici degli amminoacidi sono separate ma interconnesse.

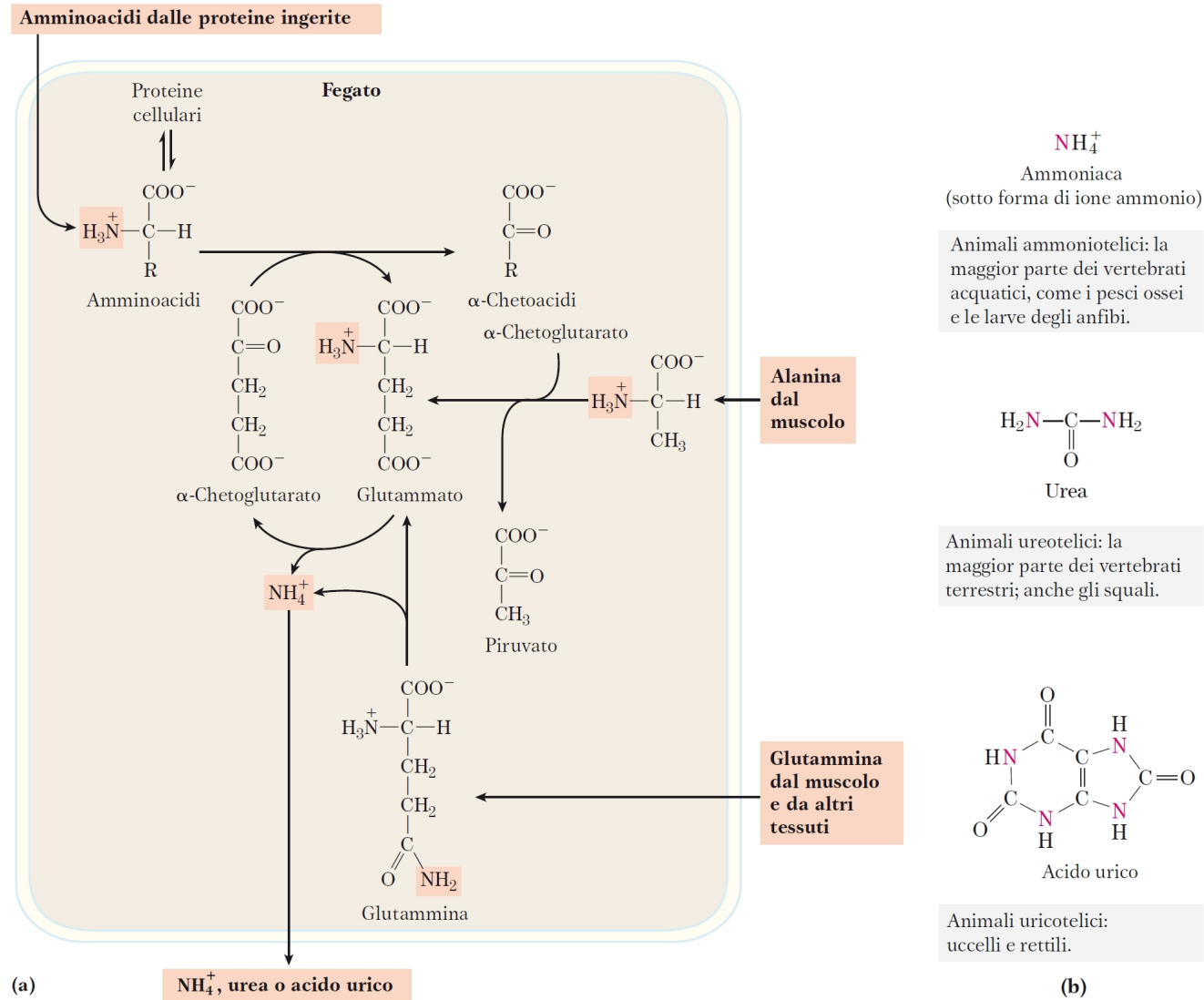


Figura 18.2 Catabolismo dei gruppi amminici. (a) Schema generale del catabolismo dei gruppi amminici (ombreggiati in rosa) nel fegato dei vertebrati. (b) Forme di escrezione dell'azoto. L'eccesso di NH_4^+ viene escreto sotto forma di ammoniaca (microbi, pesci ossei), di urea (la maggior parte dei

vertebrati terrestri) o di acido urico (uccelli e rettili terrestri). Si noti che gli atomi di carbonio dell'urea e dell'acido urico sono altamente ossidati; l'organismo elimina il carbonio solo dopo aver ricavato da esso la maggior parte della sua energia disponibile mediante ossidazione.

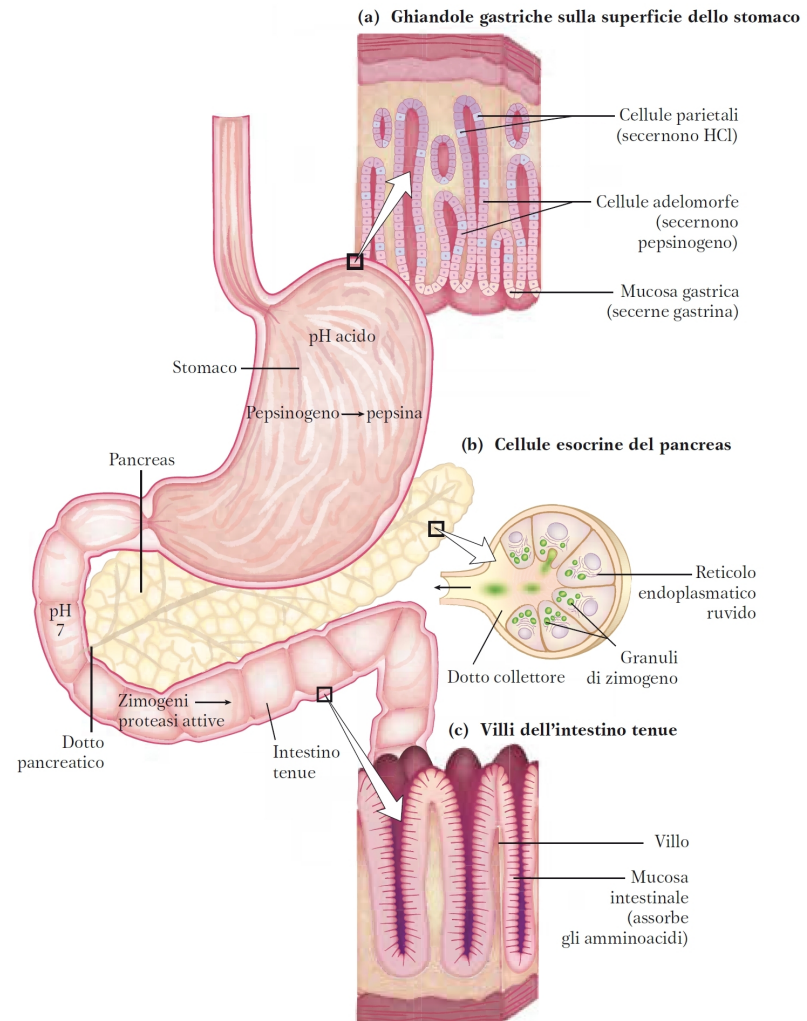


Figura 18.3 Parte del tratto digestivo (gastrointestinale) umano. (a) Le cellule parietali e le cellule adelomorfe secernono i loro prodotti in risposta all'ormone gastrina. La pepsina inizia il processo di degradazione delle proteine nello stomaco. (b) Il citoplasma delle cellule esocrine è completamente occupato dal reticolo endoplasmatico ruvido, il sito di sintesi degli zimogeni di molti enzimi digestivi. Gli zimogeni sono concentrati in particelle di trasporto circondate da membrana chiamate granuli di zimogeno. Quando una cellula pancreatica esocrina viene stimolata, la sua membrana

plasmatica si fonde con la membrana dei granuli di zimogeno e gli zimogeni vengono poi rilasciati nel lume del dotto collettore per esocitosi. Il dotto collettore confluisce nel dotto pancreatico e di qui nell'intestino tenue. (c) Gli aminoacidi vengono assorbiti dallo strato di cellule epiteliali (mucosa intestinale) dei villi ed entrano nei capillari. Si ricordi che i prodotti dell'idrolisi dei lipidi nell'intestino tenue entrano nel sistema dei vasi linfatici dopo essere stati assorbiti dalla mucosa intestinale (vedi la Figura 17.1).

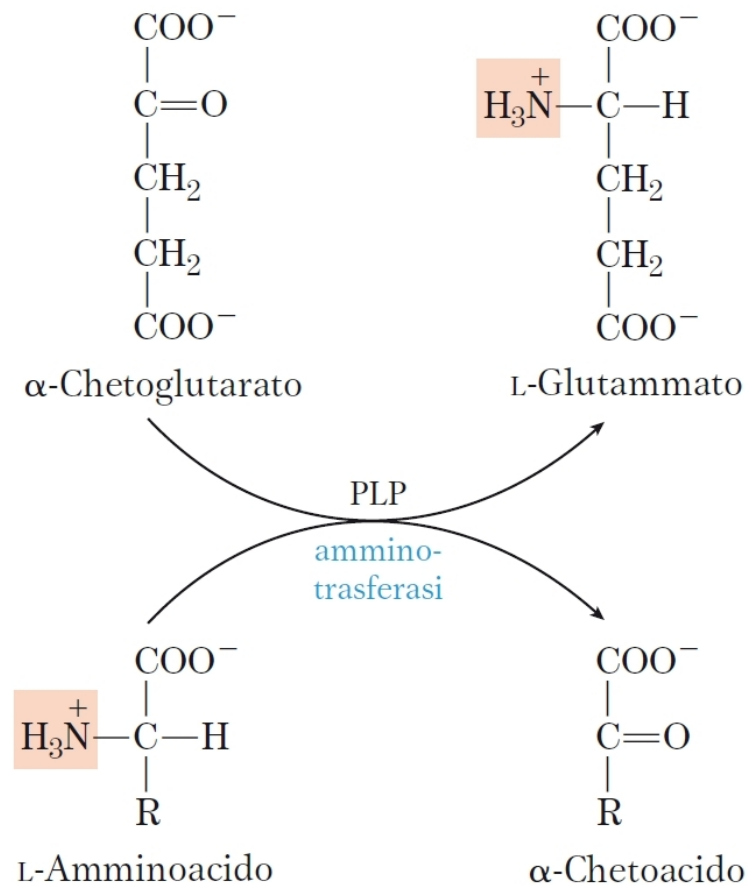


Figura 18.4 La reazione catalizzata dalle transamminasi.

In molte reazioni amminotrasferasiche, l' α -chetogluturato 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 -chetogluturato, essa è facilmente reversibile.

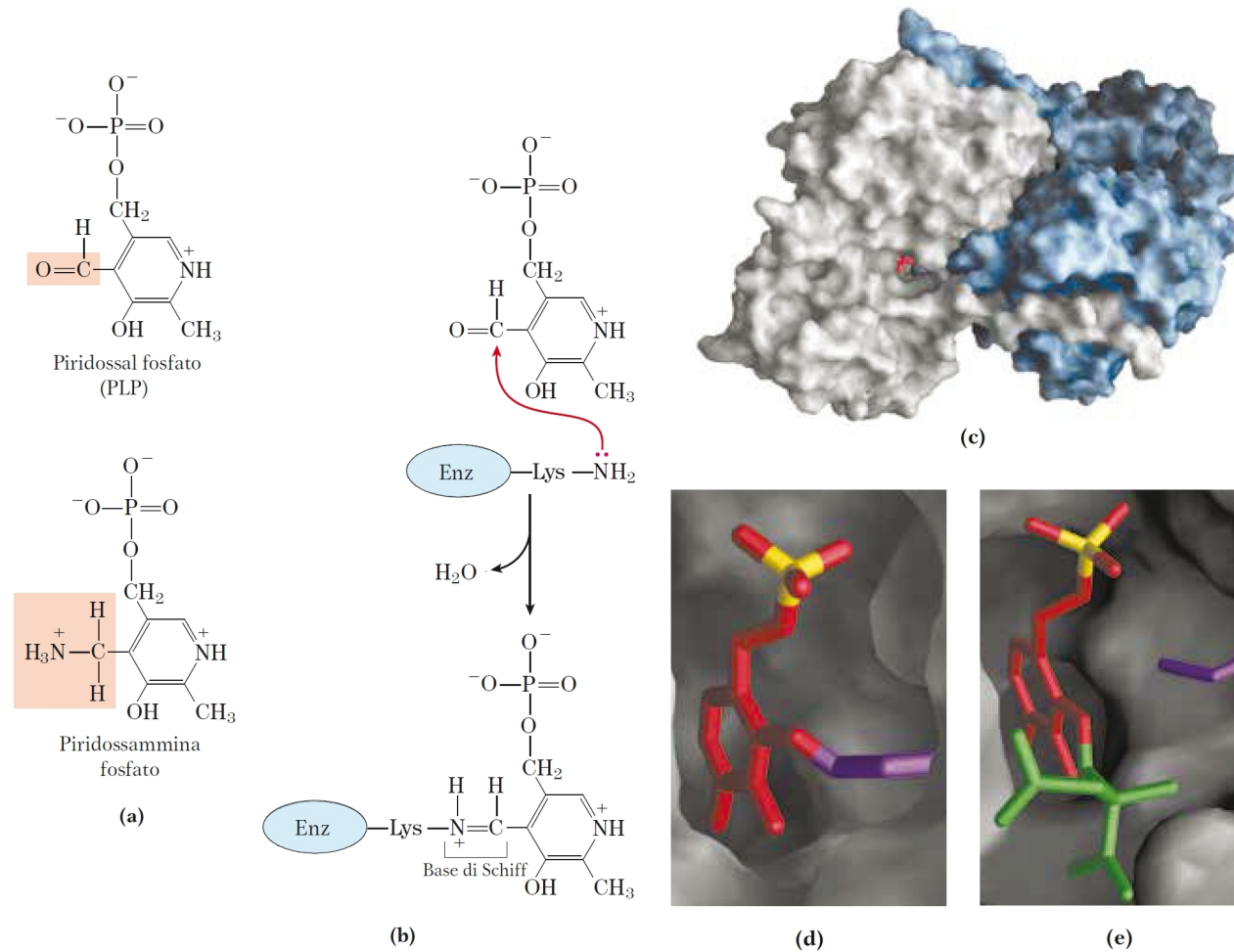


Figura 18.5 Il piridossal fosfato, il gruppo prostetico delle amminotrasferasi. (a) Il piridossal fosfato (PLP) e la sua forma amminata, la piridossammina fosfato, sono i coenzimi saldamente legati dell'amminotrasferasi. I gruppi funzionali coinvolti nella reazione sono ombreggiati. (b) Il piridossal fosfato è legato all'enzima mediante interazioni non covalenti e mediante il legame di una base di Schiff (aldimmina) con un residuo di Lys presente nel sito attivo dell'enzima. Le tappe della formazione di una base di Schiff da una ammina primaria e da un gruppo carbonilico sono illustrate nella Figura 14.6.

(c) Rappresentazione del PLP (in rosso) legato a uno dei due siti attivi dell'enzima dimerico aspartato amminotrasferasi, una tipica amminotrasferasi. (d) Immagine in primo piano del sito attivo, con il PLP (in rosso, con il fosforo in giallo) impegnato nel legame aldiminico con la catena laterale della Lys²⁵⁸ (in viola). (e) Un'altra immagine del sito attivo, con il PLP legato all'analogo del substrato 2-metilaspato (in verde) mediante la formazione di una base di Schiff (PDB ID 1AJS). [Fonte: (c, d, e) PDB ID 1AJS, S. Rhee et al., *J. Biol. Chem.* 272:17,293, 1997.]

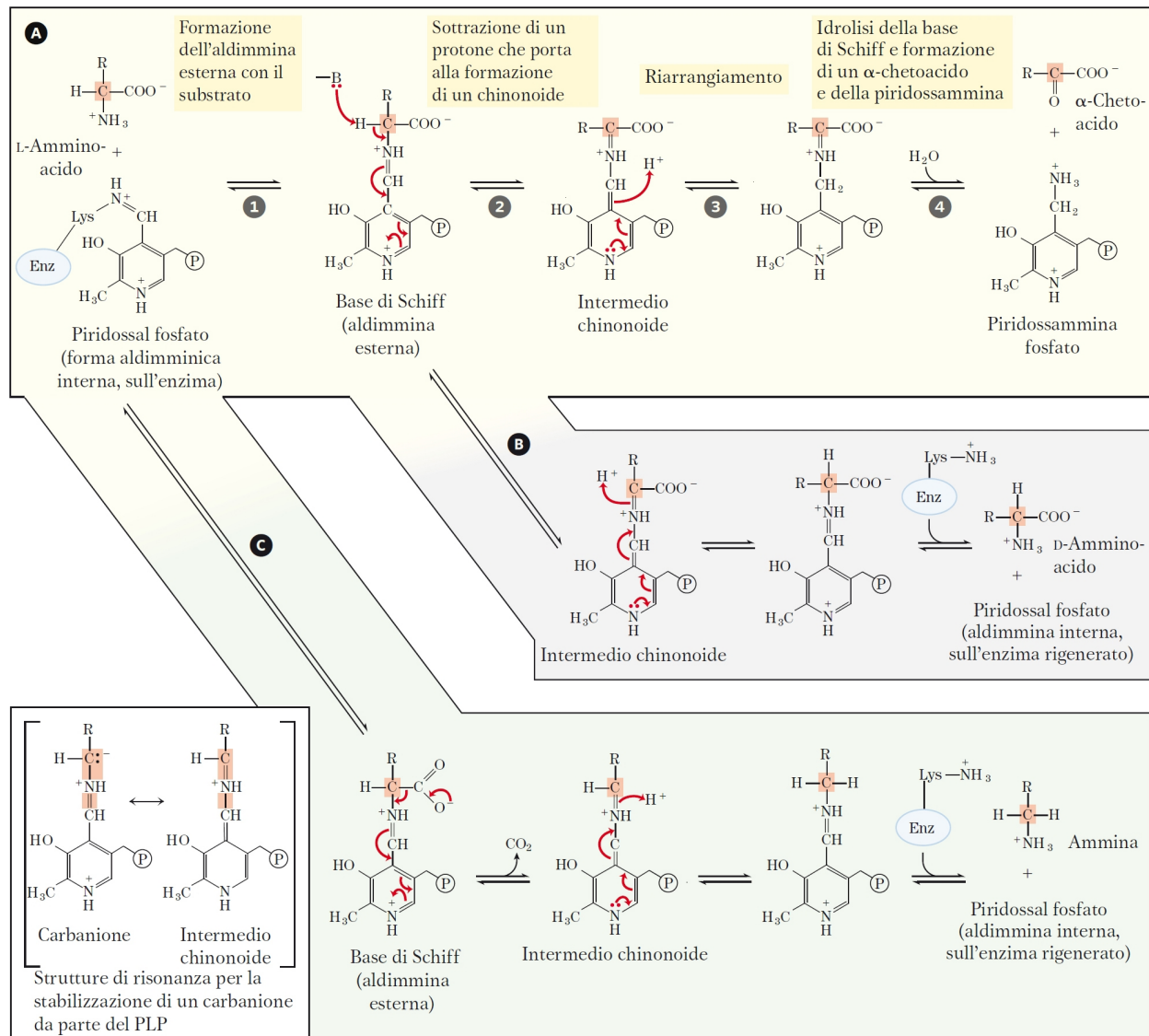


Figura 18.6 **MECCANISMO D'AZIONE** Alcune trasformazioni a livello del carbonio α degli amminoacidi sono facilitate dal piridossal fosfato. Il piridossal fosfato è in genere legato all'enzima attraverso una base di Schiff, detta anche aldimmina interna. Questa forma attivata del PLP va incontro a transaminazione, per formare una nuova base di Schiff (aldimmina esterna) con il gruppo α -amminico dell'amminoacido substrato (vedi la Figura 18.5b, d). L'aldimmina esterna può seguire le tre vie alternative qui mostrate: **A** transaminazione, **B** racemizzazione e **C** decarbossilazione. La base di Schiff formatasi tra il PLP e l'amminoacido è legata all'anello piridinico, una trappola per elettroni che permette la delocalizzazione di una coppia di elettroni, in modo da evitare la formazione di un carbanione instabile sul carbonio α (inserto). In tutti e tre i casi è coinvolto un intermedio chinonoide. Il processo di transaminazione **A** è di particolare importanza per le vie metaboliche trattate in questo capitolo. La sequenza di reazioni qui mostrata (da sinistra a destra) rappresenta solo una parte del processo di transaminazione catalizzato dalle aminotrasferasi. Per completare il processo, un secondo chetoacido sostituisce quello rilasciato e viene convertito nell'amminoacido corrispondente tramite la stessa sequenza di reazioni, ma invertita (da destra a sinistra). Il piridossal fosfato partecipa anche ad alcune reazioni che coinvolgono gli atomi di carbonio β e γ di alcuni amminoacidi (non mostrate).

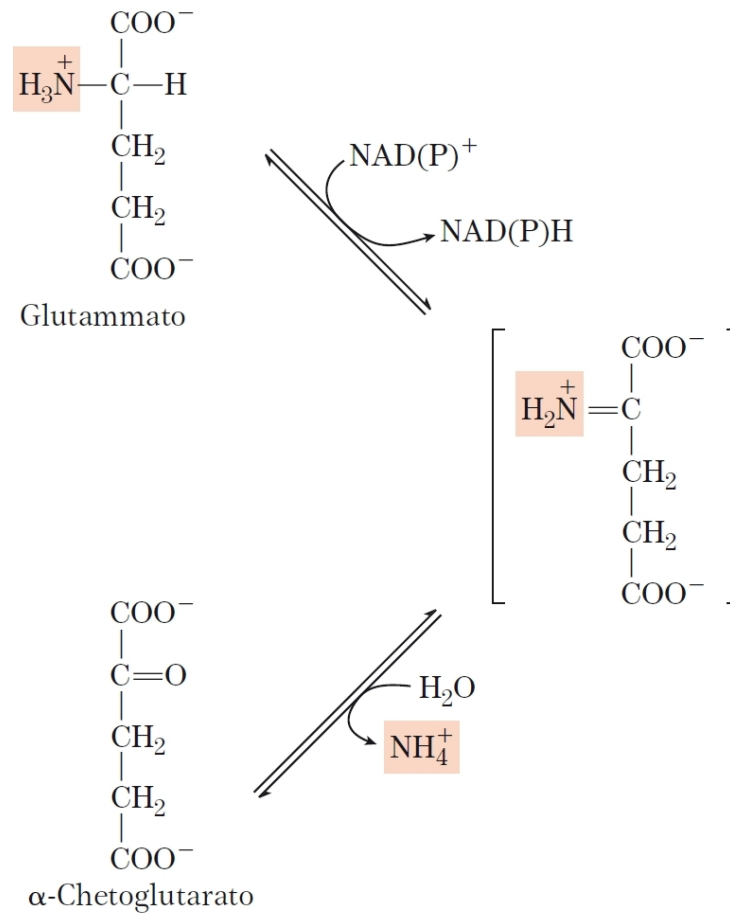


Figura 18.7 La reazione catalizzata dalla glutammato deidrogenasi. Questo enzima del fegato di mammifero può utilizzare come cofattori sia il NAD^+ sia il NADP^+ , mentre la glutammato deidrogenasi delle piante e dei microrganismi generalmente è specifica per l'uno o per l'altro cofattore. L'enzima presente nei mammiferi è regolato allostericamente dal GTP e dall'ADP.

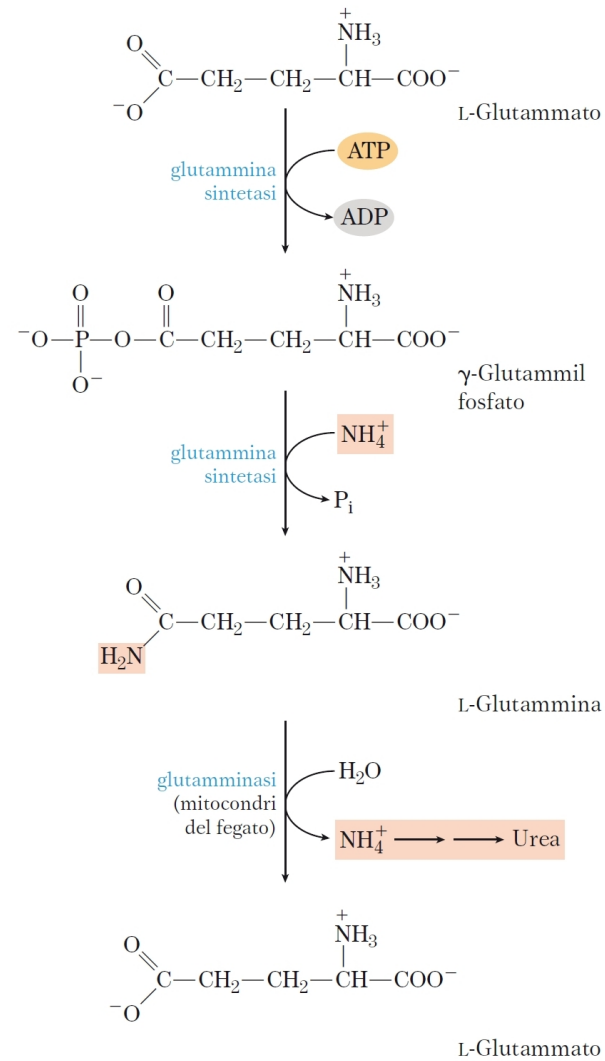


Figura 18.8 Trasporto dell'ammoniaca sotto forma di glutammina. L'ammoniaca in eccesso nei tessuti viene aggiunta al glutammato per formare glutammina, un processo catalizzato dalla glutammina sintetasi. Il sangue trasporta la glutammina al fegato e l' NH_4^+ viene liberato nei mitocondri dall'enzima glutamminasi.

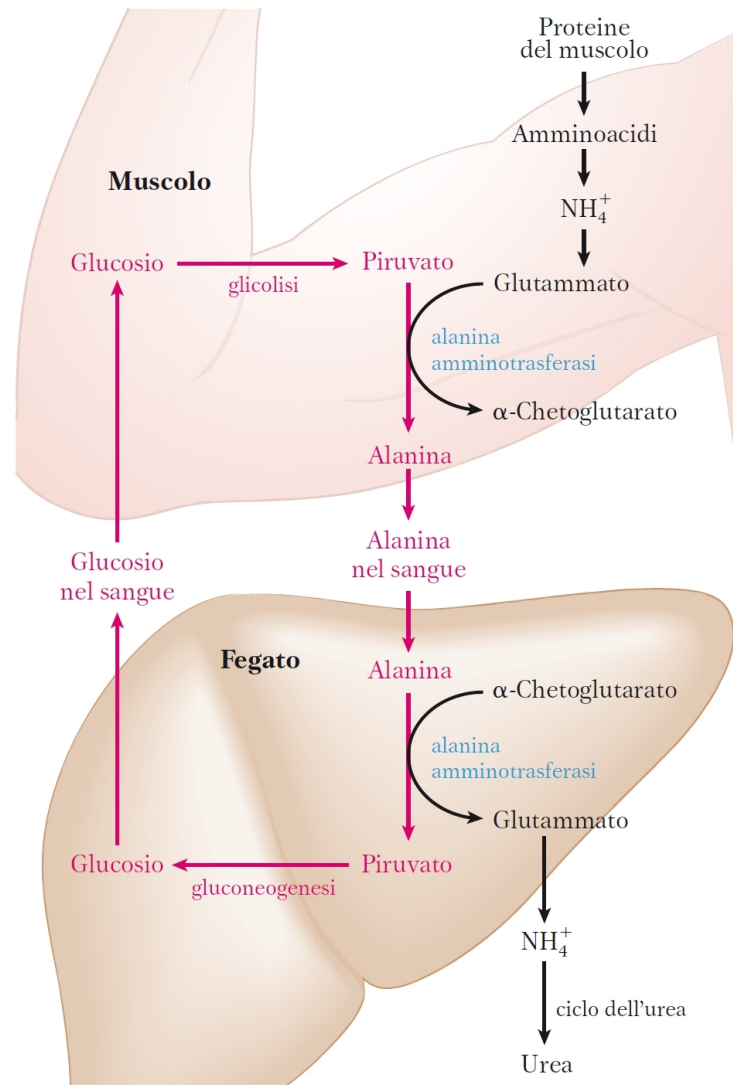


Figura 18.9 Ciclo glucosio-alanina. L'alanina serve come trasportatore dell'ammoniaca e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato. L'ammoniaca viene escreta, mentre il piruvato viene utilizzato per produrre glucosio, che ritorna al muscolo.

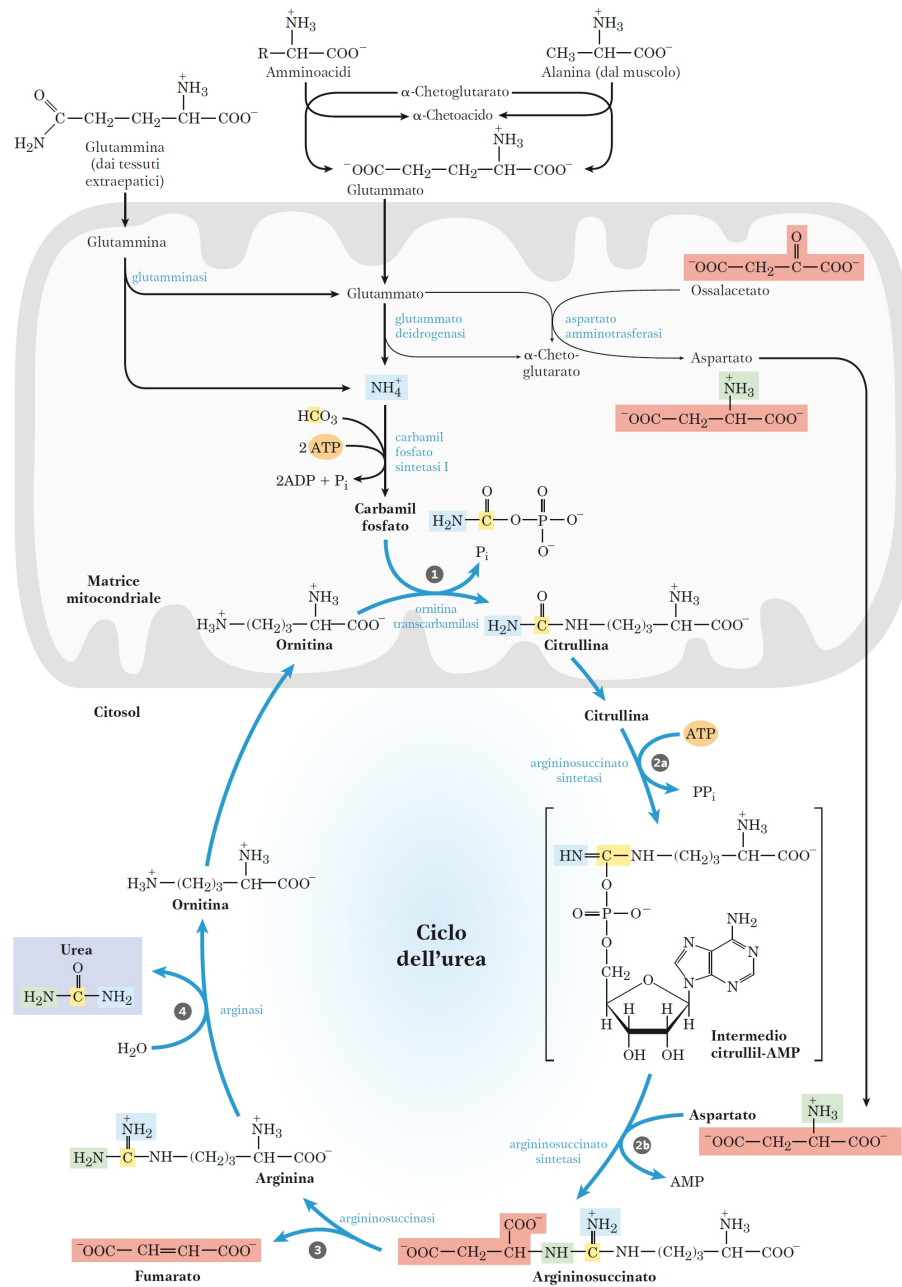


Figura 18.10 Il ciclo dell'urea e le reazioni che riforniscono il ciclo di gruppi amminici. Gli enzimi che catalizzano queste reazioni (riportati nel testo) sono distribuiti tra la matrice mitocondriale e il citosol. Un gruppo amminico entra nel ciclo dell'urea sotto forma di carbamil fosfato, prodotto nella matrice mitocondriale; l'altro entra come aspartato, anch'esso prodotto nella matrice mitocondriale per transaminazione dell'ossalacetato col glutammato, reazione catalizzata dall'aspartato aminotrasferasi. Il ciclo dell'urea è costituito da quattro tappe. **1** Formazione della citrullina da ornitina e carbamil fosfato (ingresso del primo gruppo amminico); la citrullina passa nel citosol. **2** Formazione dell'argininosuccinato attraverso l'intermedio citrullil-AMP (ingresso del secondo gruppo amminico). **3** Formazione dell'arginina dall'argininosuccinato; questa reazione rilascia fumarato, che entra nel ciclo dell'acido citrico. **4** Formazione dell'urea; questa reazione rigenera anche l'ornitina. Le vie con cui l' NH_4^+ arriva alla matrice mitocondriale degli epatociti sono già state descritte nella Sezione 18.1.

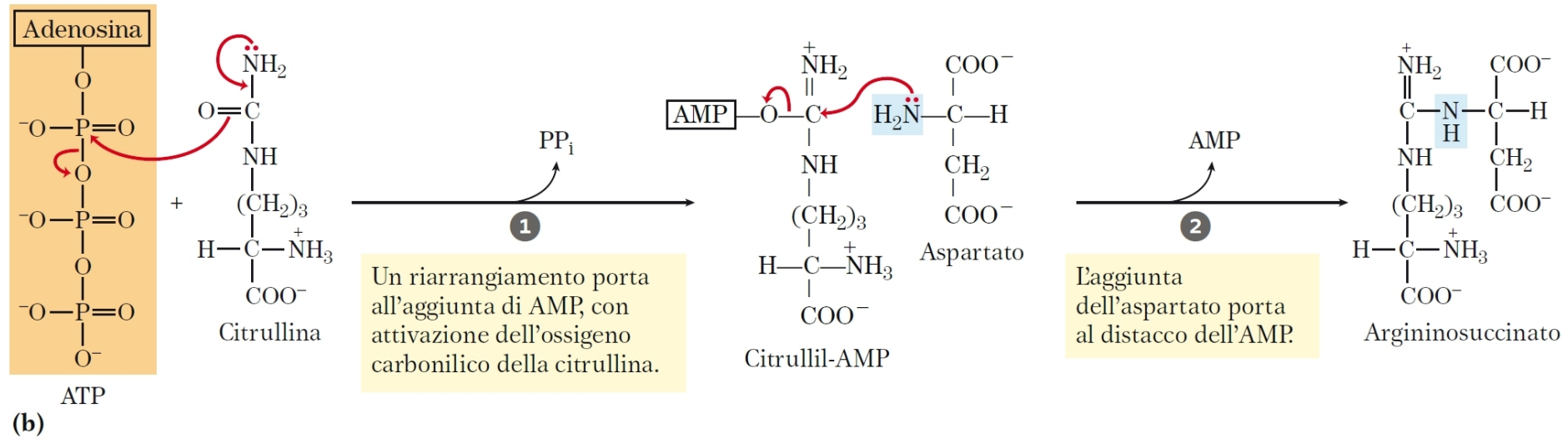
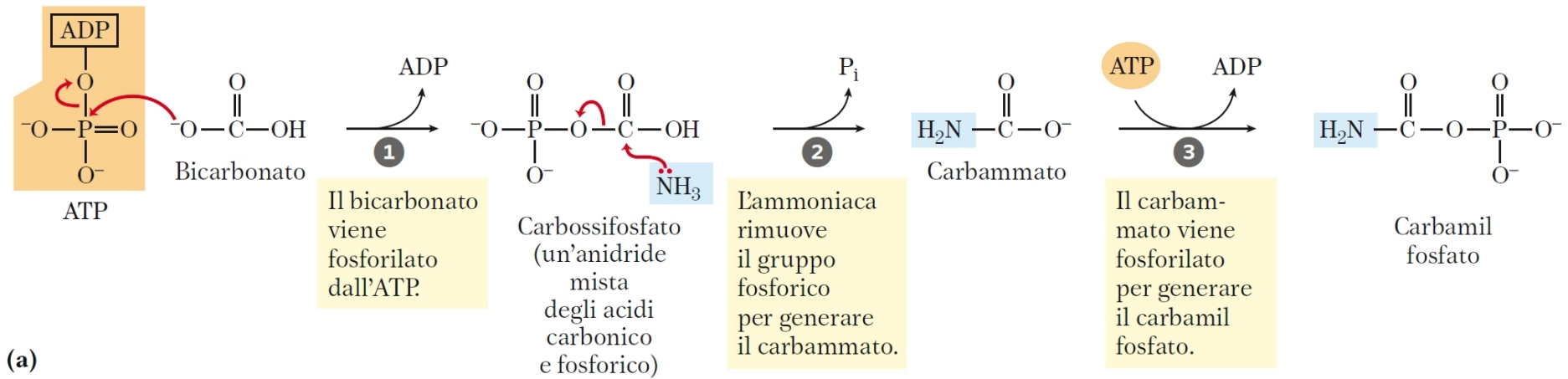


Figura 18.11 **MECCANISMO D'AZIONE** Reazioni di acquisizione dell'azoto nella sintesi dell'urea. L'azoto dell'urea viene acquisito in due reazioni ed entrambe consumano ATP. (a) Nella reazione catalizzata dalla carbamil fosfato sintetasi I, il primo atomo di azoto proviene dall'ammoniaca. Per formare una molecola di carbamil fosfato vengono utilizzati i gruppi

fosforici terminali di due molecole di ATP. In altre parole, questa reazione ha due tappe di attivazione (1 e 3). (b) Nella reazione catalizzata dall'argininosuccinato sintetasi, il secondo atomo di azoto proviene dall'aspartato. L'attivazione dell'ossigeno ureidico della citrullina della tappa 1 favorisce l'aggiunta dell'aspartato nella tappa 2.

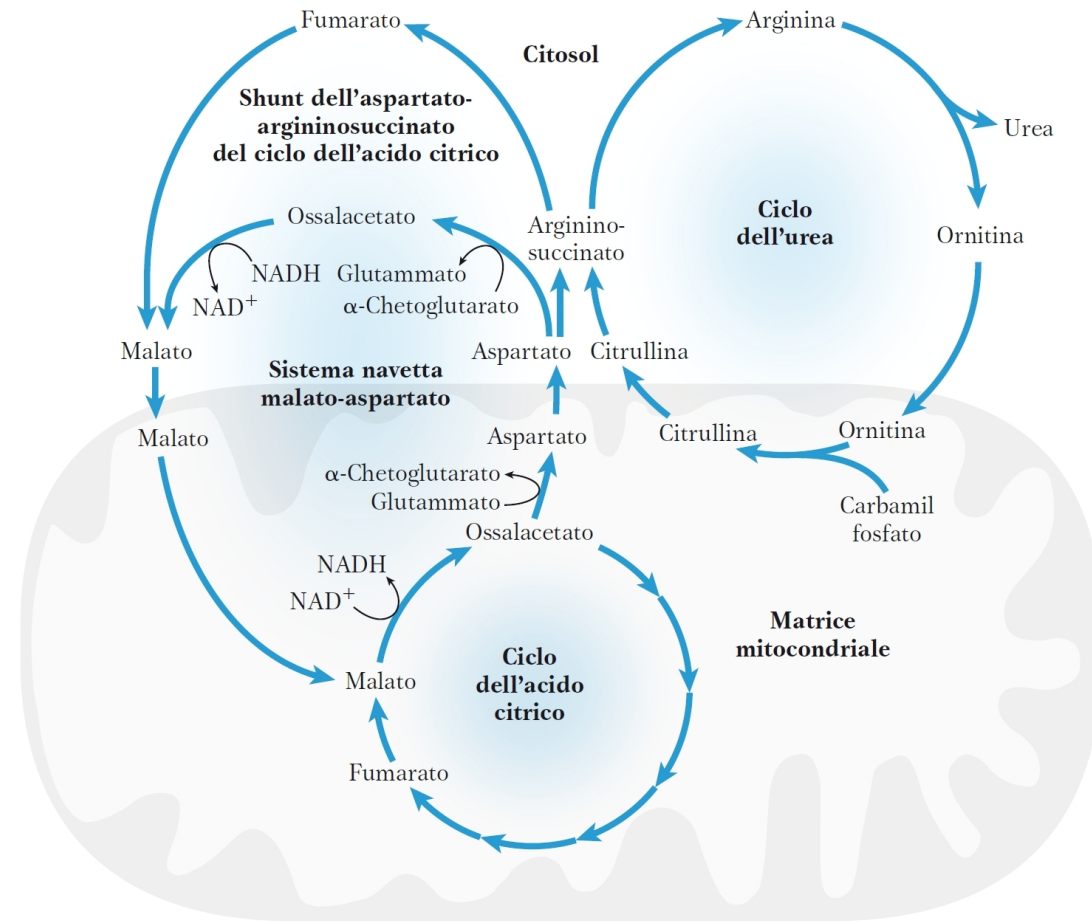


Figura 18.12 Collegamenti tra il ciclo dell'urea e il ciclo dell'acido citrico. L'interconnessione dei due cicli è stata denominata "biciclo di Krebs". Le reazioni che collegano il ciclo dell'acido citrico al ciclo dell'urea sono conosciute col nome di shunt (deviazione) dell'aspartato-argininosuccinato. Esse collegano le vie metaboliche dei gruppi amminici e degli scheletri carboniosi degli amminoacidi. In realtà le interconnessioni sono ancora più elaborate di quanto mostrato nella figura. Per esempio, alcuni enzimi del ciclo dell'acido citrico, come la fumarasi e la malato deidrogenasi, hanno forme isozimatiche citosoliche e

mitocondriali. Il fumarato prodotto nel citosol – nel ciclo dell'urea, nella biosintesi delle purine oppure in qualche altro processo – può essere convertito in malato citosolico e trasportato nei mitocondri per entrare nel ciclo dell'acido citrico. Questi processi sono ulteriormente collegati attraverso lo shuttle (navetta) malato-aspartato, un gruppo di reazioni che trasporta gli equivalenti riducenti all'interno del mitocondrio (vedi anche la Figura 19.31). Questi cicli e processi differenti utilizzano un ristretto numero di trasportatori presenti sulla membrana mitocondriale interna.

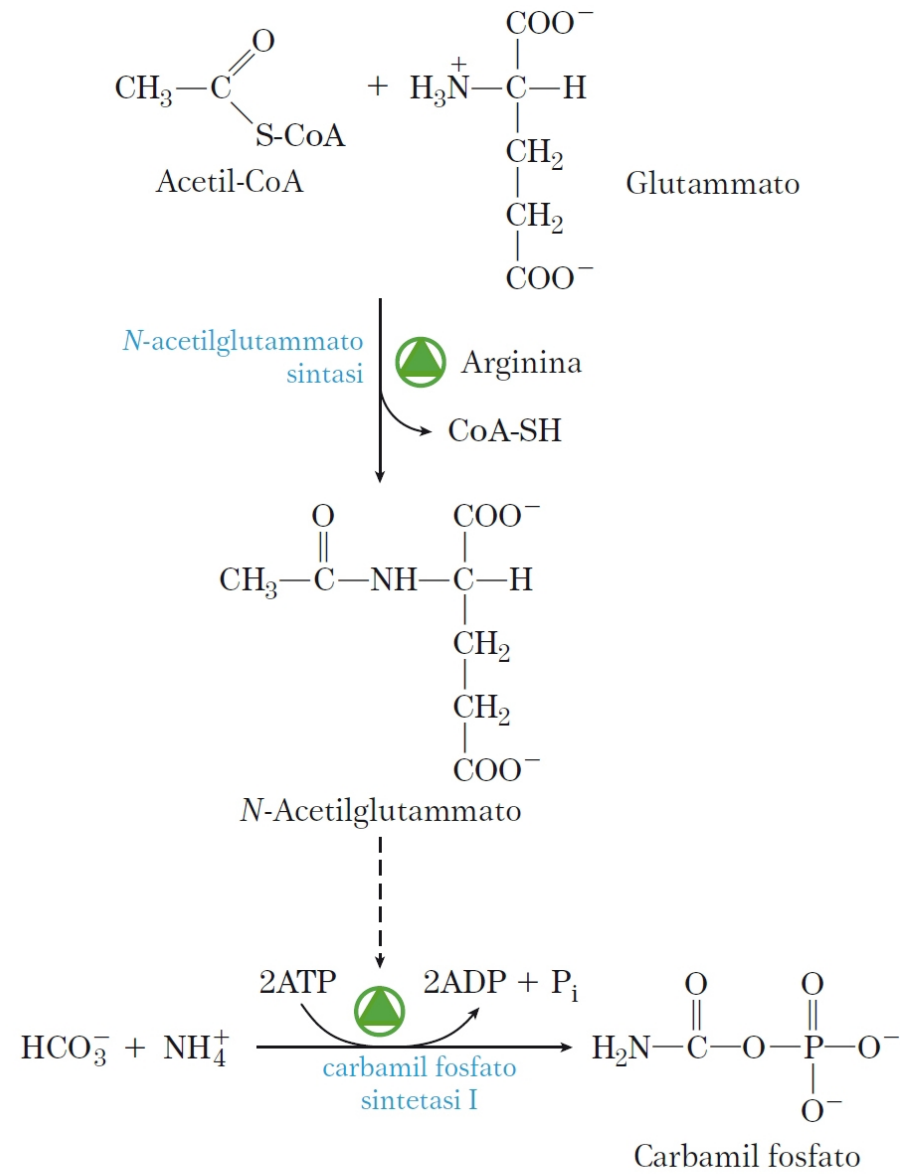


Figura 18.13 Sintesi dell'*N*-acetilglutammato e conseguente attivazione della carbamil fosfato sintetasi I.

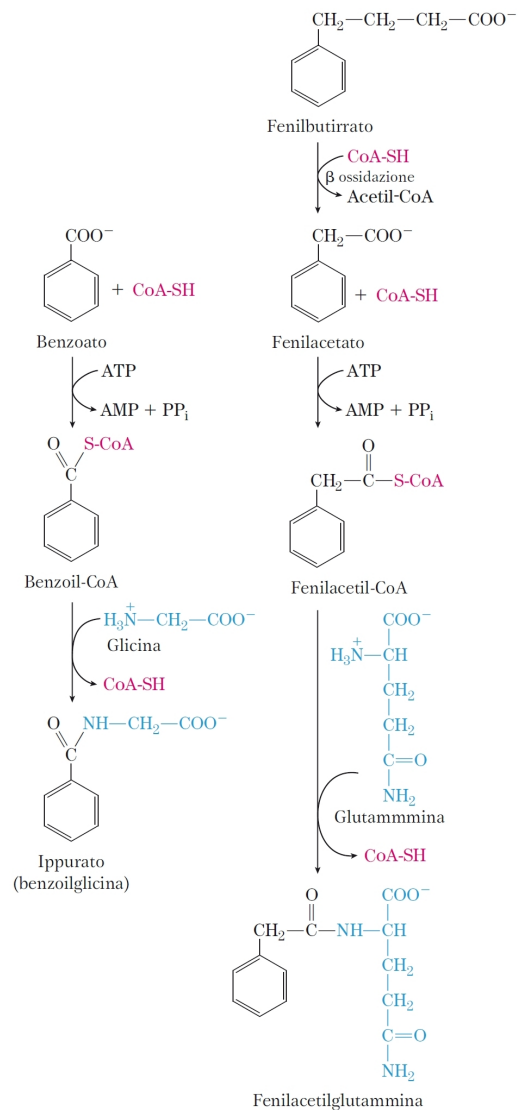


Figura 18.14 ∇ Trattamenti nelle carenze enzimatiche del ciclo dell'urea. Gli acidi aromatici benzoato e fenilbutirrato, ingeriti con la dieta, vengono metabolizzati e si combinano rispettivamente con la glicina e la glutammmina. I loro prodotti vengono escreti con le urine. La successiva sintesi di glicina e glutammmina, necessaria per ripristinare il pool dei due amminoacidi, determina una rimozione dell'ammoniaca nel sangue.