



CDL CHIMICA

Corso di Biochimica (6 CFU) 48

ore

Prof.ssa **Alessandra Olianas**



Prof.ssa Alessandra Olianas

Dip. Scienze della Vita e dell'Ambiente
Sezione Biomedica (laboratorio di Biochimica)
Tel. 0706754507 (studio)

Ricevimento studenti: **si riceve per appuntamento**

olianas@unica.it

Metabolismo degli amminoacidi e produzione dell'urea



PROTEINE CELLULARI

PROTEINE DELLA DIETA

DEGRADAZIONE PROTEINE

Amminoacidi

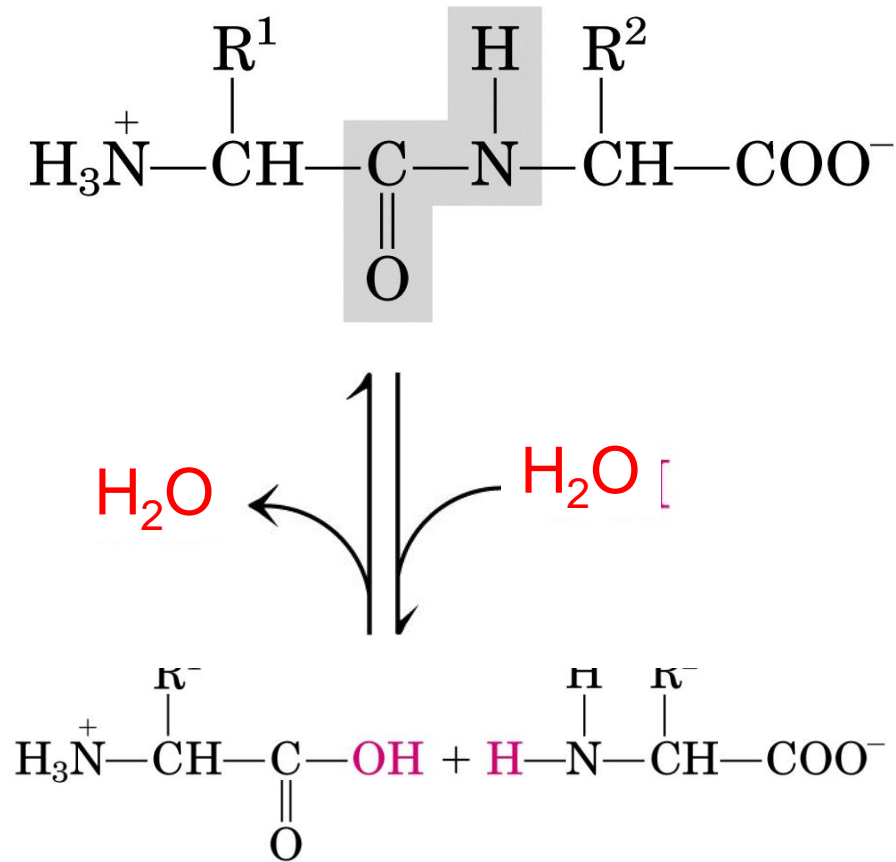
- Sintesi di proteine
 - Sintesi di molecole azotate
 - Produzione di neurotrasmettitori
 - Produzione di glucosio
- Produzione di acidi grassi
- Produzione di corpi chetonici
- Ossidazione per ricavare energia



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



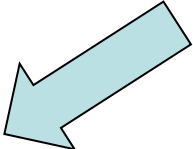
DEGRADAZIONE PROTEINE CELLULARI



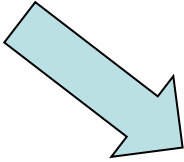
Enzimi:
Proteasi
(idrolasi)



Proteasi
(idrolasi)

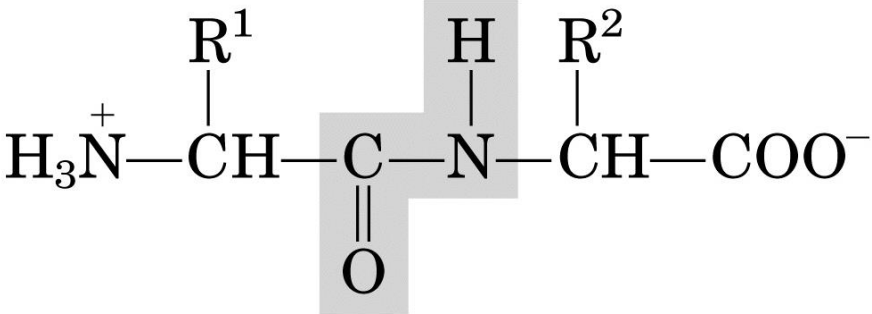


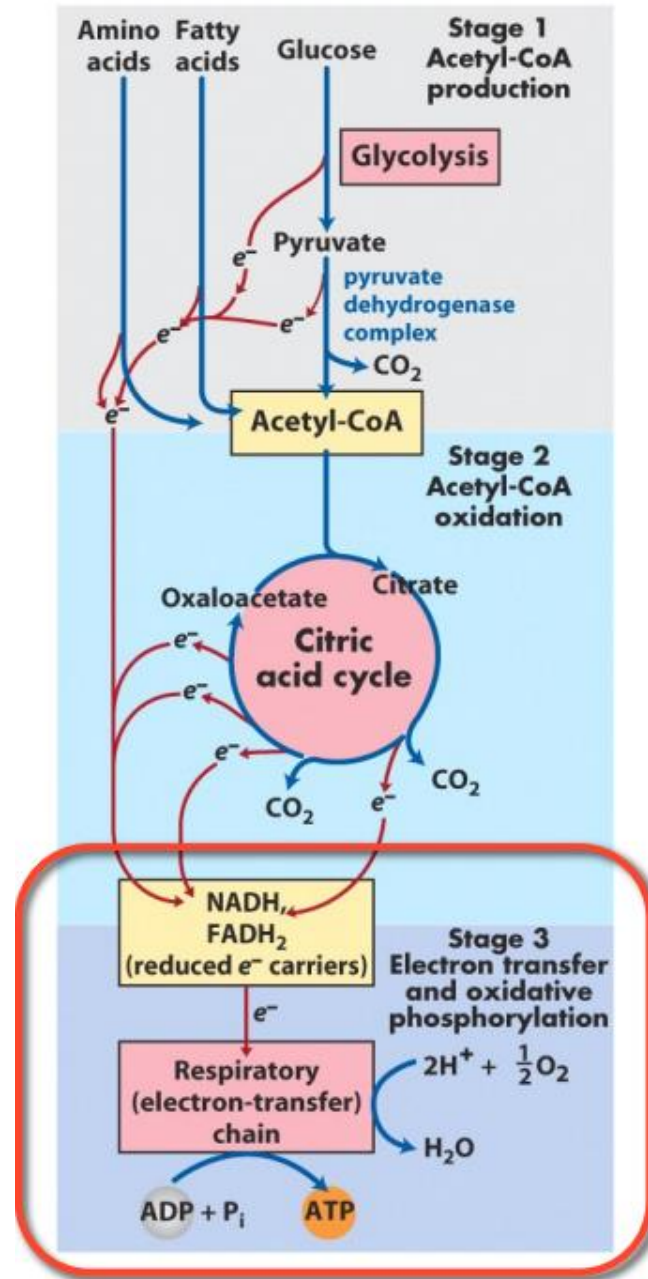
Endopeptidasi



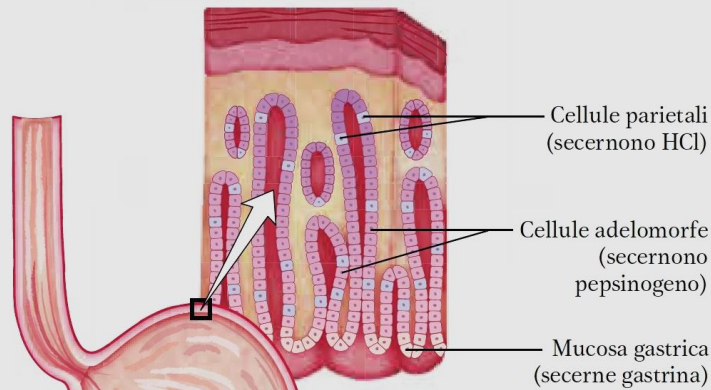
Esopeptidasi

- Carbossipeptidasi
- Amminopeptidasi

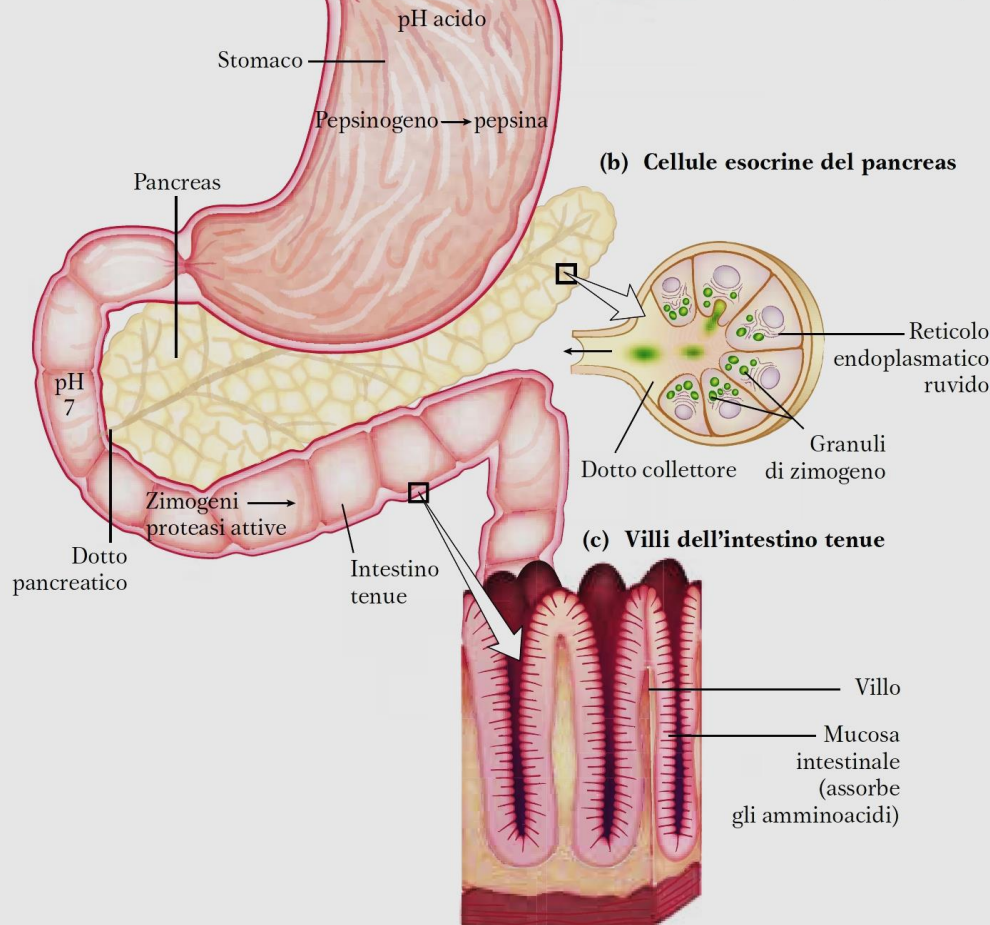




(a) Ghiandole gastriche sulla superficie dello stomaco

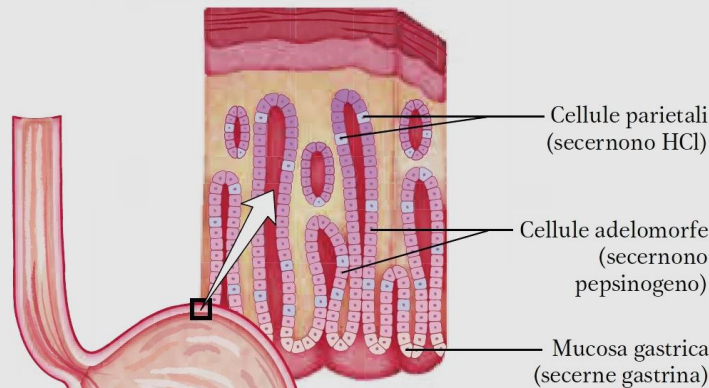


Fase gastrica



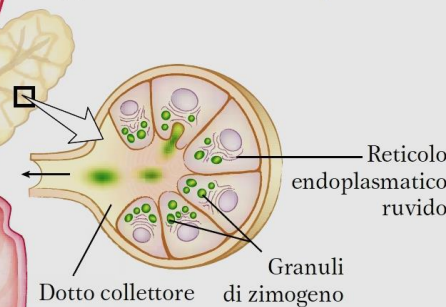
Fase intestinale

(a) Ghiandole gastriche sulla superficie dello stomaco



pH acido
Stomaco
Pepsinogeno → pepsina

(b) Cellule esocrine del pancreas



Pancreas

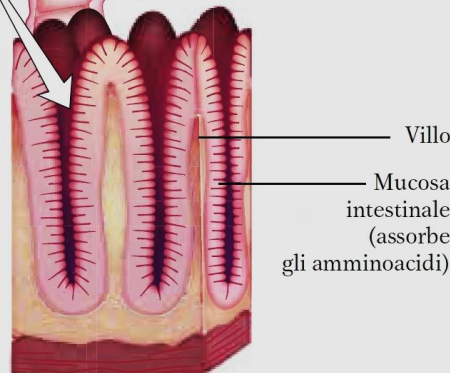
pH 7

Zimogeni → proteasi attive

Dotto pancreatico

Intestino tenue

(c) Villi dell'intestino tenue



La digestione delle proteine inizia nello stomaco

Gastrina e HCl

Pepsinogeno

↓ taglio di 44 Aa
Pepsina (endopeptidasi)

Catene polipeptidiche

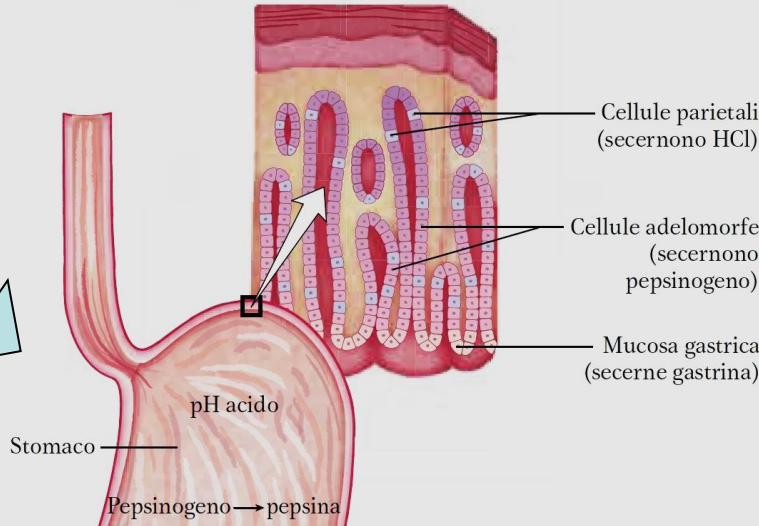
↓
peptidi



Fase intestinale

Dieta

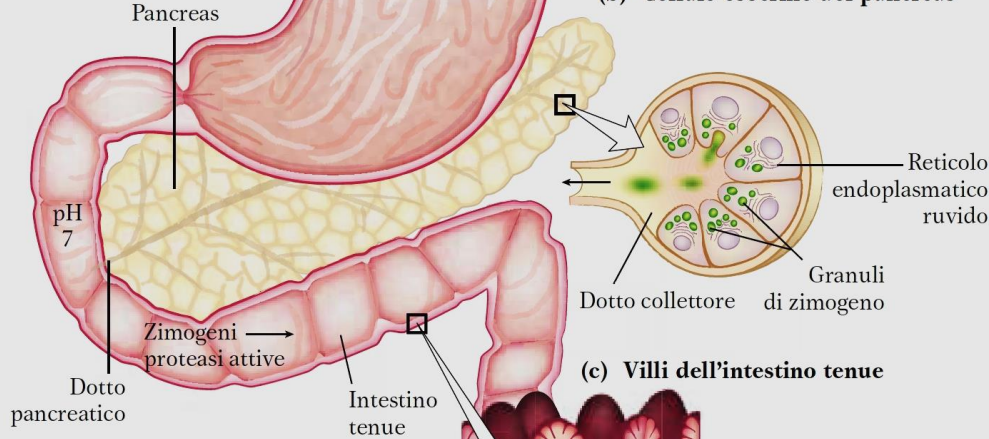
(a) Ghiandole gastriche sulla superficie dello stomaco



Colecistochinica (ormone)

Stimola la produzione di enzimi pancreatici

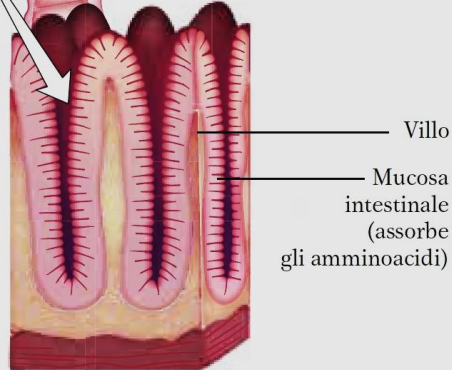
(b) Cellule esocrine del pancreas



Secretina

Stimola il pancreas a produrre bicarbonato (neutralizza il pH acido)

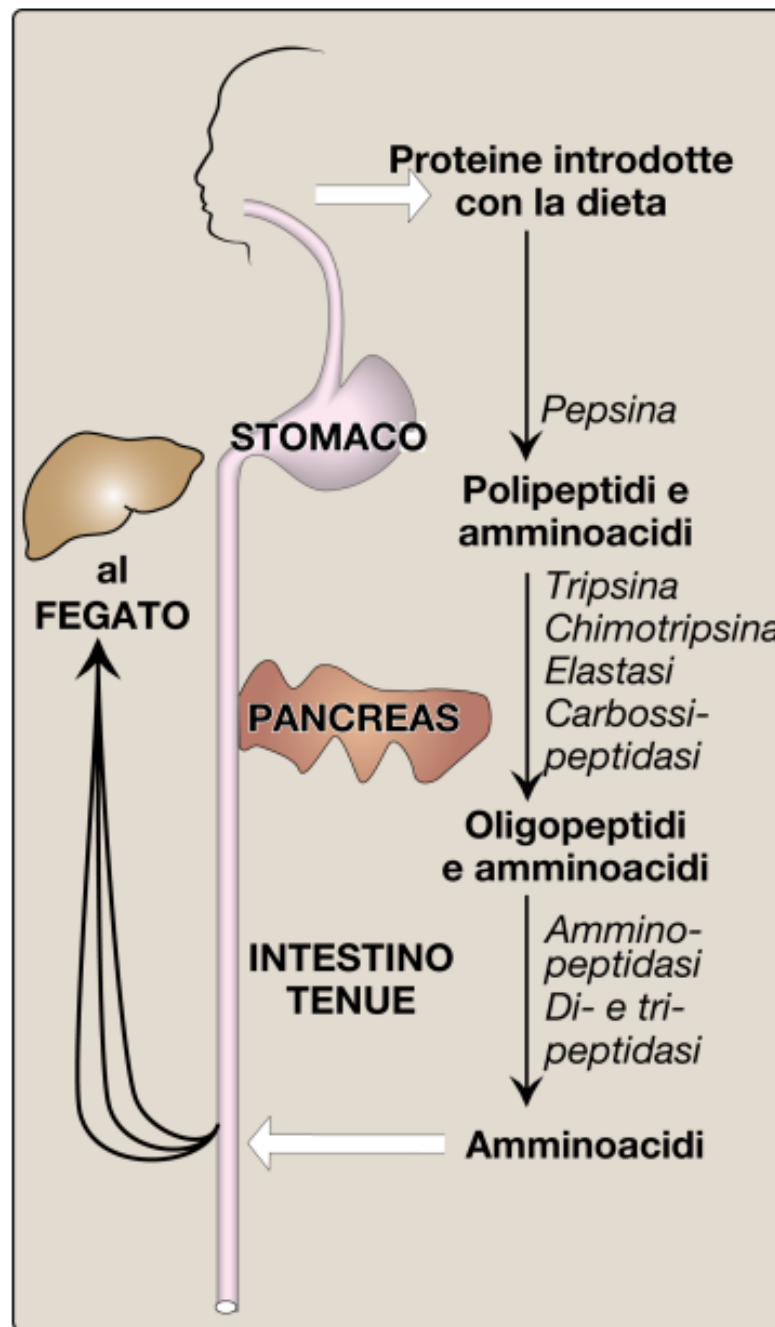
(c) Villi dell'intestino tenue



TRIPSINOGENO → tripsina

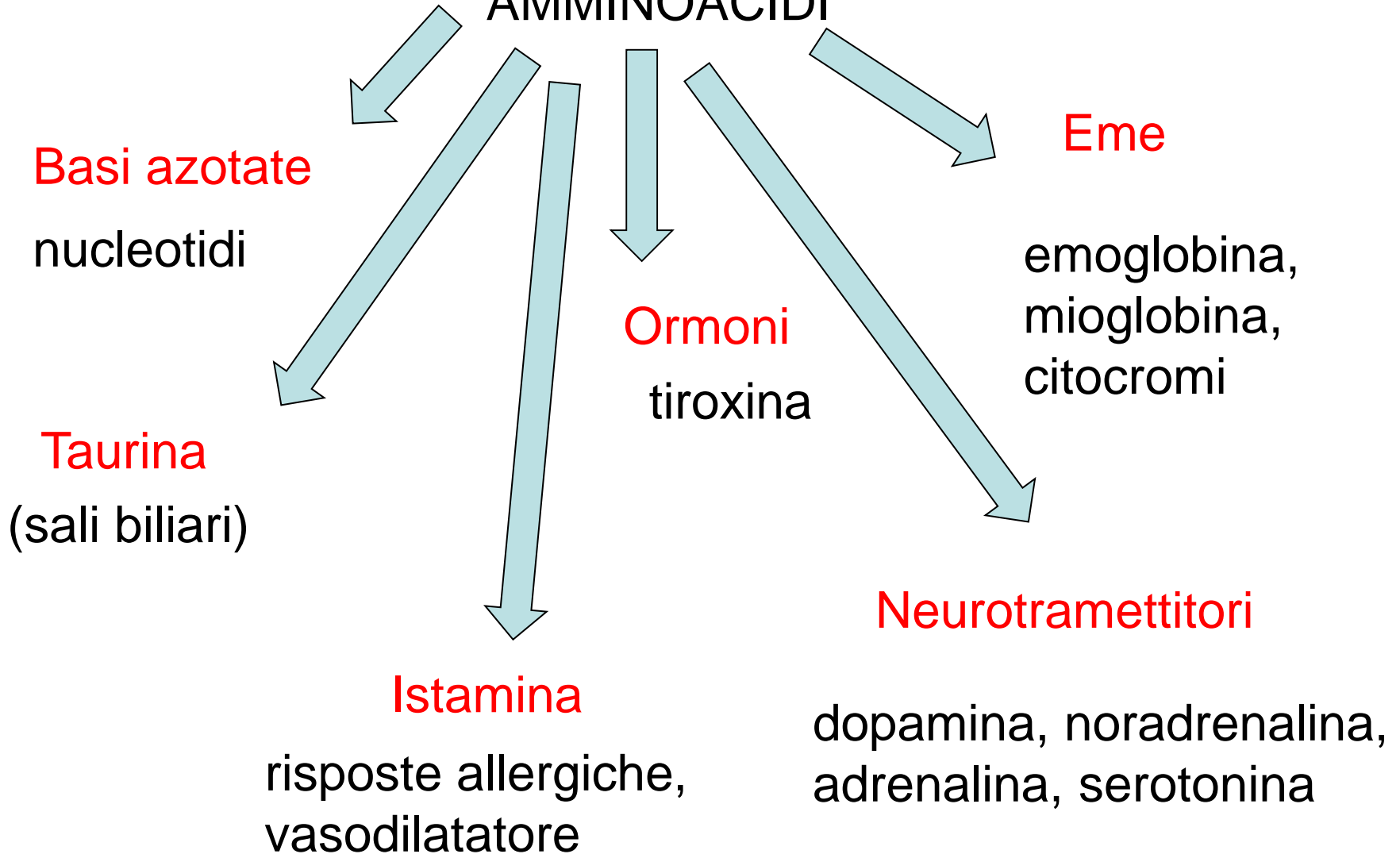
CHIMOTRIPSINOGENO → chimotripsina

PROCARBOSSIPEPTIDASI A/B → carbossipeptidasi A/B





AMMINOACIDI

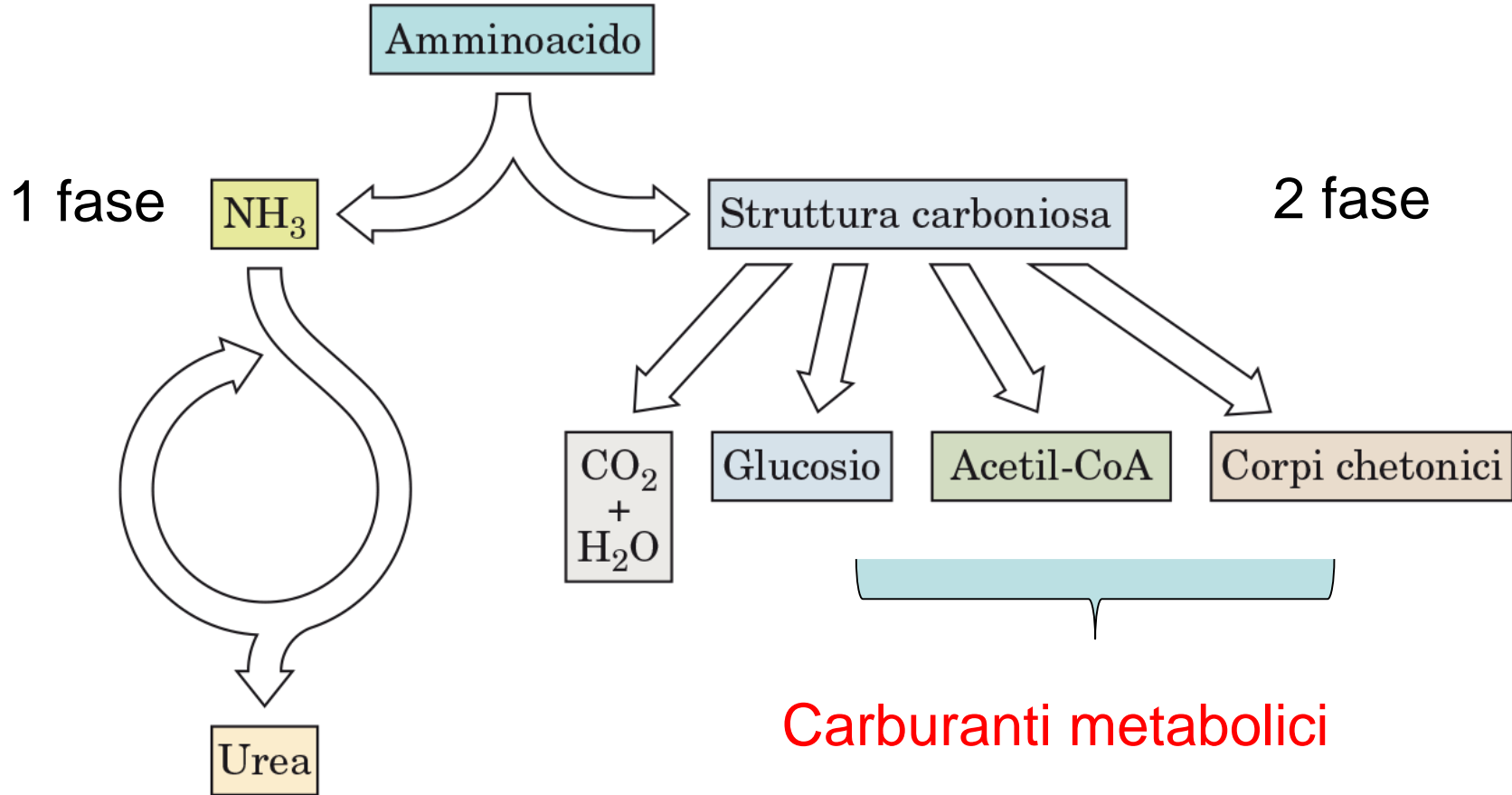


Quando sono in eccesso vengono utilizzati come combustibili per ottenere energia chimica



Catabolismo degli Amminoacidi (prevalentemente nel fegato)

Lo scheletro carbonioso e il gruppo amminico seguono due vie differenti





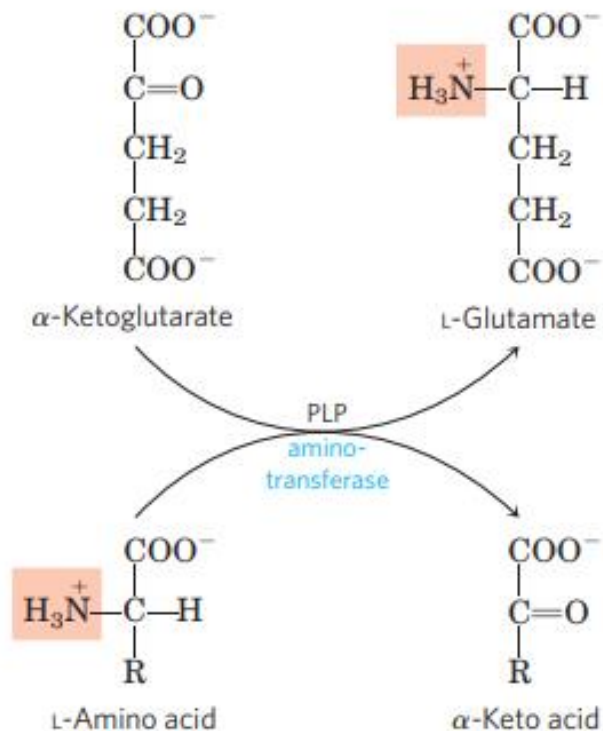
Deamminazione degli amminoacidi

Transamminazione
Deamminazione ossidativa



1 tappa del catabolismo degli Amminoacidi

Gruppo α -aminico viene trasferito da un amminoacido ad un α -chetoacido

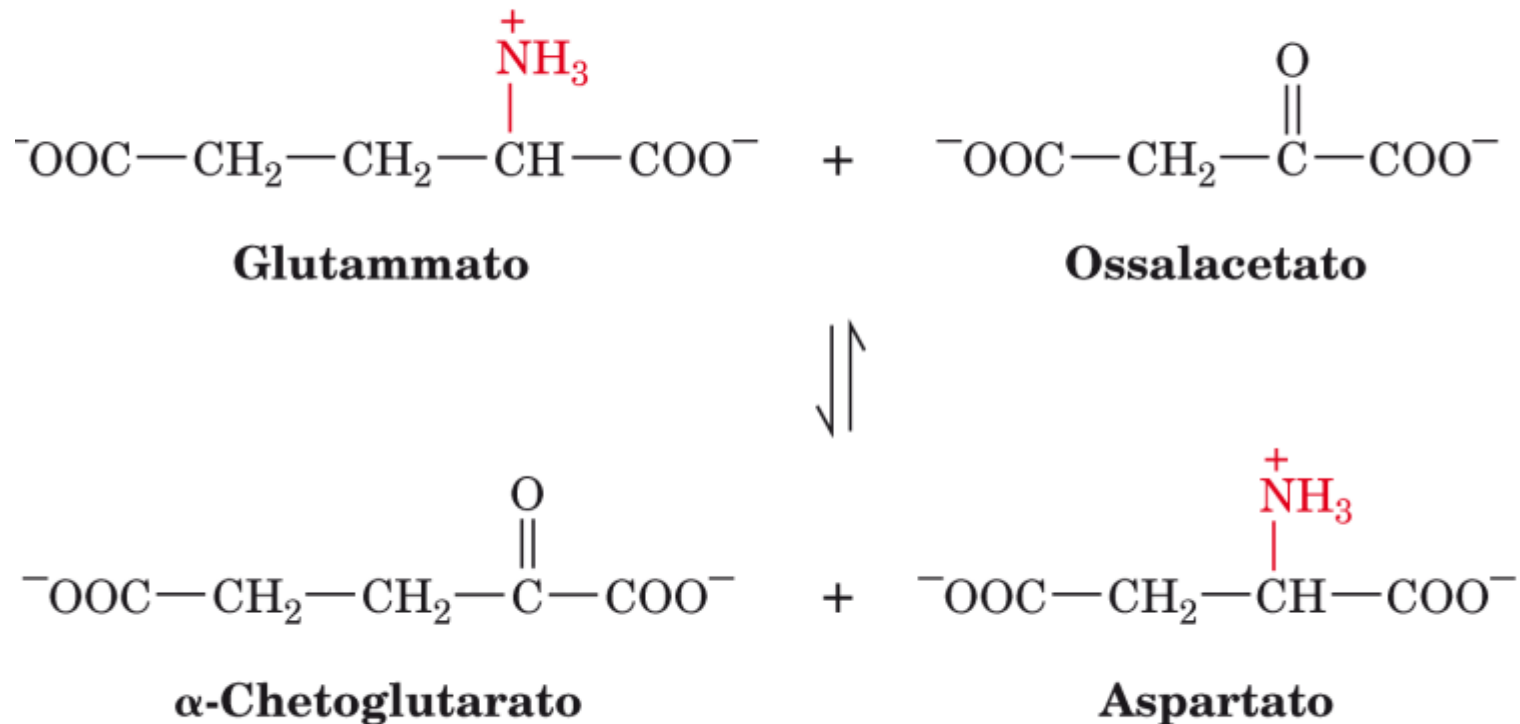


Transamminasi
(amminotransferasi)

Piridossal fosfato (PLP) trasferisce il gruppo amminico all' α -chetoglutarato



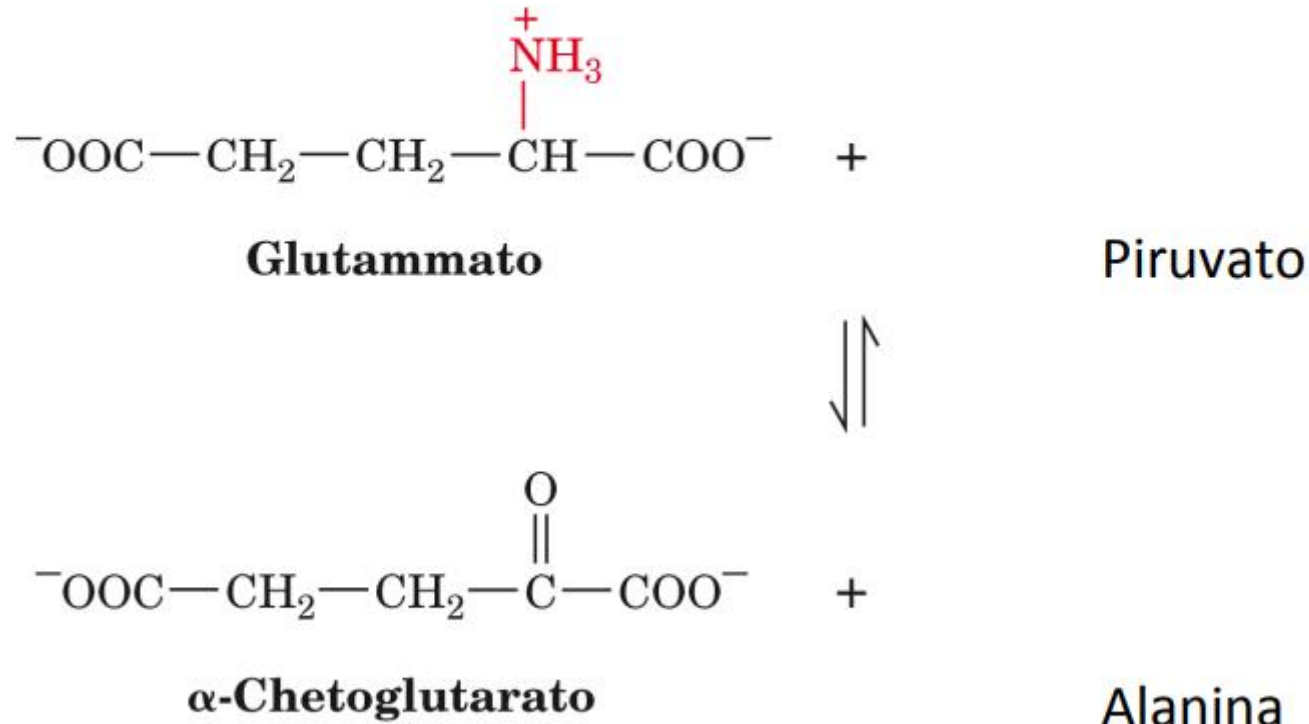
Transaminazione: GOT (AST)



GOT (glutammato ossalacetato transferasi) o AST (aspartato transferasi)

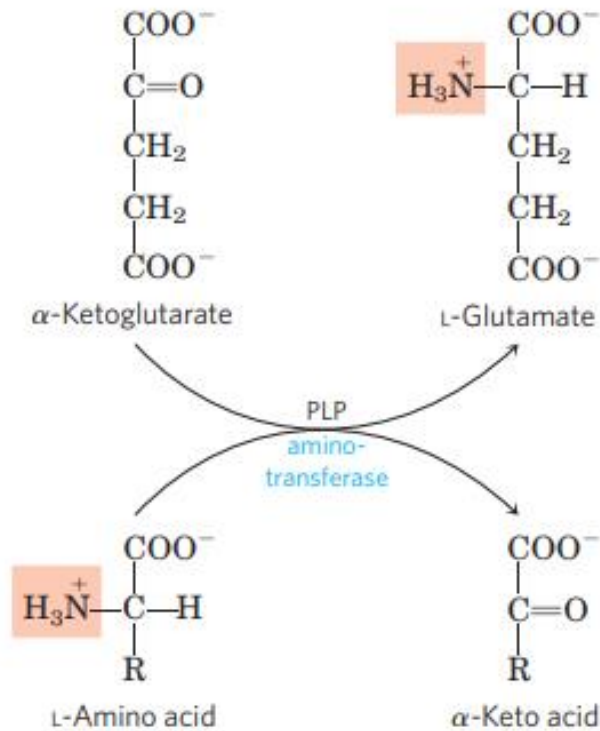


Transaminazione: GPT (ALT)



GPT (glutammato piruvato transferasi) o ALT (alanina transferasi)

Reazione transaminazione



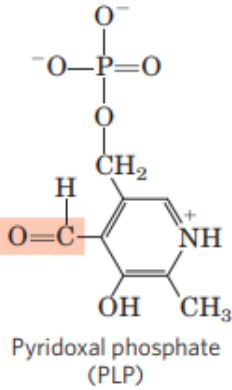
I gruppi α -aminici vengono raccolti in un unico aminoacido (glutammato)

FIGURE 18-4 Enzyme-catalyzed transaminations. In many aminotransferase reactions, α -ketoglutarate is the amino group acceptor. All aminotransferases have pyridoxal phosphate (PLP) as cofactor. Although the reaction is shown here in the direction of transfer of the amino group to α -ketoglutarate, it is readily reversible.

Piridossal fosfato (PLP)

Trasportatore di gruppi amminici

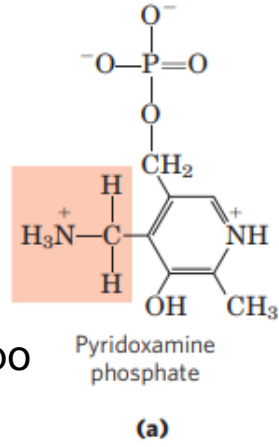
Forma aldeidica



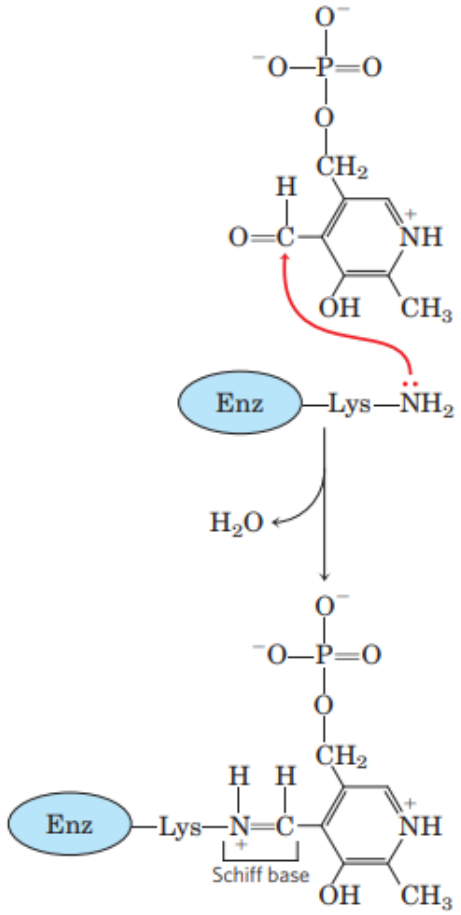
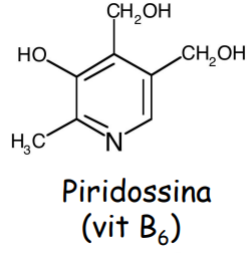
Forma amminata



può donare il gruppo amminico ad un α -chetoacido



Coenzima della piridossina



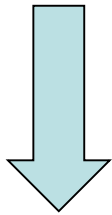
Legato all'enzima con una legame aldiminico (base di Schiff)

Glutammato → Prima fonte di ammoniaca

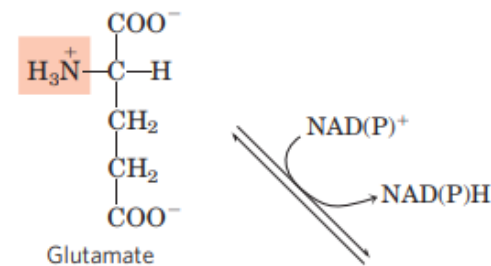


Glutammato rilascia il gruppo amminico sotto forma di ammoniaca nel fegato

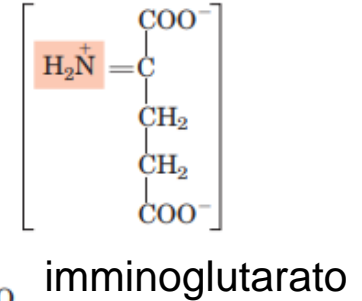
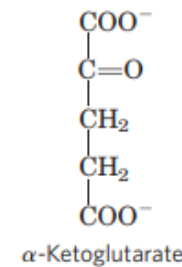
Glutammato dal citosol viene trasferito nei mitocondri (fegato)



Deamminazione ossidativa



L-glutammato deidrogenasi



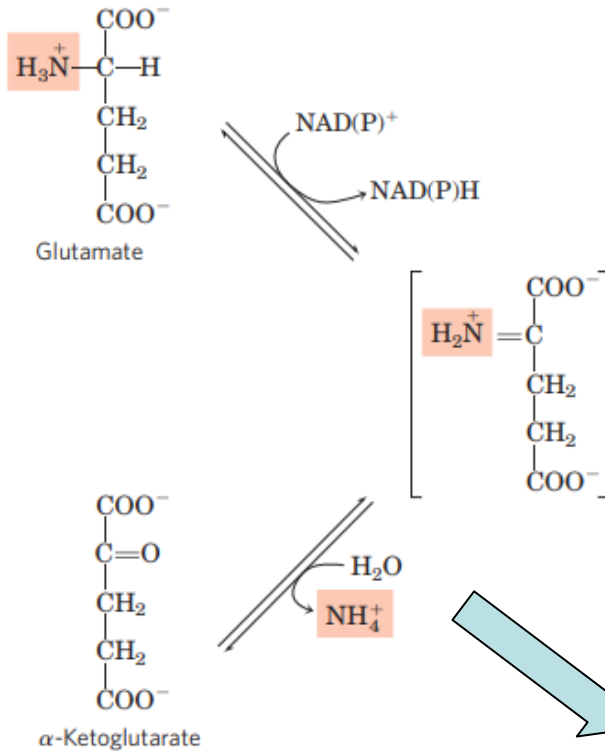
L'enzima può utilizzare sia NAD che NADP

Reazione transaminazione

e

Deaminazione ossidativa

→ **TRANDEAMINAZIONE**

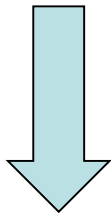


Ciclo dell'acido citrico
Gluconeogenesi

Ciclo dell'urea

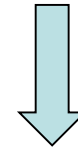


Una parte di NH_4^+ che si genera viene riciclata



Utilizzata in alcune vie biosintetiche

L'eccesso di NH_4^+ deve essere eliminato



tossico

(dovrà essere trasformata in un composto non tossico)



La forma trasportabile di ammoniaca nel sangue è rappresentata dalla **glutammina e l'alanina**

La **glutammina** trasporta l'ammoniaca dai tessuti extraepatici al fegato

L'alanina trasporta l'ammoniaca dal muscolo al fegato



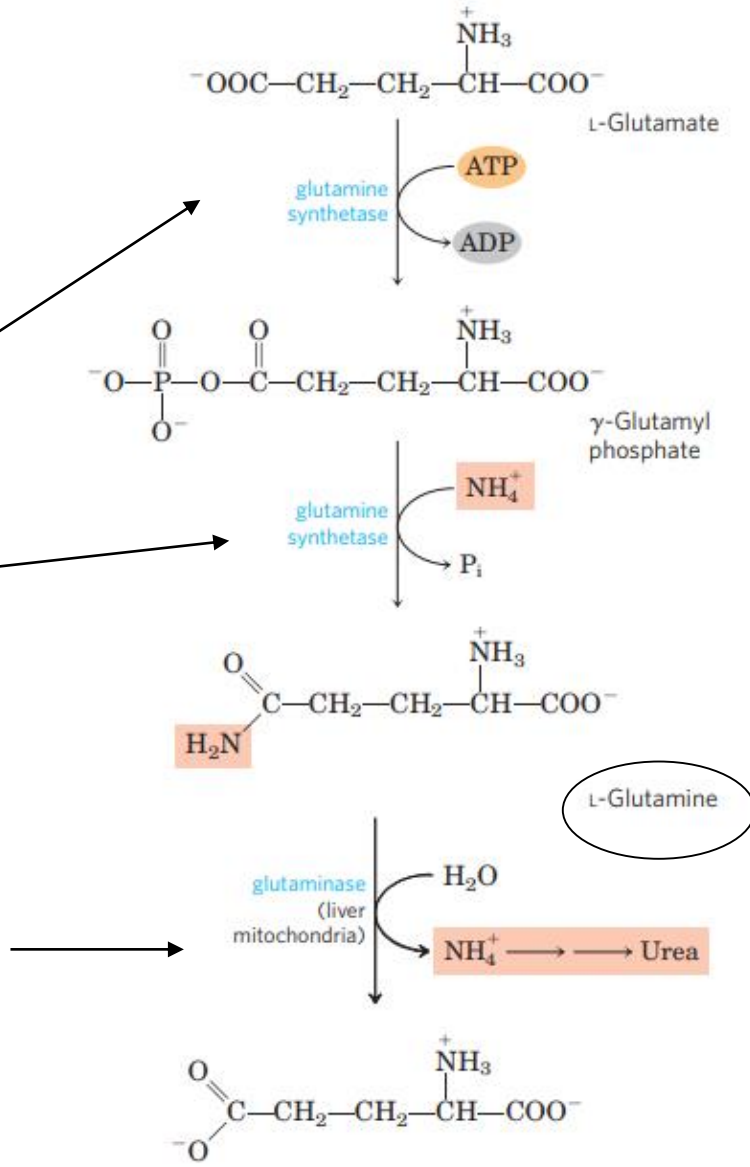
La glutammina viene sintetizzata grazie alla **glutammina sintetasi**

1 tappa: ATP e glutammato

2 tappa: ione ammonio e γ -glutamil fosfato

La glutammina rappresenta una fonte di gruppi amminici:

- per le biosintesi
- **Permette la liberazione dell'ammoniaca nei mitocondri del fegato (enzima: glutaminasi)**



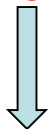
Glutammina --- \rightarrow Seconda fonte di ammoniaca



ALANINA : Terza fonte di ammoniaca

Nel muscolo la molecola per il trasporto è **l'alanina**

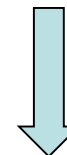
I muscoli scheletrici in seguito alla contrazione in **condizioni anaerobie**, si producono **piruvato e lattato** dalla glicolisi



devono ritornare al FEGATO dove vengono ricoveriti in **GLUCOSIO** che ritorna al muscolo

I muscoli producono anche **ammoniaca**

L'alanina trasporta lo ione ammonio dal muscolo scheletrico al fegato

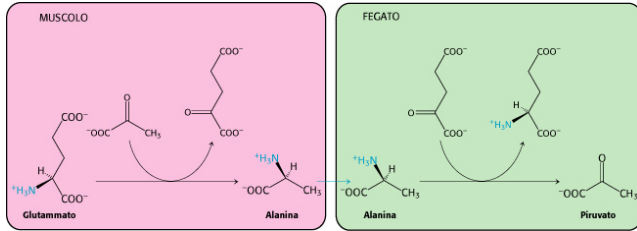


Ciclo del glucosio-alanina

L'alanina trasporta lo ione ammonio dal muscolo scheletrico al fegato

L'alanina serve come trasportatore di NH_4^+ e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato

I muscoli scheletrici producono **piruvato** dalla glicolisi



piruvato viene utilizzato per produrre glucosio

Ciclo del glucosio-alanina

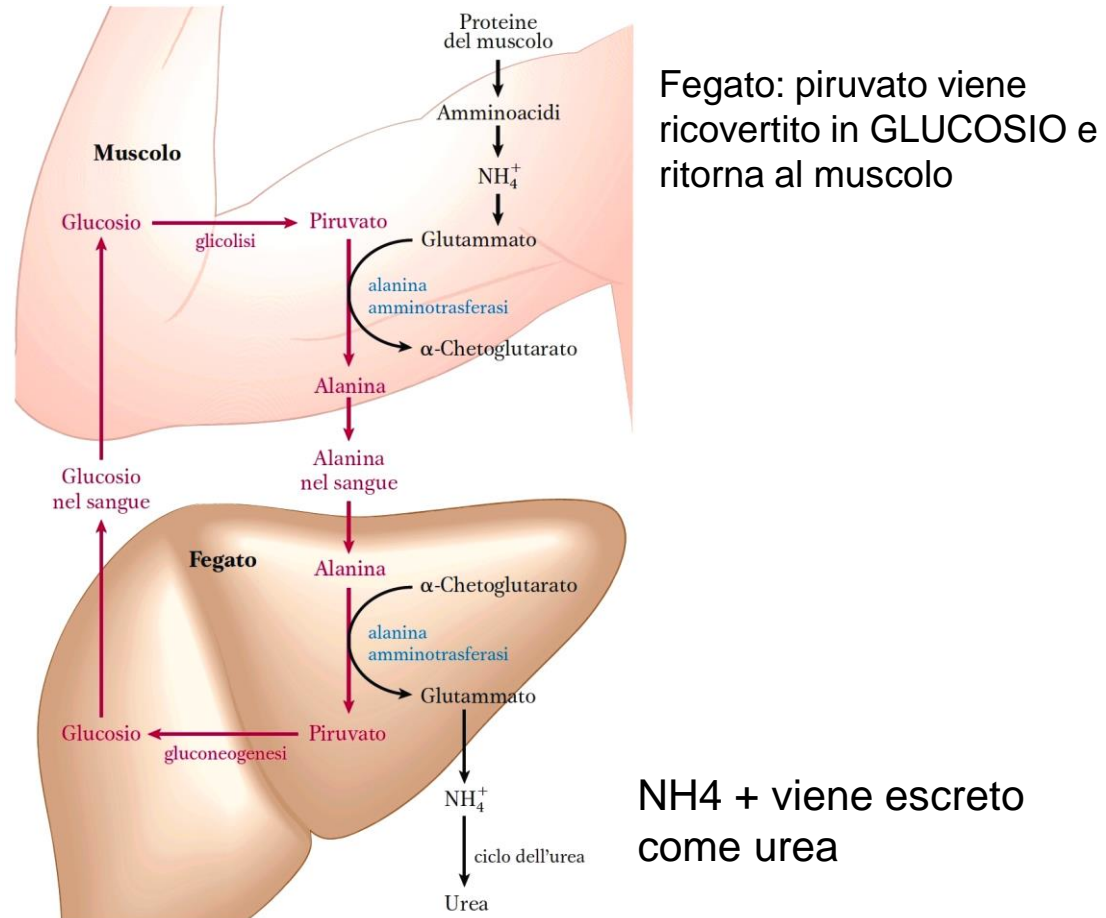
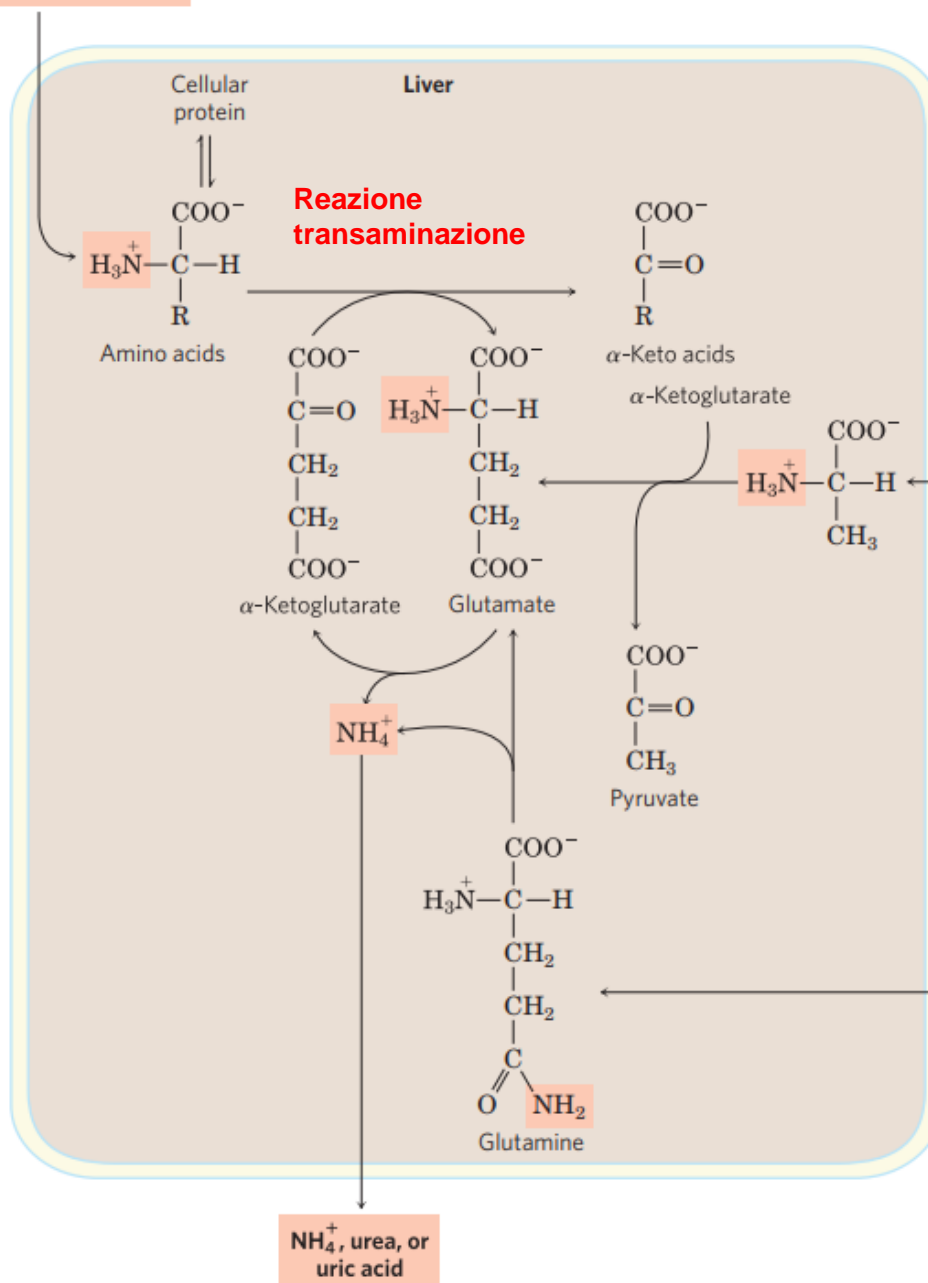


Figura 18.9 Ciclo glucosio-alanina. L'alanina serve come trasportatore dell'ammoniaca e dello scheletro carbonioso del piruvato dal muscolo al fegato. L'ammoniaca viene escreta, mentre il piruvato viene utilizzato per produrre glucosio, che ritorna al muscolo.

Amino acids from ingested protein

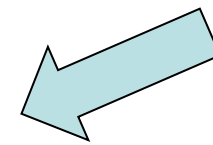


Fegato:

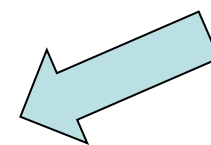
Gruppi amminici vengono trasferiti all' α -chetoglutarato per formare glutammato.

Glutammato nei mitocondri perde NH_4^+

Alanine from muscle

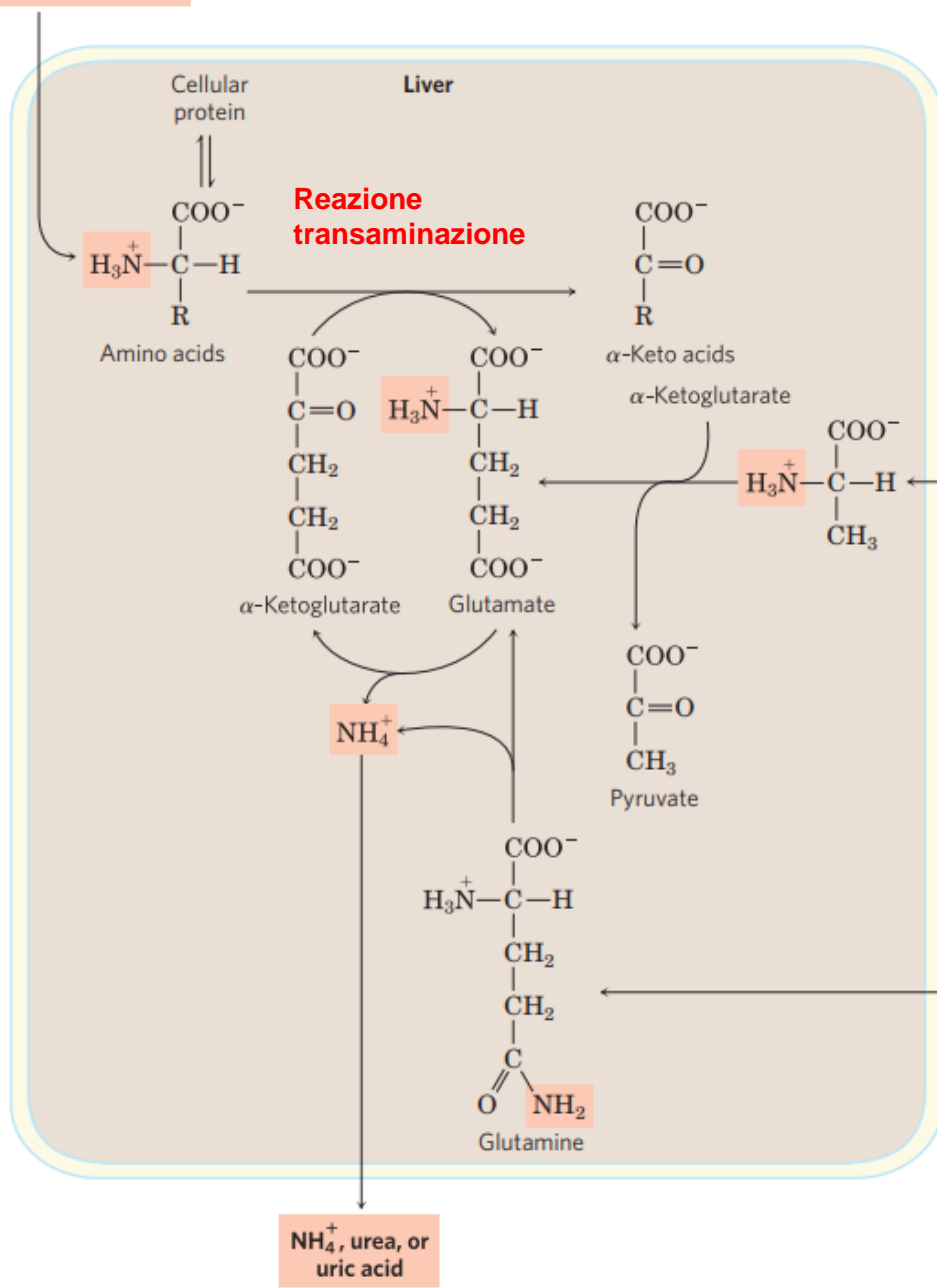


Glutamine from muscle and other tissues



(a)

Amino acids from ingested protein

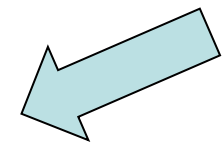


Fegato:

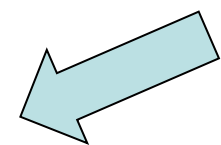
Gruppi amminici vengono trasferiti all' α -chetoglutarato per formare glutammato.

Glutammato nei mitocondri perde NH_4^+

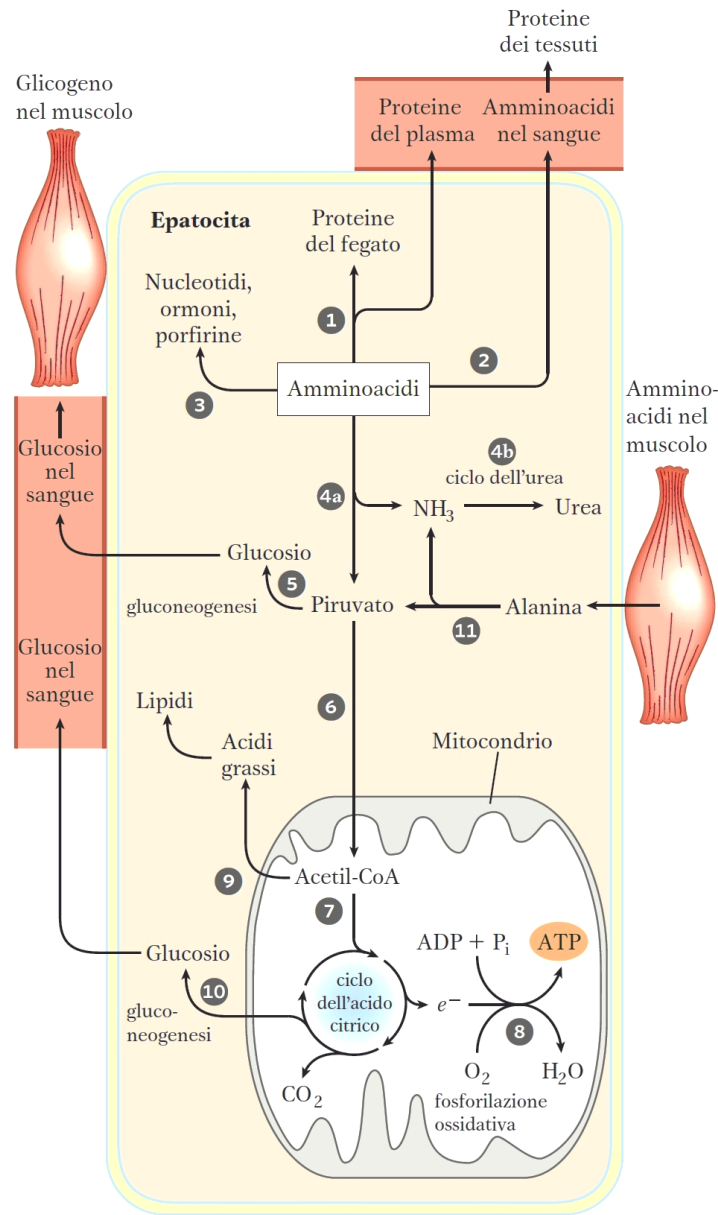
Alanine from muscle



Glutamine from muscle and other tissues



(a)



Nel fegato sono convogliate tutte le molecole di ammoniaca provenienti da tutte le cellule del corpo

Figura 23.15 Metabolismo degli aminoacidi nel fegato.



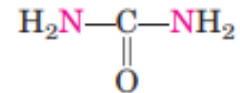
Ammoniaca (ione ammonio) ----->
pesci (ammoniotelici)
tossica



Ammonia (as ammonium ion)

Ammonotelic animals: most aquatic vertebrates, such as bony fishes and the larvae of amphibia

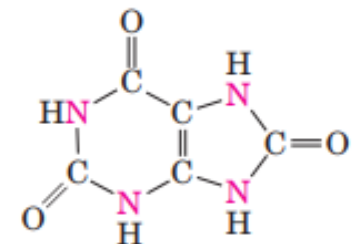
Urea (idrosolubile) animali terrestri
(ureotelici)



Urea

Ureotelic animals: many terrestrial vertebrates; also sharks

Acido urico (non idrosolubile) ->
uccelli e rettili (uricotelici)



Uric acid

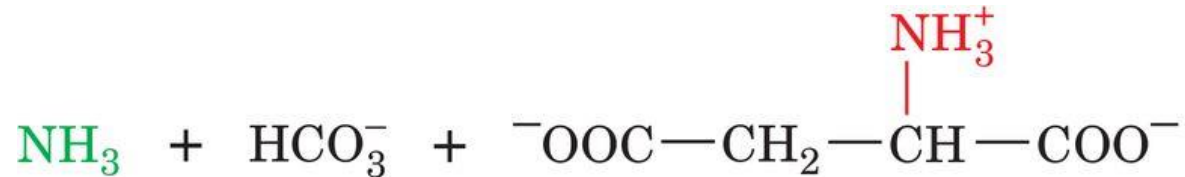
Uricotelic animals: birds, reptiles

(b)



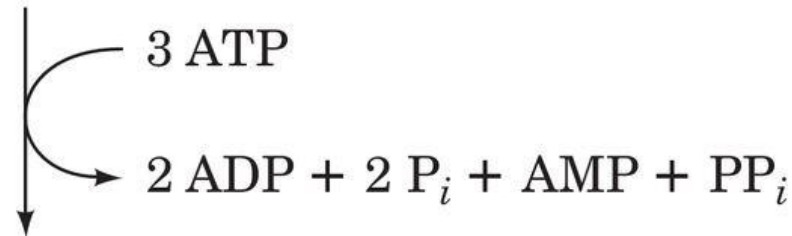
Negli organismi UREOTELICI l'ammoniaca accumulata negli **epatociti** viene convertita in UREA durante il CICLO DELL' UREA

Reazione



Aspartate

I due atomi di azoto dell'urea derivano dall'ammoniaca libera e dall'aspartato

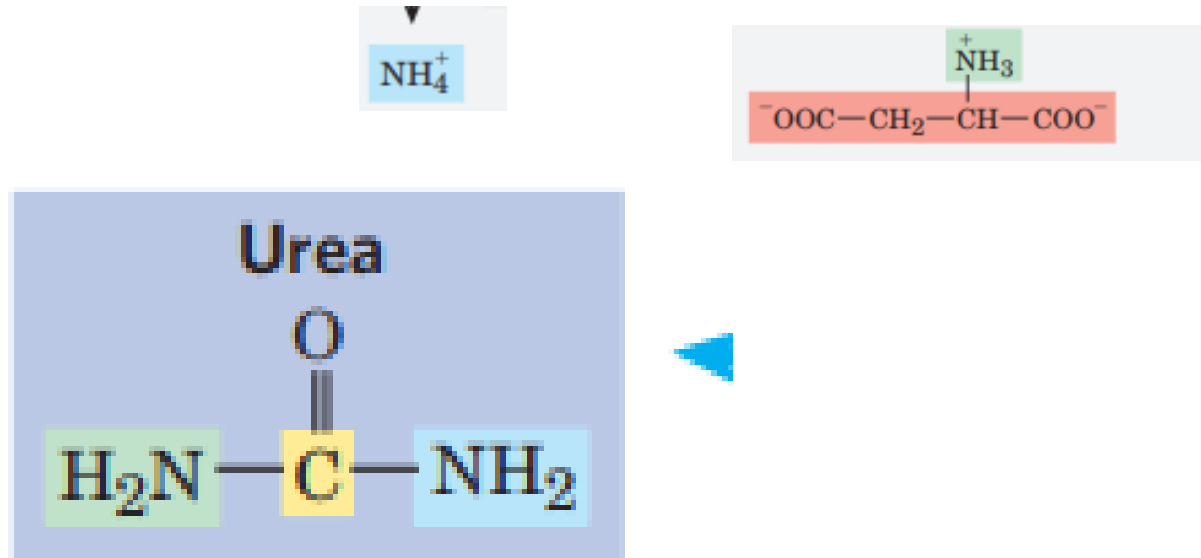


Urea

Fumarate



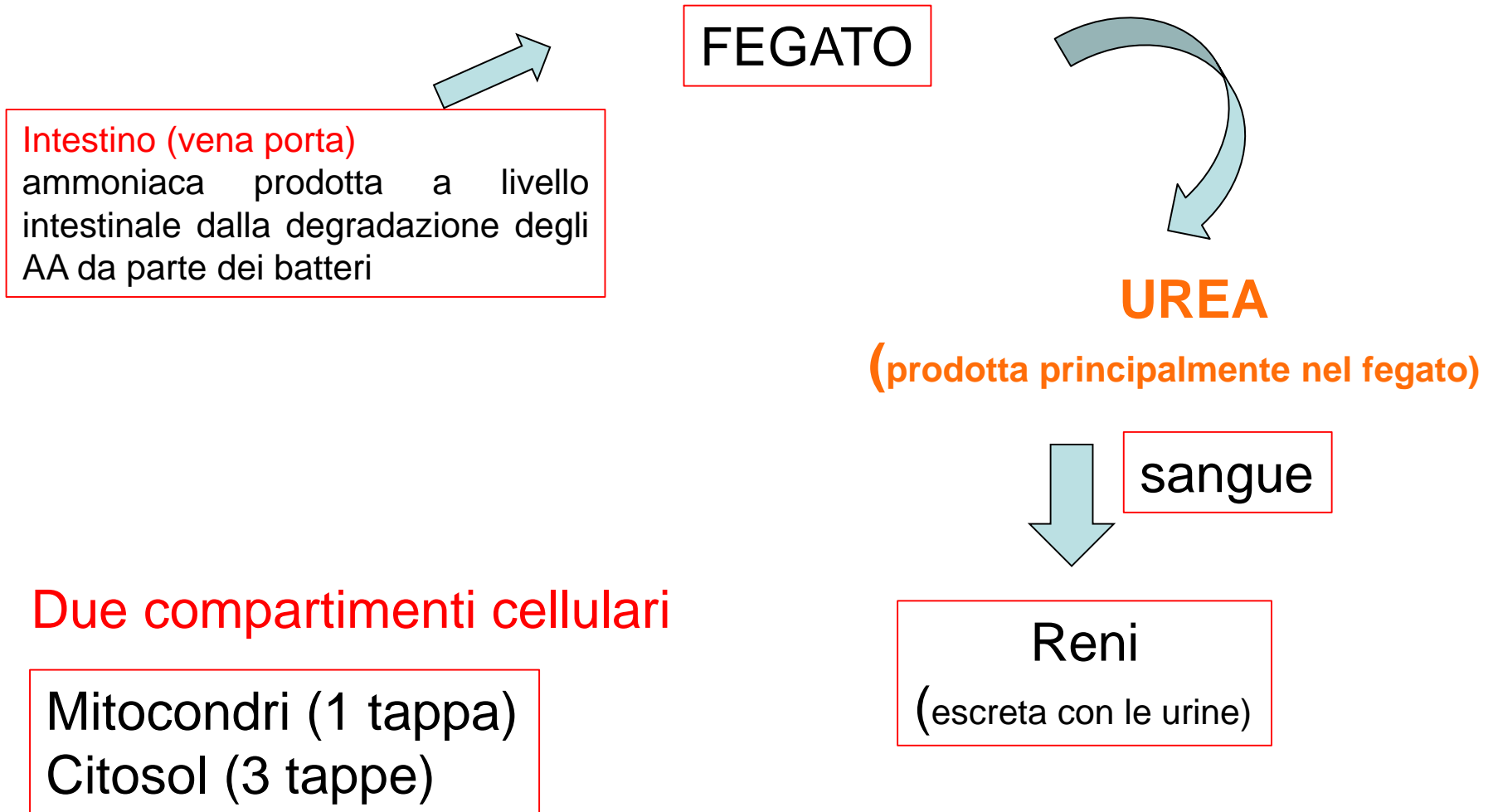
I due atomi di azoto dell'urea derivano dall'ammoniaca libera e dall'aspartato

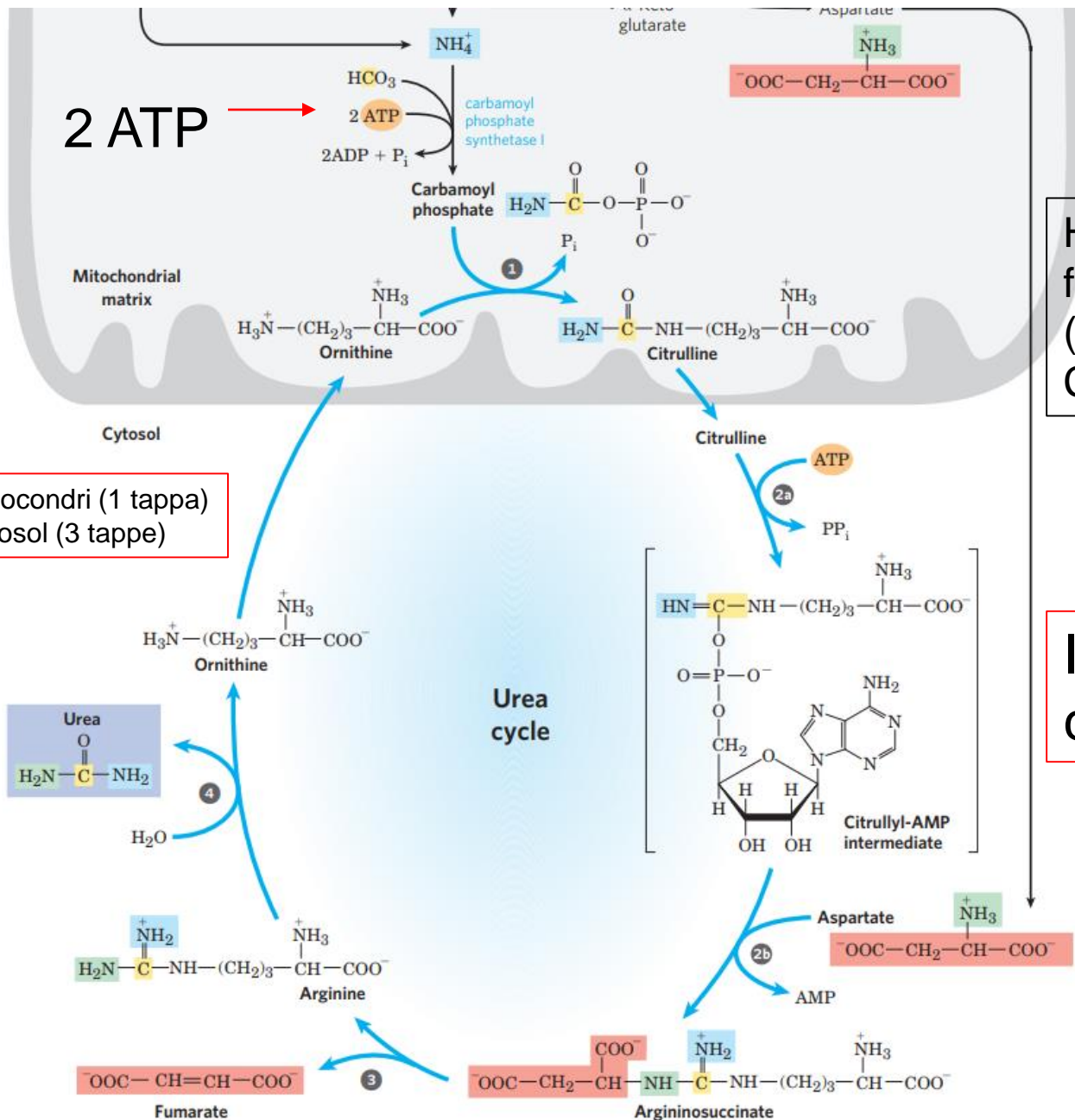


CICLO DELL'UREA Krebs 1932



L'ammoniaca accumulata nei mitocondri (epatociti) viene convertita in Urea





HCO_3^- e NH_4^+ formano il carbamil fosfato (CPS I) Carbamil P sintetasi I

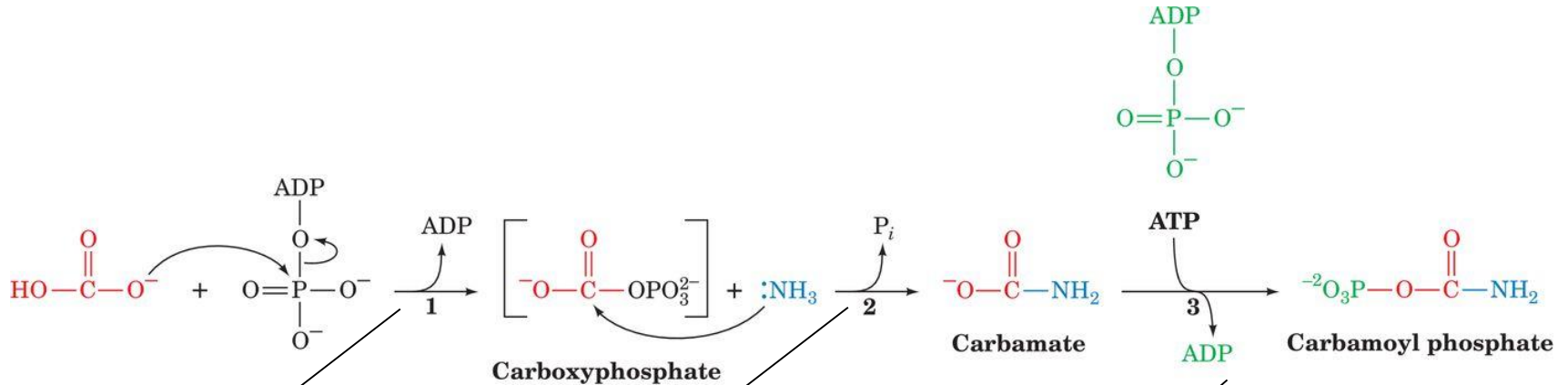
Mitocondri (1 tappa)
Citosol (3 tappe)

Il ciclo inizia con l'ornitina



Carbamil P Sintetasi

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 P_i

3) Una seconda molecola di ATP fosforila il carbammato

Regolata dall'N-acetil glutammato



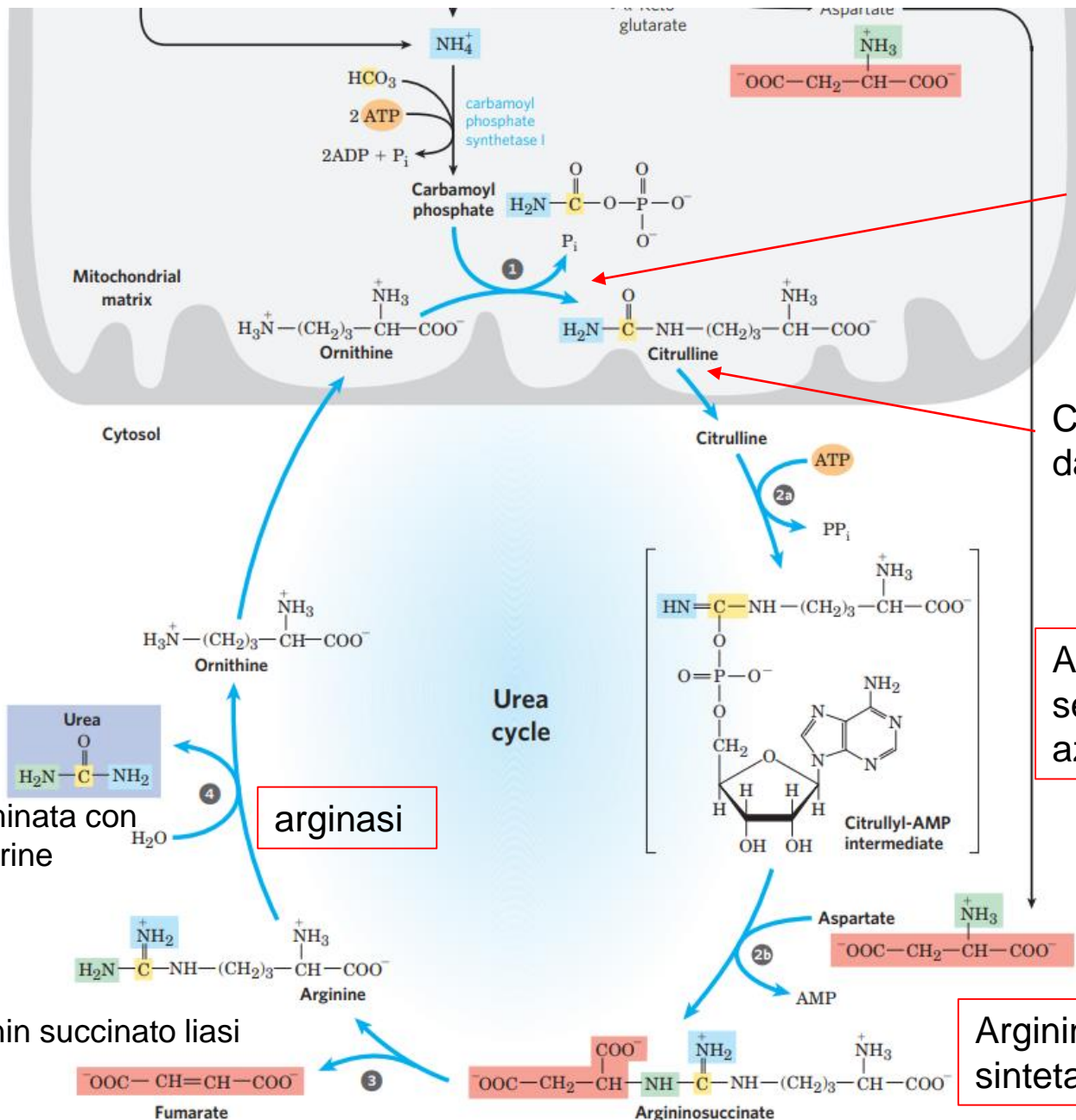
5 enzimi

Ornitina trans carbamiliasi

Citrullina viene trasportata dai mitocondri al citosol

Aspartato dona il secondo atomo di azoto

Arginin succinato sintetasi



eliminata con le urine

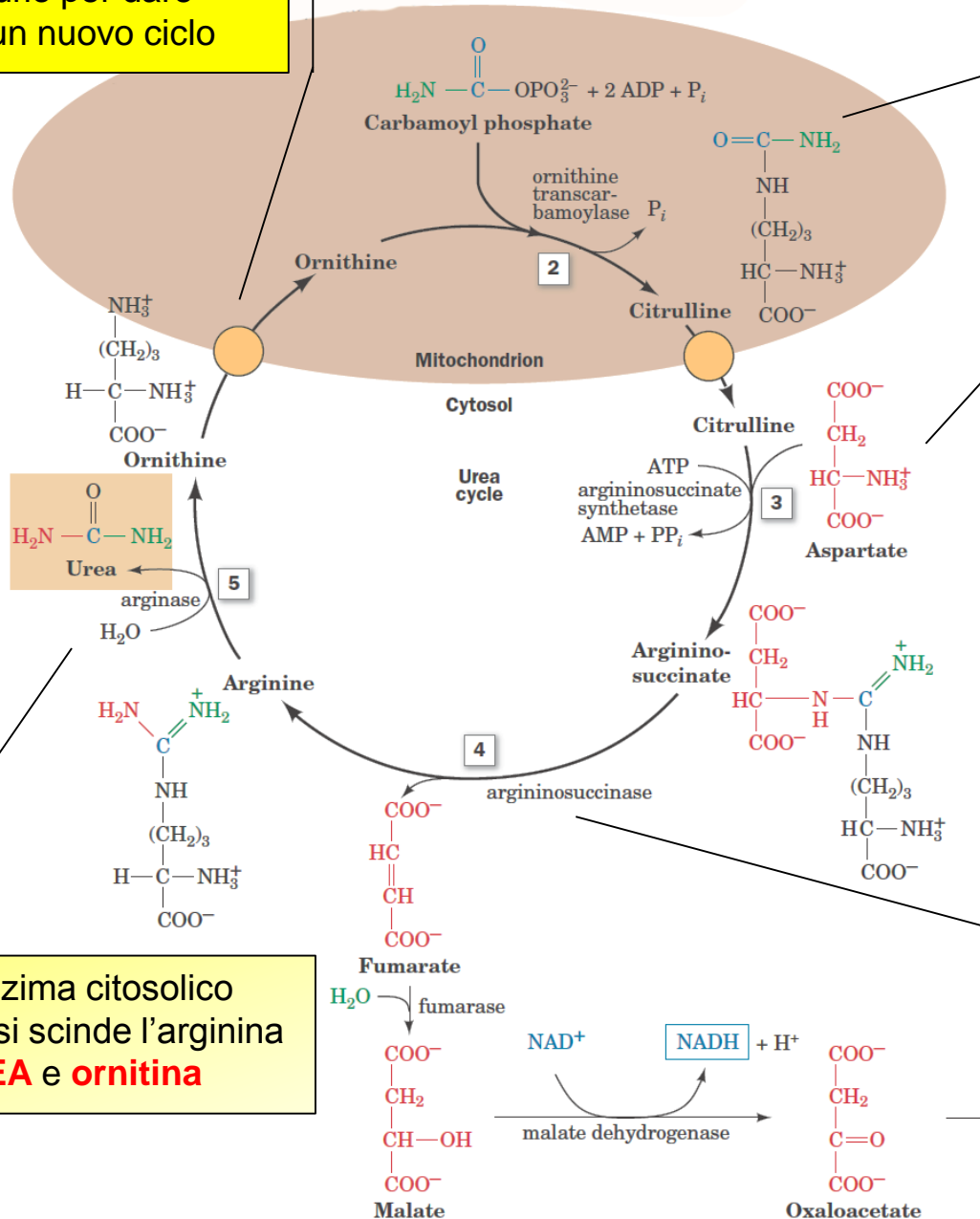
arginasi

Arginin succinato liasi

Fumarato viene convertito in malato (che entra nei mitocondri) e convertito in ossalacetato -> Krebs

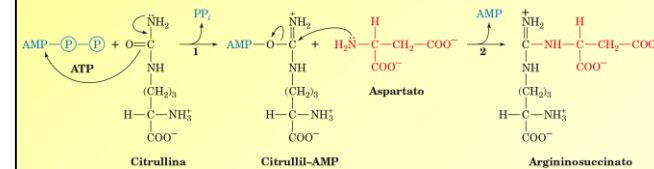
The Urea Cycle

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 Pi

3) 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**



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

3) l'argininosuccinato viene scisso reversibilmente in **fumarato** e **arginina**. (liasi)
Il fumarato entra nel **ciclo di Krebs**

Gluconeogenesis

Regolazione del ciclo dell'urea:

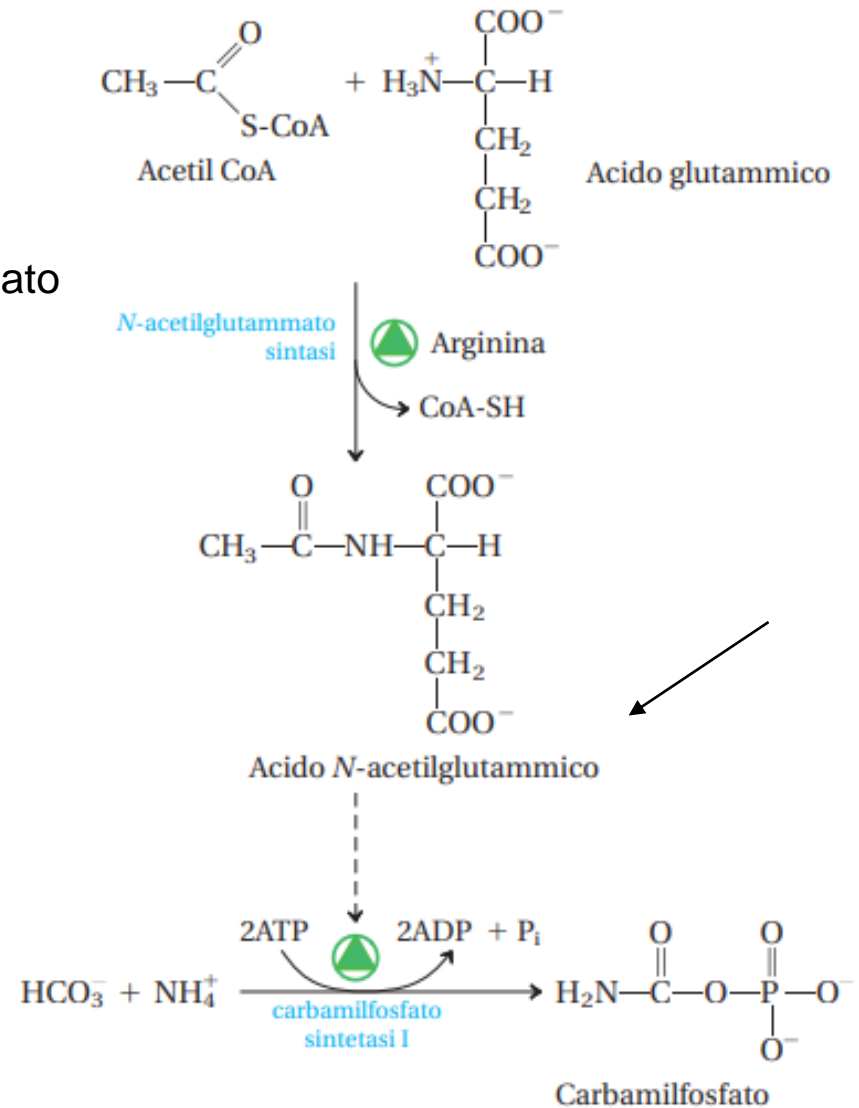
La tappa di controllo: carbamil fosfato sintetasi

Regolata allostericamente dall'N-acetil glutammato

Aumento della demolizione Aa

Aumento sintesi urea

Segnalato dall'aumento del glutammato





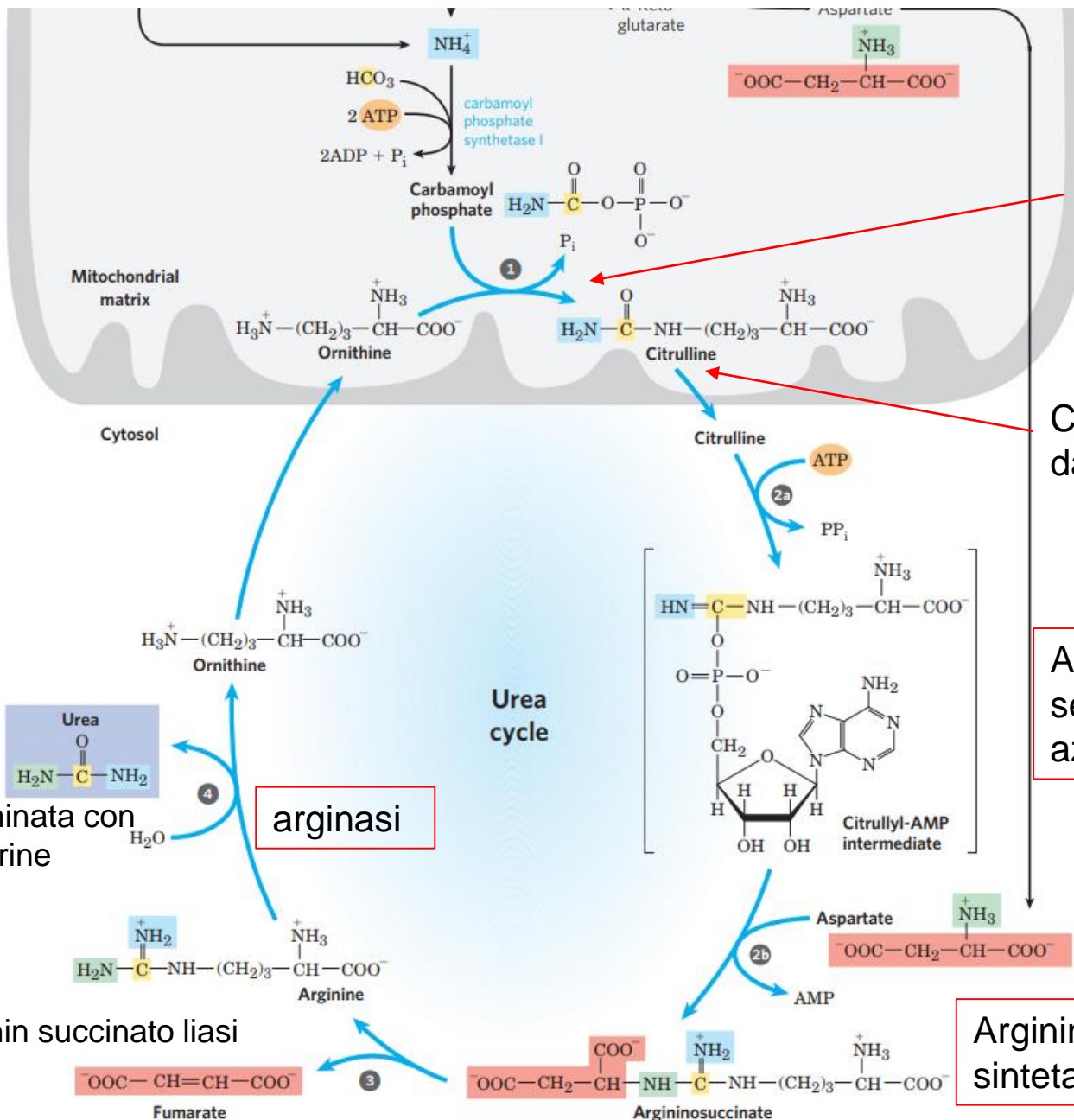
5 enzimi

Ornitina trans carbamilasi

Citrullina viene trasportata dai mitocondri al citosol

Aspartato dona il secondo atomo di azoto

Arginin succinato sintetasi

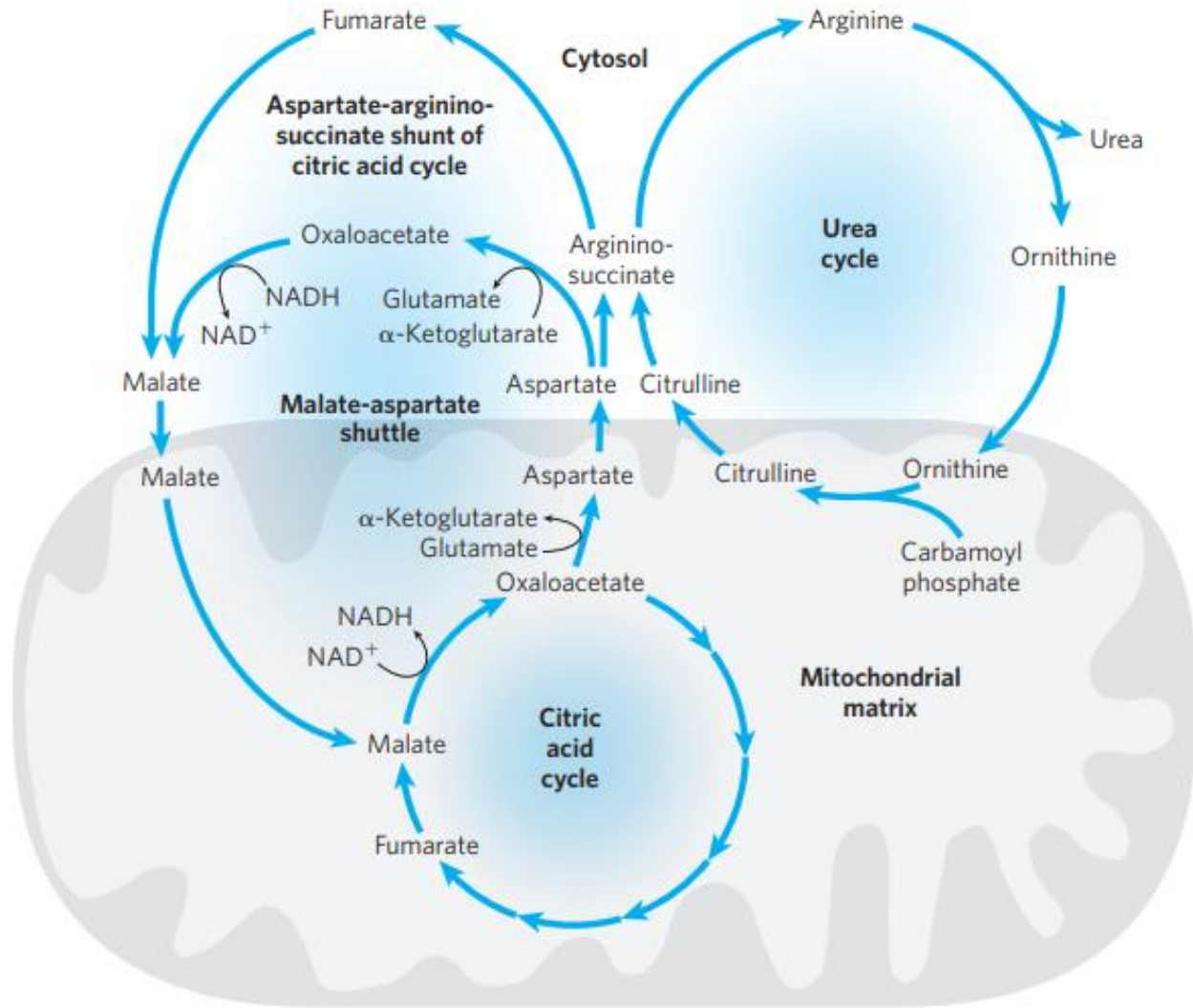


eliminata con le urine

arginasi

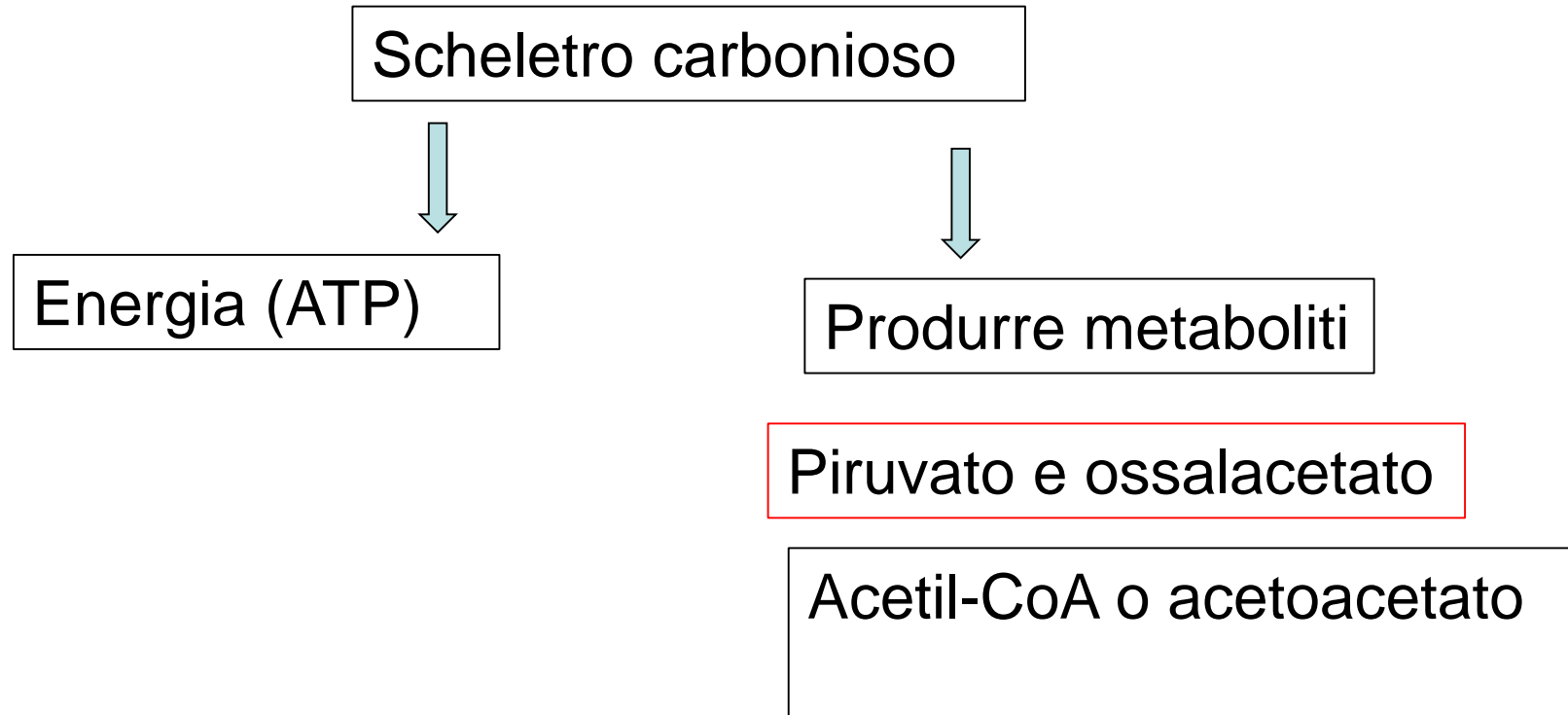
Arginin succinato liasi

Fumarato viene convertito in malato (che entra nei mitocondri) e convertito in ossalacetato -> Krebs





Lo scheletro carbonioso degli amminoacidi



Scheletro carbonioso



Aminoacido glucogenico > piruvato e ossalacetato (gluconeogenesi) Fegato

Aminoacido chetogenico > acetil-CoA o acetoacetol-CoA (corpi chetonici)

Glucogenici

Aspartato
Asparagina
Alanina,
Glicina
Serina
Treonina
Cisteina
Glutammina,
Glutammato
Arginina,
Prolina,
Valina
Metionina

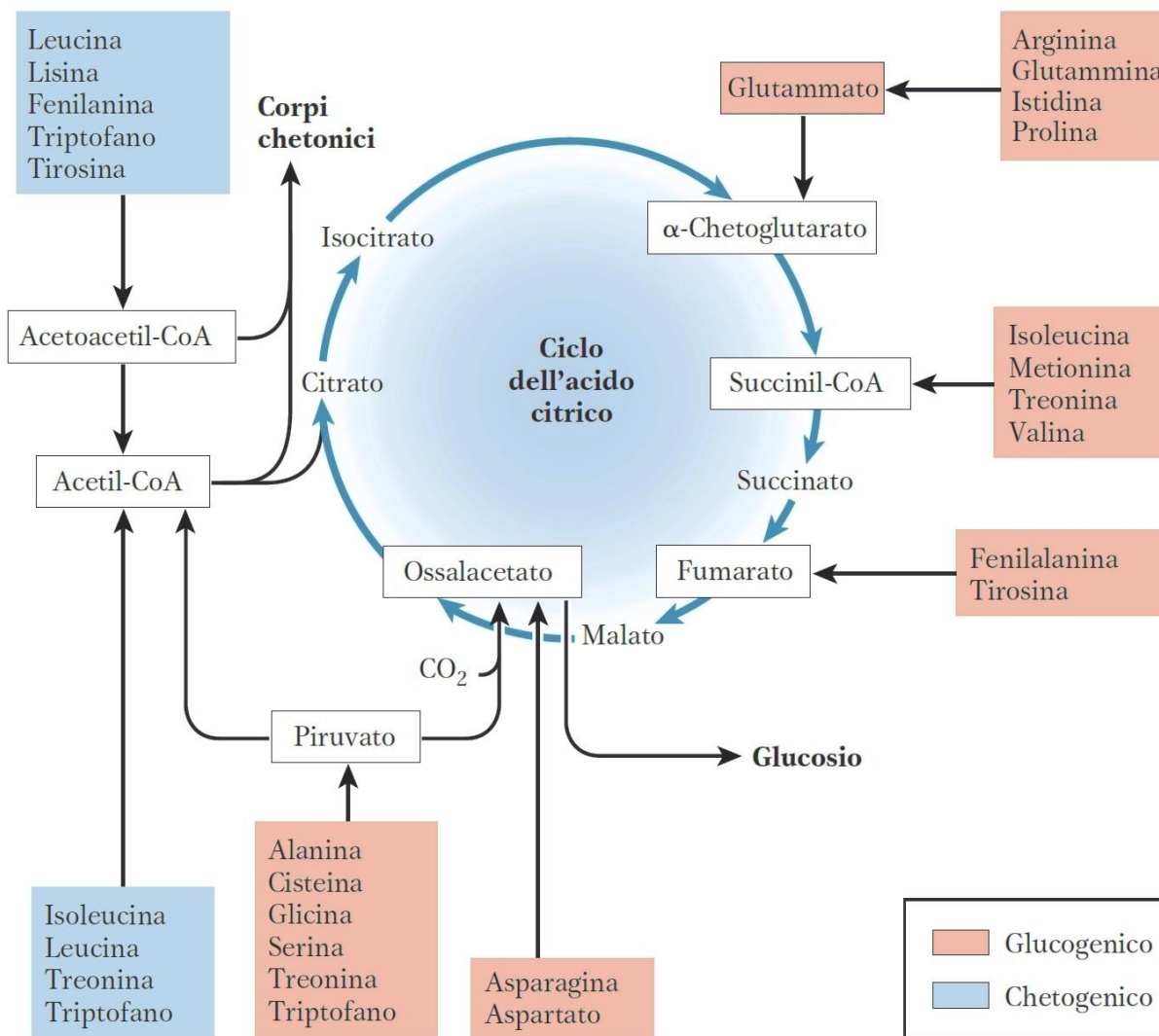
Chetogenici

Leucina
Lisina

Glucogenici e Chetogenici

Fenilalanina
Isoleucina
Tryptofano.
Tirosina

Vie di degradazione delle proteine (15% energia tot)





Non tutti gli aminoacidi possono essere sintetizzati (Aa essenziali)

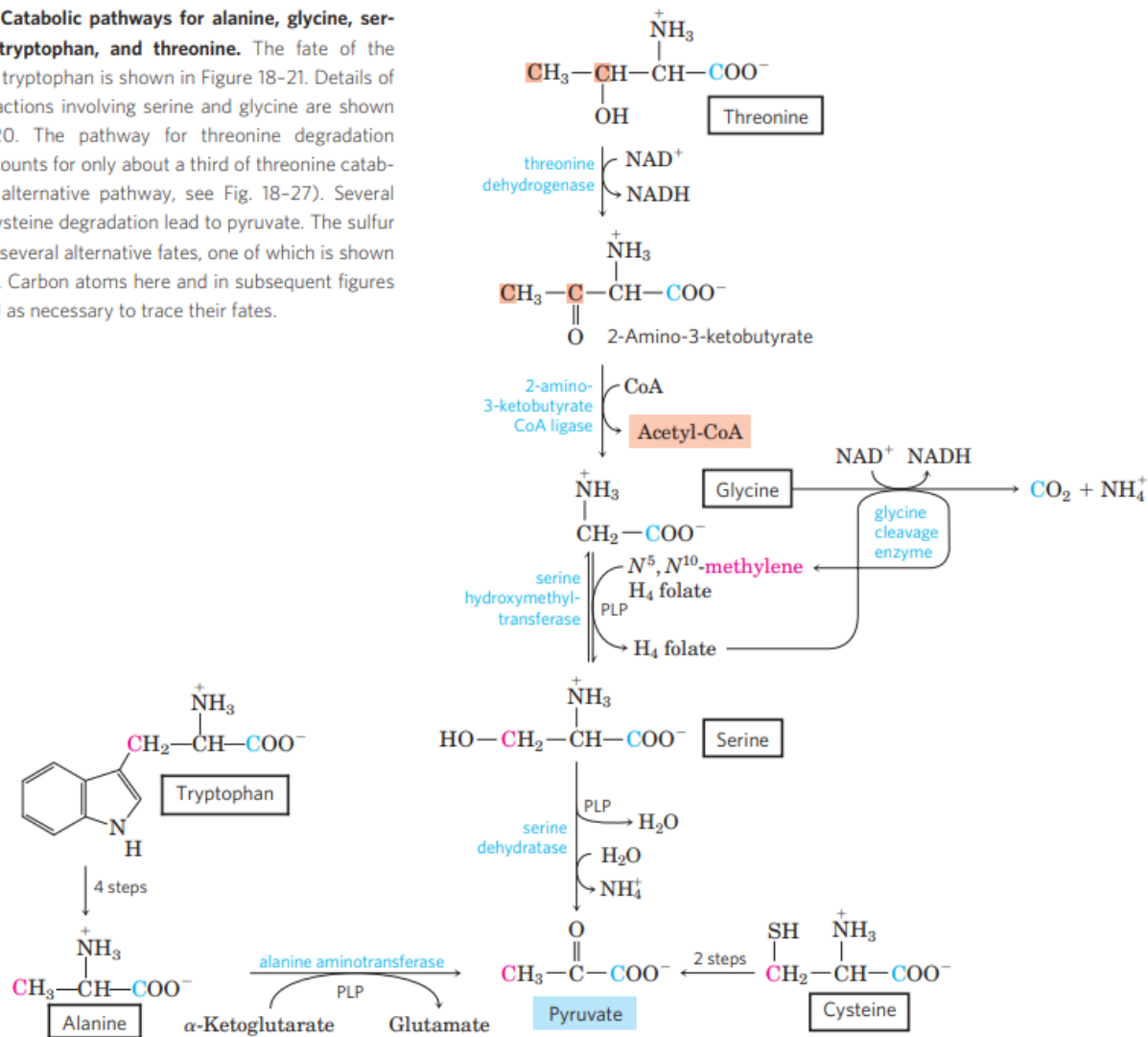
TABLE 18-1 Nonessential and Essential Amino Acids for Humans and the Albino Rat

Nonessential	Conditionally essential*	Essential
Alanine	Arginine	Histidine
Asparagine	Cysteine	Isoleucine
Aspartate	Glutamine	Leucine
Glutamate	Glycine	Lysine
Serine	Proline	Methionine
	Tyrosine	Phenylalanine
		Threonine
		Tryptophan
		Valine

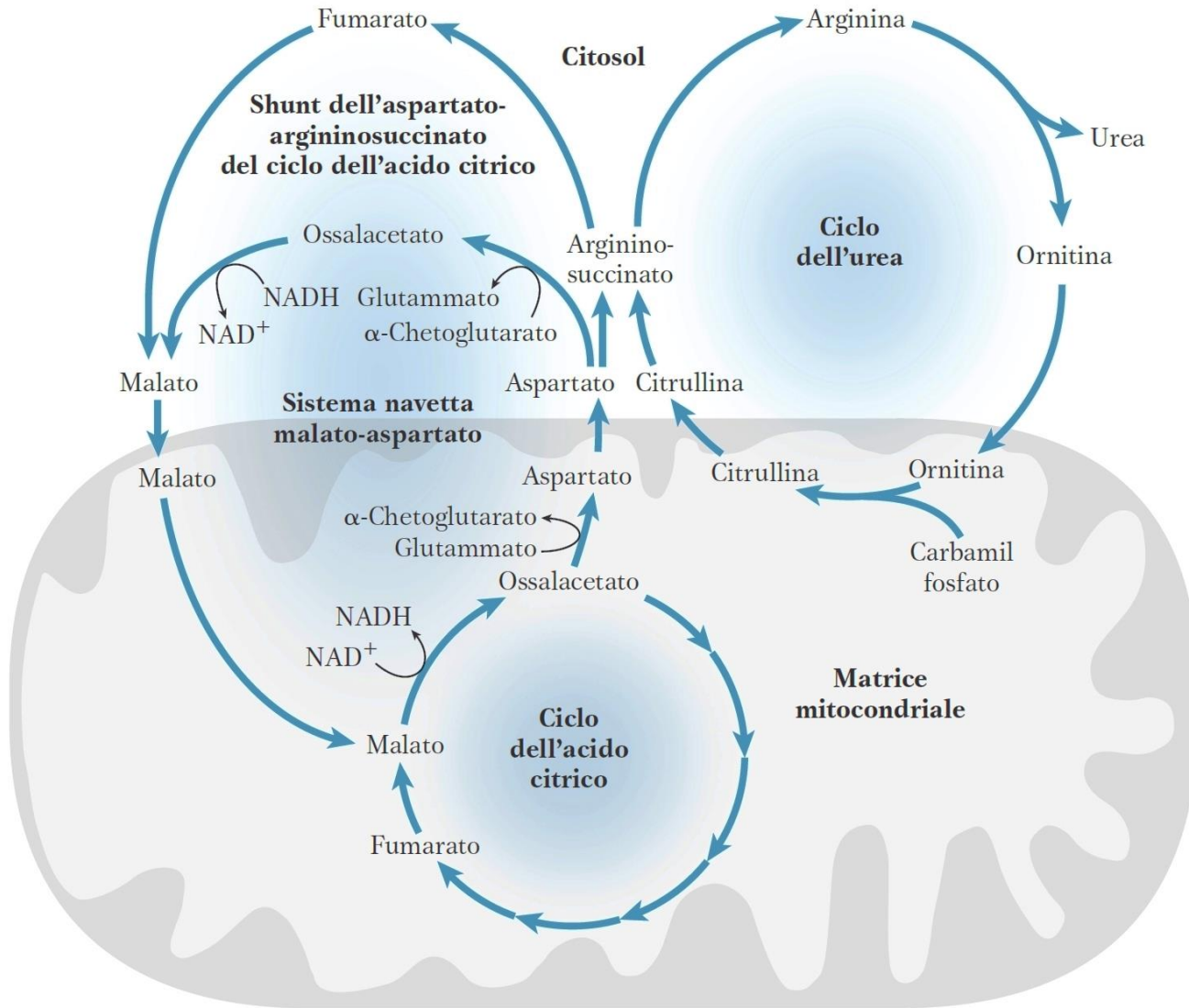
*Required to some degree in young, growing animals and/or sometimes during illness.



FIGURE 18-19 Catabolic pathways for alanine, glycine, serine, cysteine, tryptophan, and threonine. The fate of the indole group of tryptophan is shown in Figure 18-21. Details of most of the reactions involving serine and glycine are shown in Figure 18-20. The pathway for threonine degradation shown here accounts for only about a third of threonine catabolism (for the alternative pathway, see Fig. 18-27). Several pathways for cysteine degradation lead to pyruvate. The sulfur of cysteine has several alternative fates, one of which is shown in Figure 22-17. Carbon atoms here and in subsequent figures are color-coded as necessary to trace their fates.



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

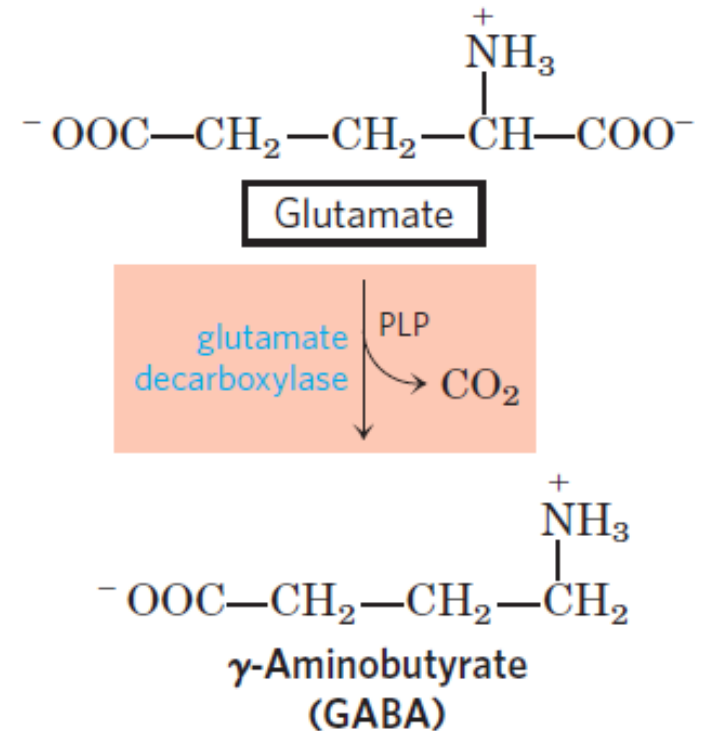
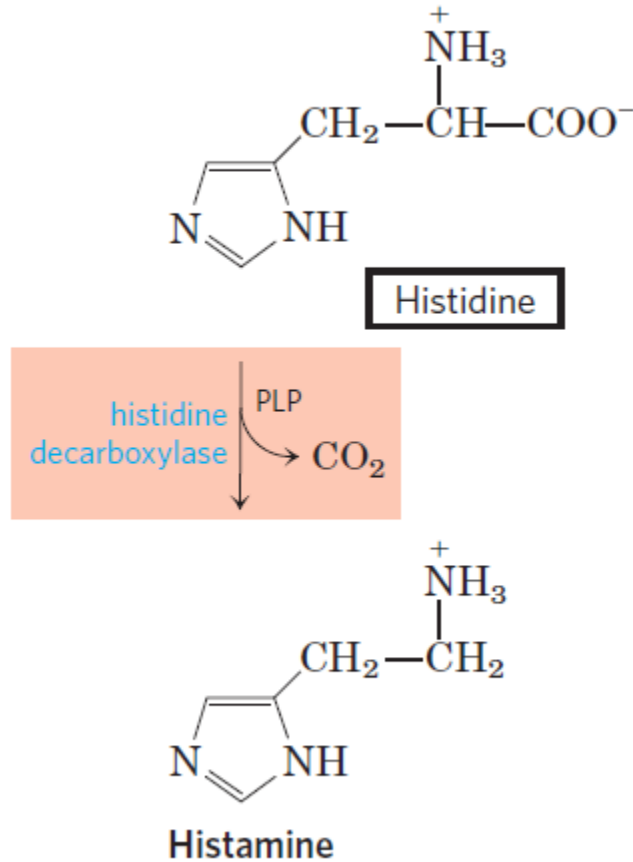


Amino acids are metabolic precursors

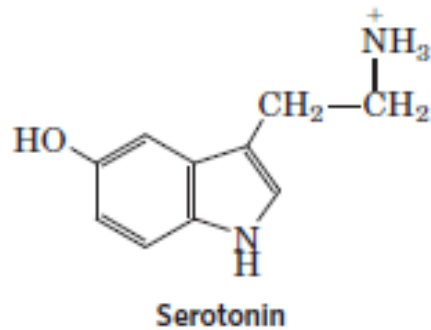
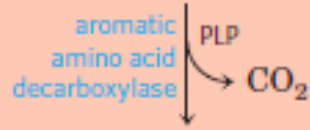
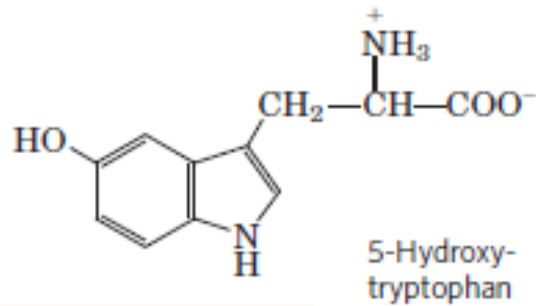
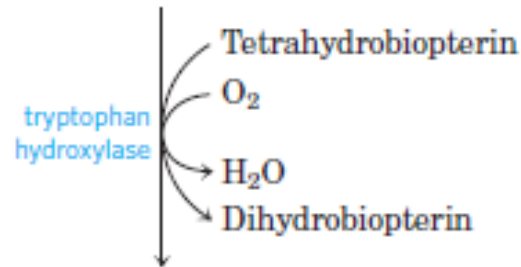
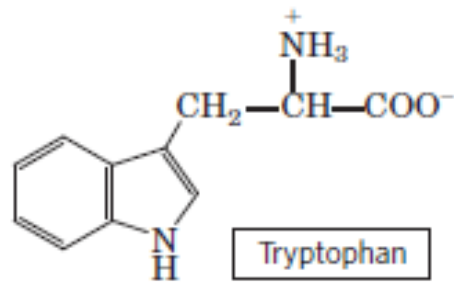
- Precursors of fuel molecules
- Precursors of purines and pyrimidines, porphyrins, coenzymes, phospholipids
- Precursors of amines and signal molecules with regulatory function

Amino acids as precursors of amines and signal molecules with regulatory function

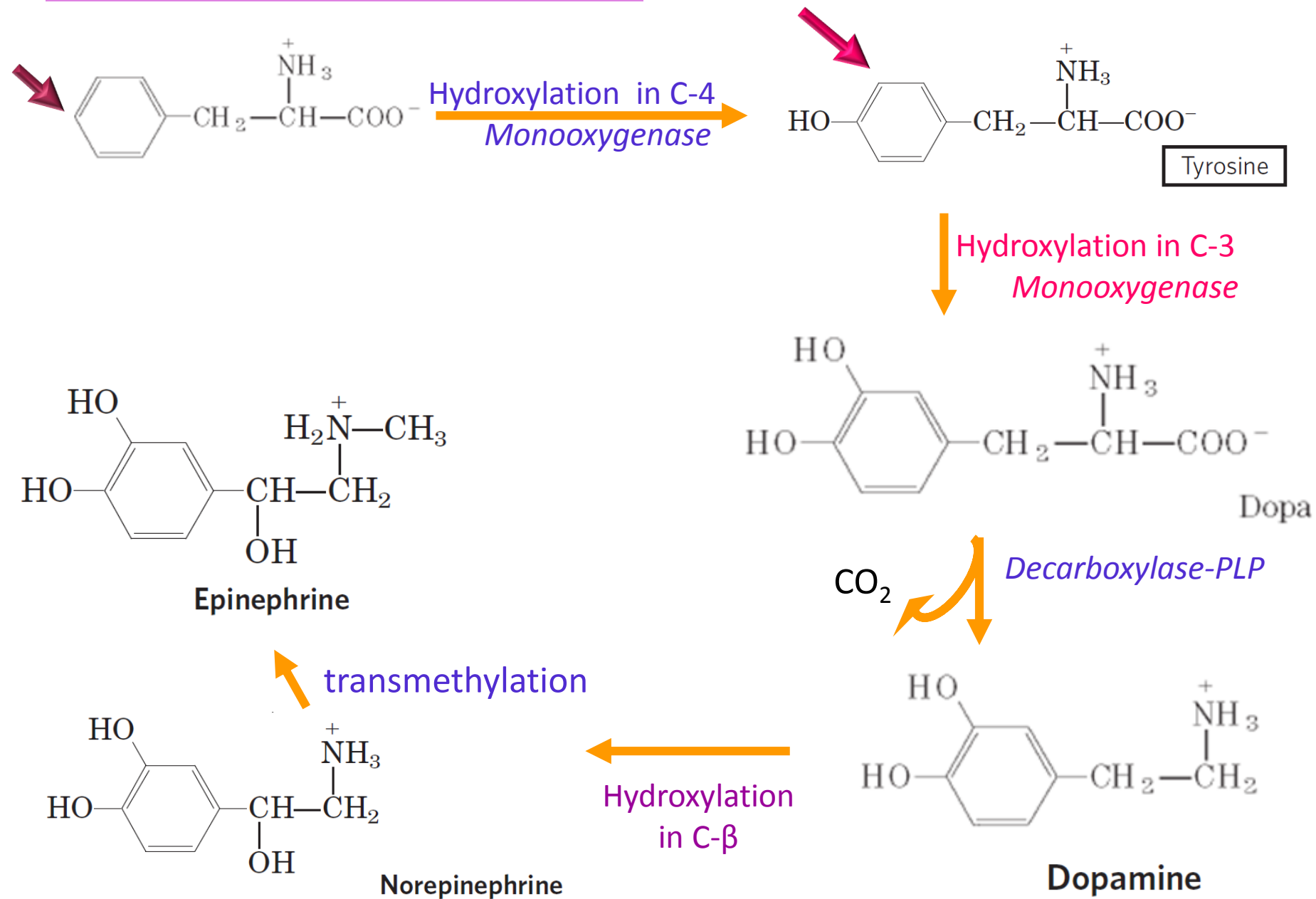
Important biological amines are obtained from the decarboxylation of some amino acids



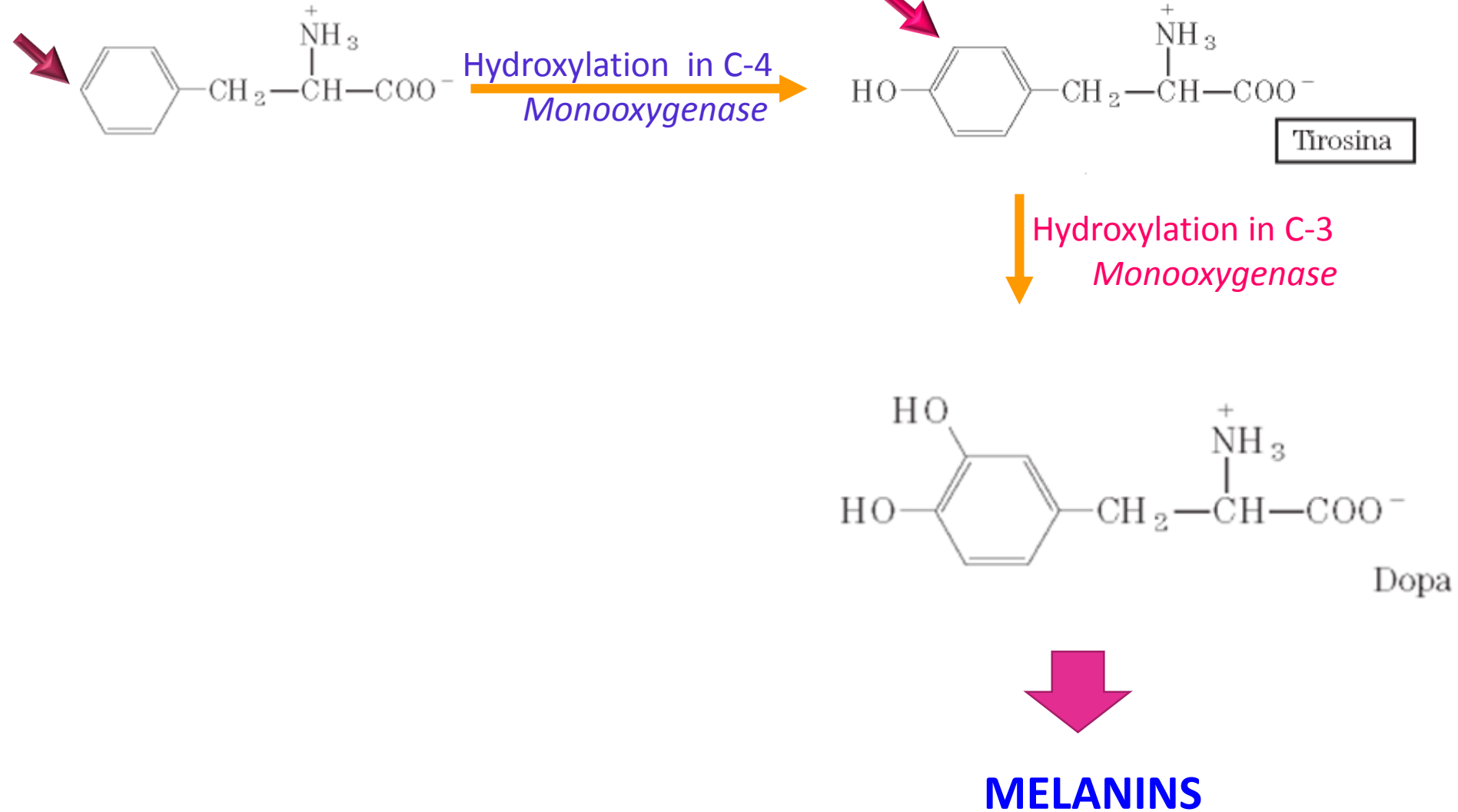
Histamine is released amounts during allergic response and it also stimulates acid secretion in the stomach

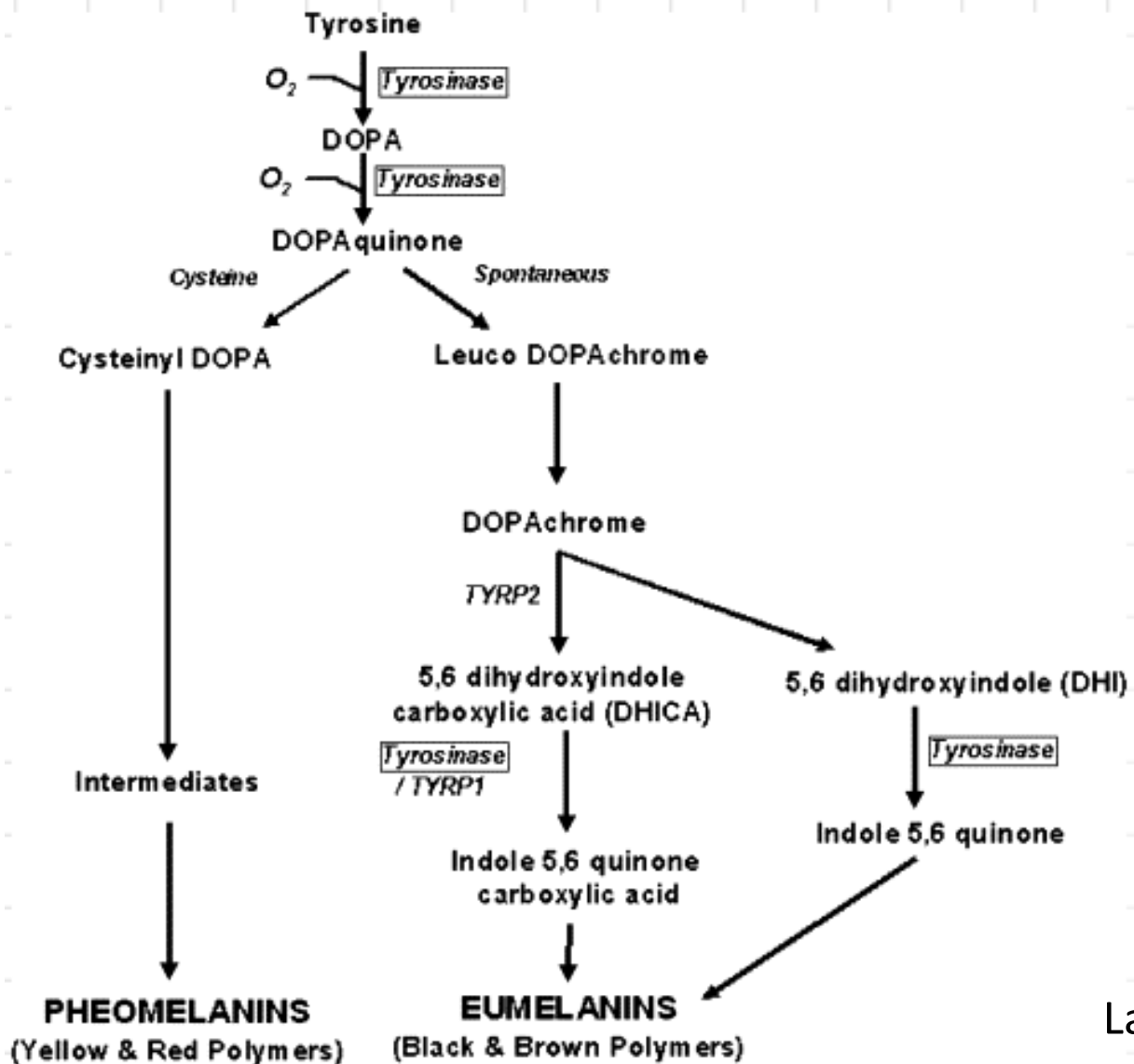


Metabolism of phenylalanine



Metabolism of phenylalanine





Albinism



Defective enzyme:
tyrosinase



Defective process:
Melanin synthesis from
tyrosine



Symptoms and effects:
Lack of pigmentation; white hair,
pink skin

SINTESI

