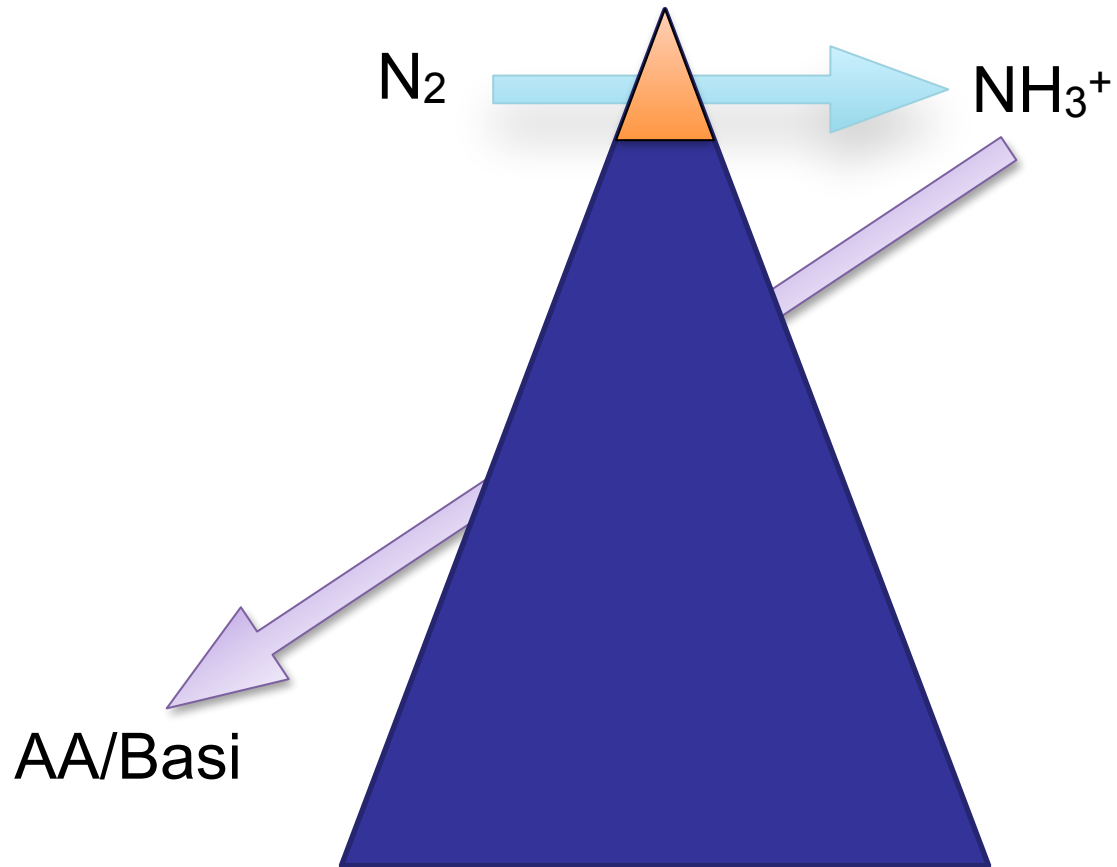


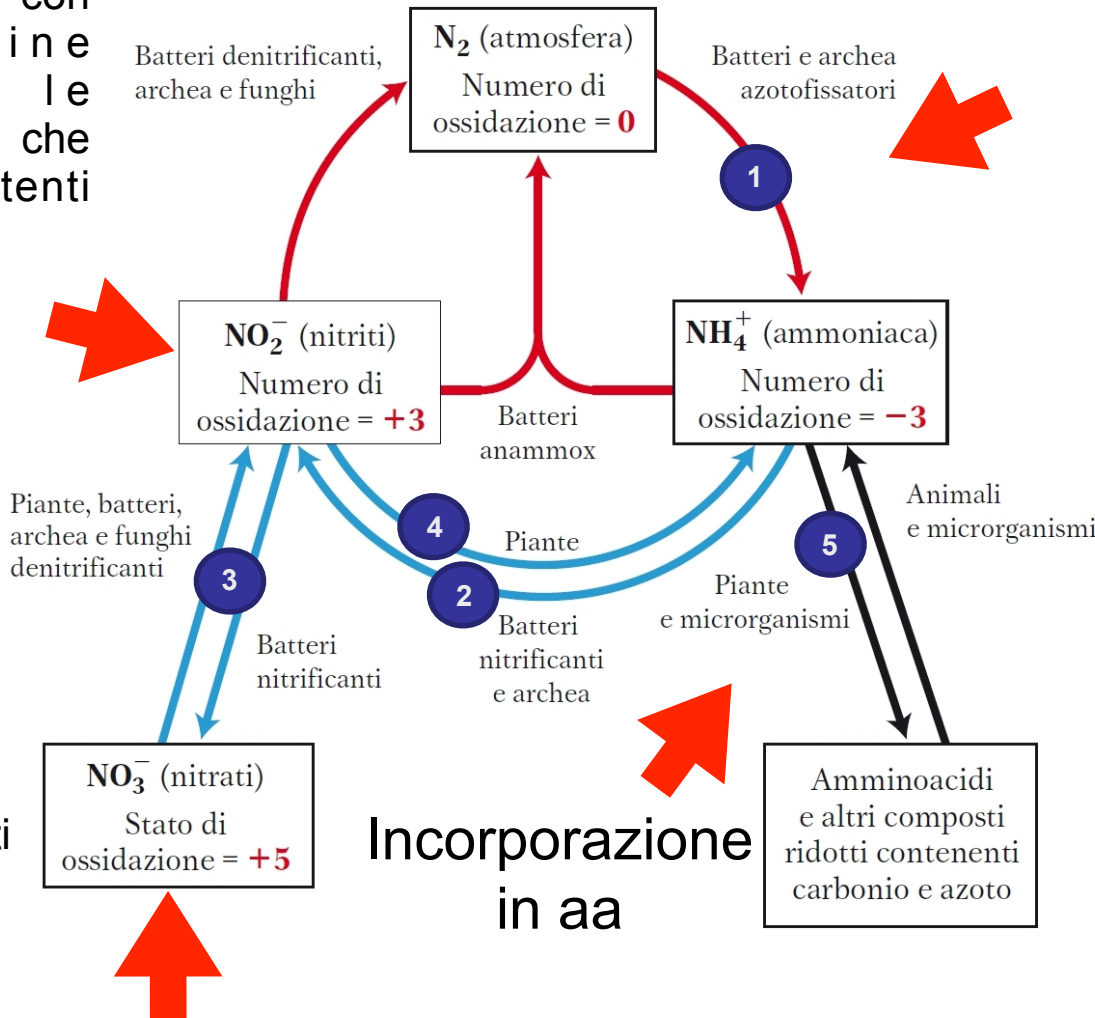
# Biosintesi degli amminoacidi,

Poche specie sono in grado di fissare l'azoto



# Ciclo dell'azoto

Legano e disattivano l'emoglobina, combinandosi con le ammine generano le nitrosoammine che sono dei potenti cancerogeni (E249, E250)



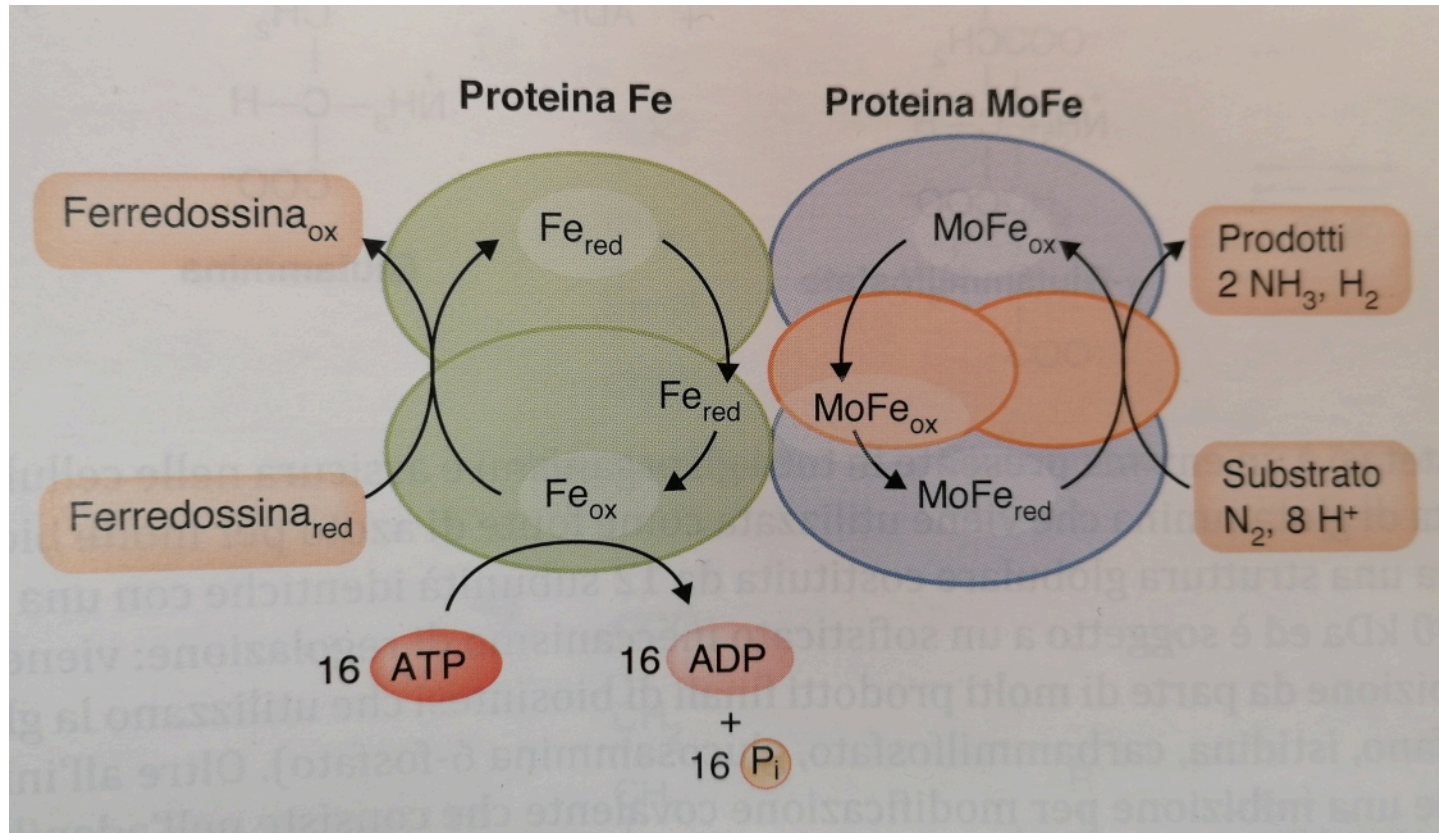
Fissazione (solo alcuni microorganismi specializzati sono in grado di fissare l'azoto: Un esempio ne sono i batteri simbiotici delle leguminose che fissano più azoto di quanto sia necessario e che quindi portano a "fertilizzare naturalmente il terreno - rotazione delle coltivazioni)

Spesso usati come fertilizzanti (E251, E252)

Usati come conservanti, di per se non sono dannosi, ma i nitriti invece si, e i nitrati si possono trasformare in nitriti! Fissati per legge stretti limiti nelle dosi utilizzate

# Fissazione dell'Azoto ( $N_2$ )

## NITROGENASI



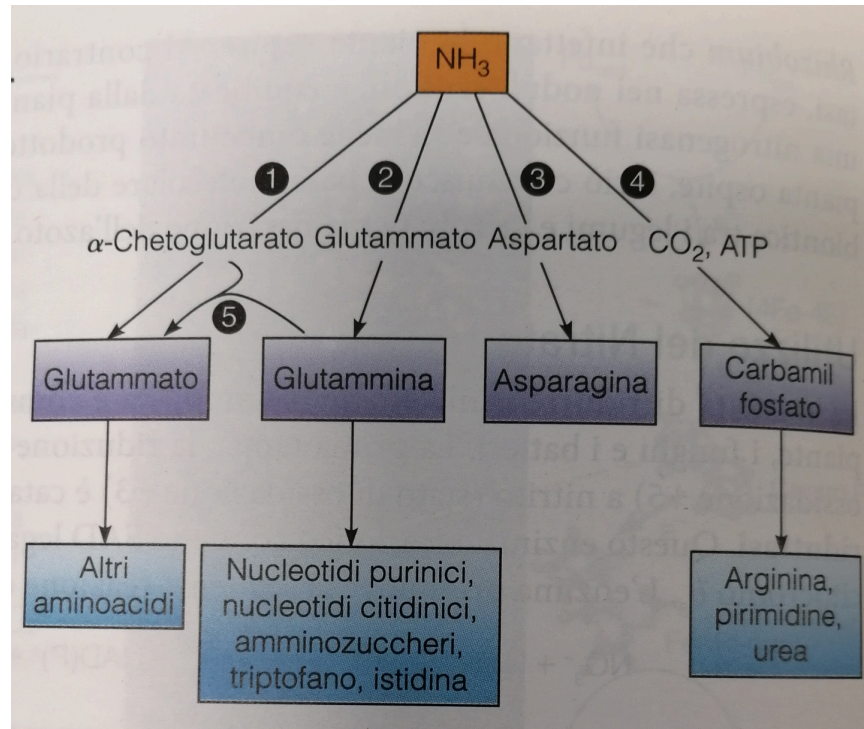
Reduttasi

Nitrogenasi



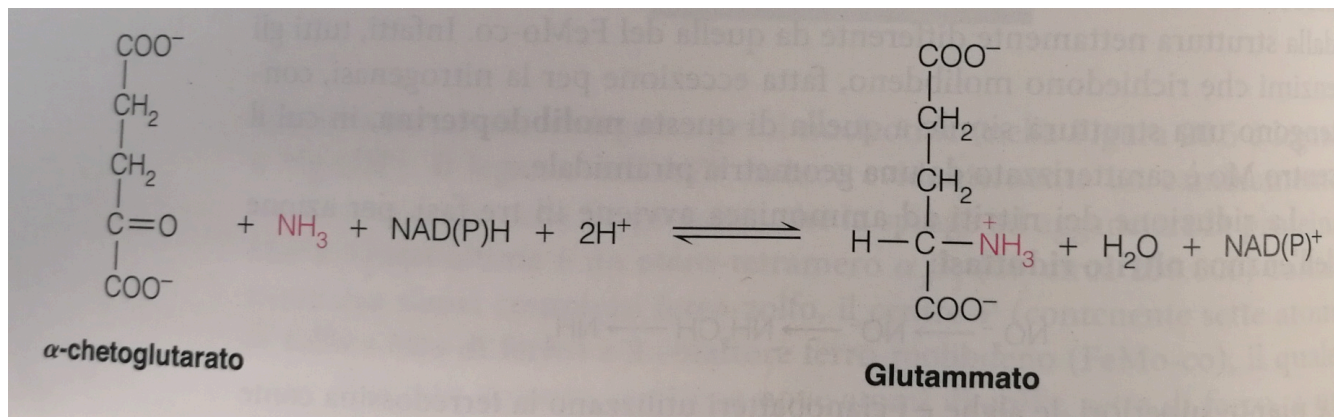
# Incorporazione NH<sub>4</sub><sup>+</sup> negli aa

- 1) Glutammato deidrogenasi
- 2) Glutamina sintetasi
- 3) Asparagina sintetasi
- 4) Carbamilfosfato sintetasi
- 5) Glutamato sintasi



## 1) Glutammato deidrogenasi

(Maggior parte batteri e piante, negli animali funziona al contrario, i.e. vedasi ciclo urea)  
data la bassa concentrazione di ammoniaca

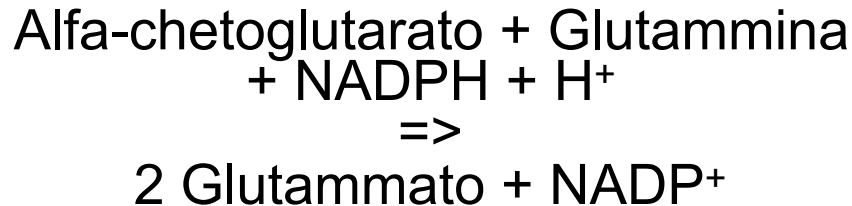


# Incorporazione $\text{NH}_4^+$ negli aa

## Batteri e piante

(non presente negli animali)

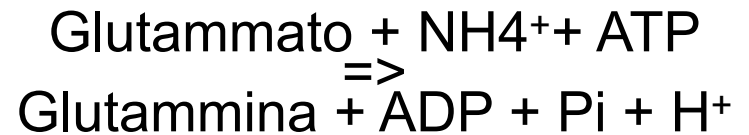
### 5) Glutammato sintasi



Negli animali, il glutammato è mantenuto a livelli elevati attraverso reazioni di transaminazione che coinvolgono l'alfa-chetoglutarato. C'è anche la possibilità di una reazione mediata dalla glutammato deidrogenasi che però è fortemente sfavorita da un punto di vista energetico (procede in senso opposto nel ciclo dell'urea!

## Tutti gli organismi

### 2) Glutamina sintetasi



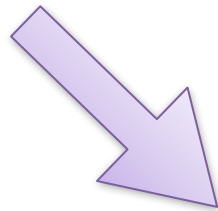
Negli animali, questo enzima è molto importante per l'eliminazione dell'eccesso di  $\text{NH}_4^+$  che altrimenti sarebbe tossica per l'organismo e che in questo modo può invece essere trasportata sotto forma di glutamina.  $\text{NH}_4^+$  si forma per processi di degradazione di biomolecole come ad esempio la degradazione dei nucleotidi

# Glutammato (negli animali)

Glutammato  
da piante

Da transamminazione  
(alfa-chetoglutarato)

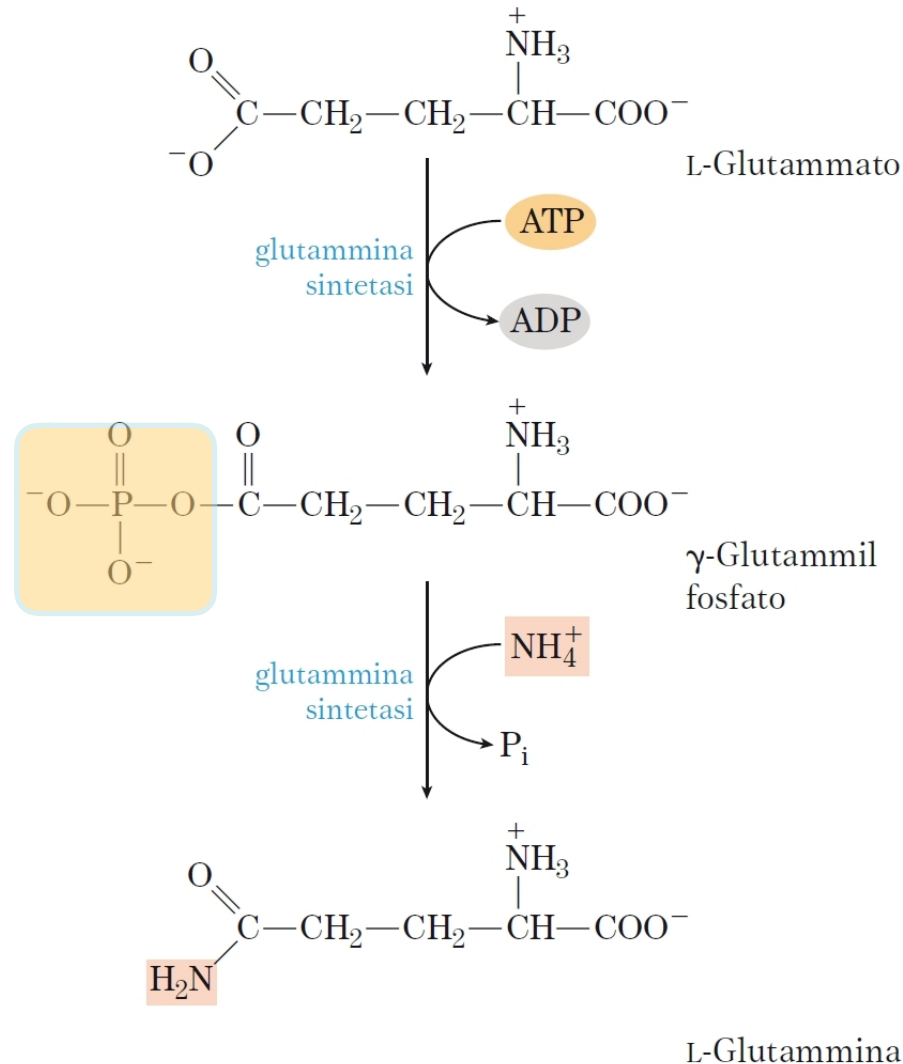
Glutammato  
deidrogenasi  
(ciclo dell'urea)



Glutammato

Può procedere solo in casi in cui la concentrazione di ammoniaca diventa estremamente alta....reazione che avviene solo in laboratorio e in batteri cresciuti in condizioni di sovrappresenza di ammoniaca)

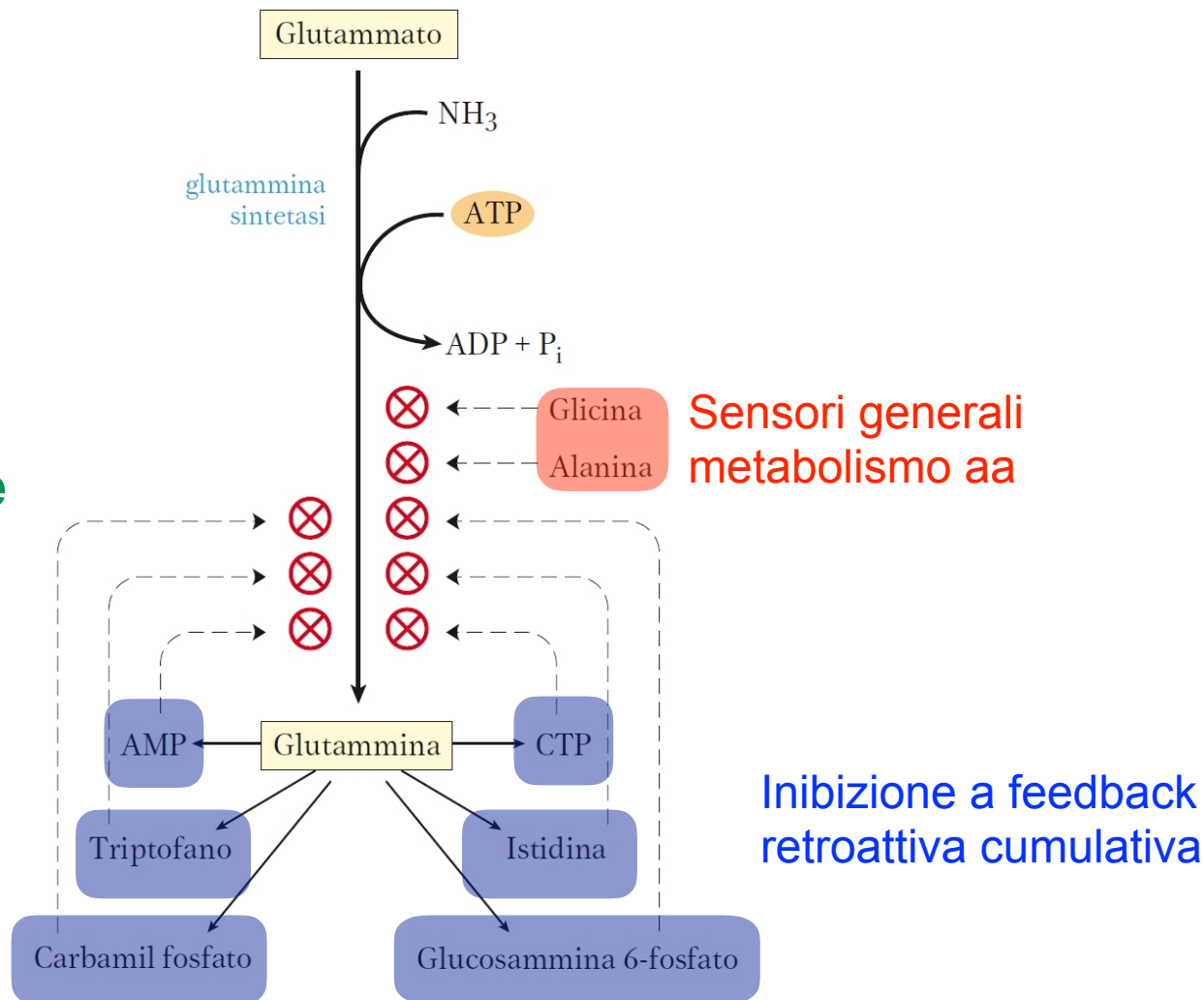
# Glutamina sintetasi



AA chiave per il trasferimento del gruppo amminico

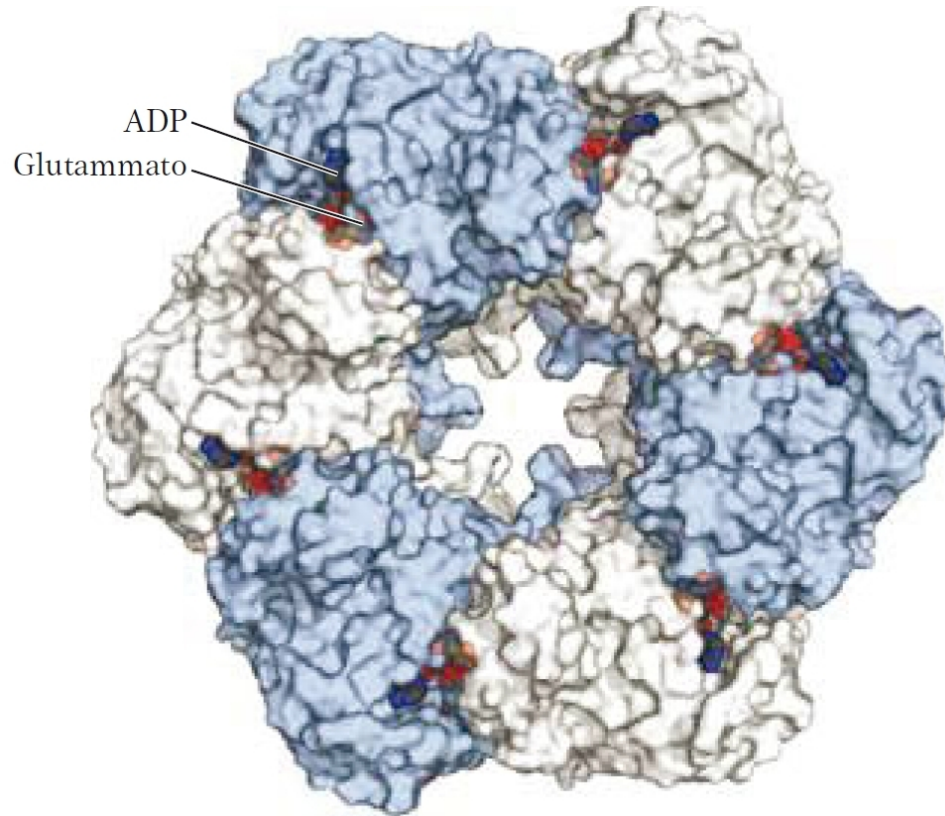
# Regolazione della Glutamina sintetasi (batterica) (inibizione allosterica cumulativa negativa retroattiva)

**Effetto che non è semplicemente addittivo**



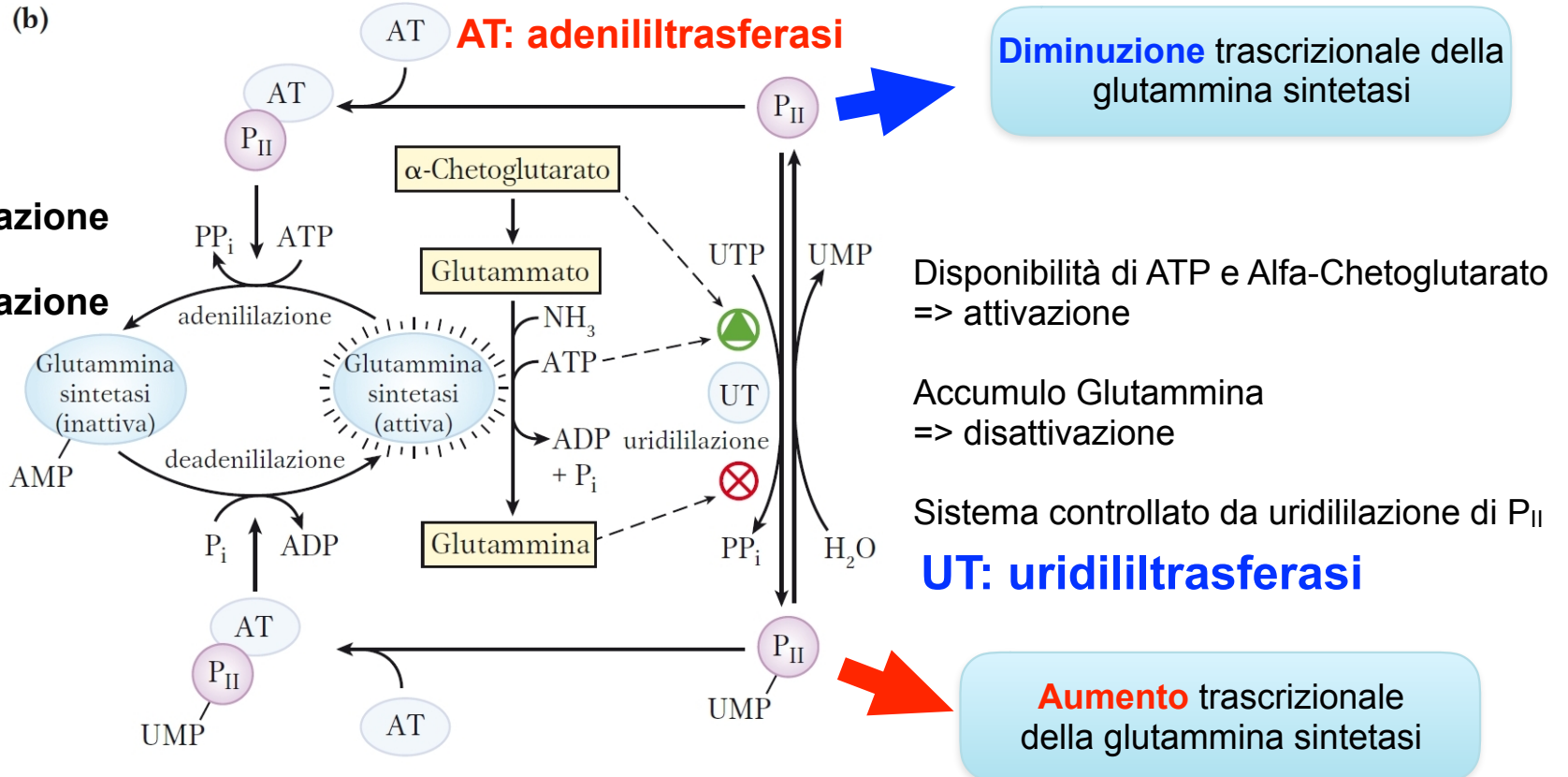
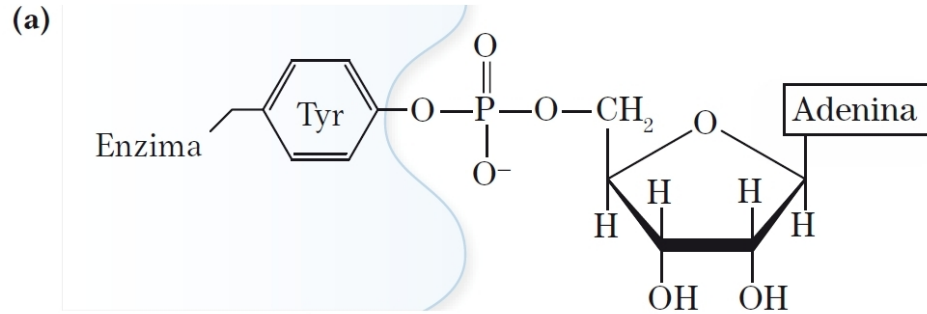
**Inibizione a feedback retroattiva cumulativa**

# Glutamina sintetasi (batteri - 12 subunità identiche)





# Regolazione della Glutammina sintetasi (batterica) (regolazione mediante PTMs...)



**Paradigma di controllo integrato: regolazione allosterica, PTMs e trascrizionale**



# Glutamina amidotrasferasi

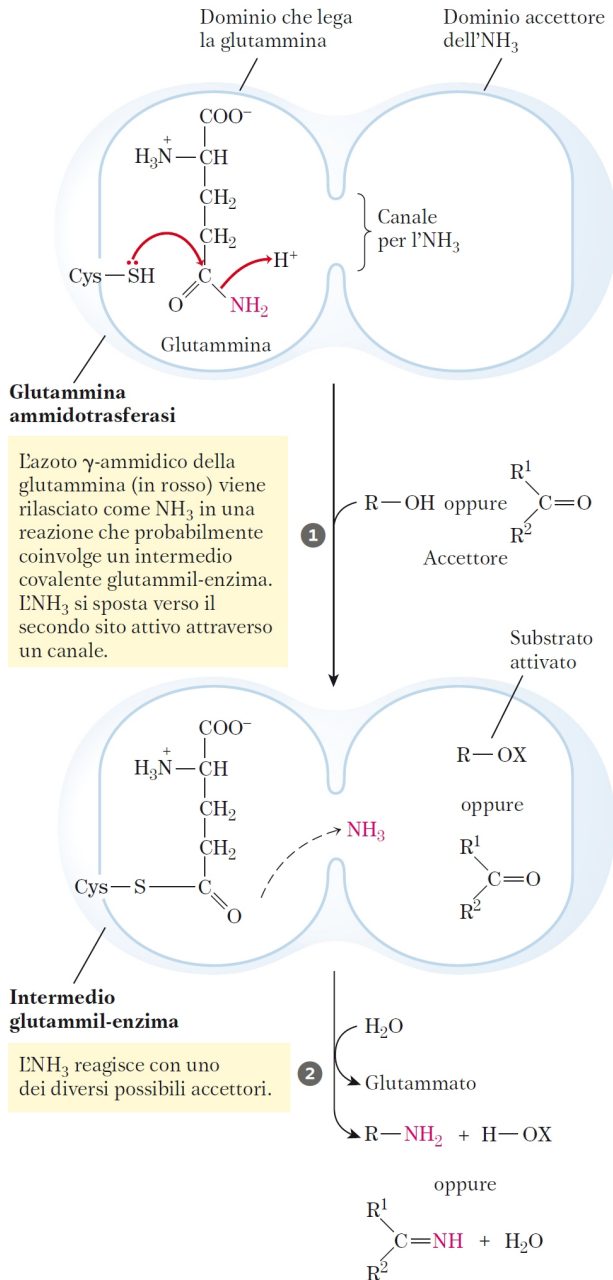
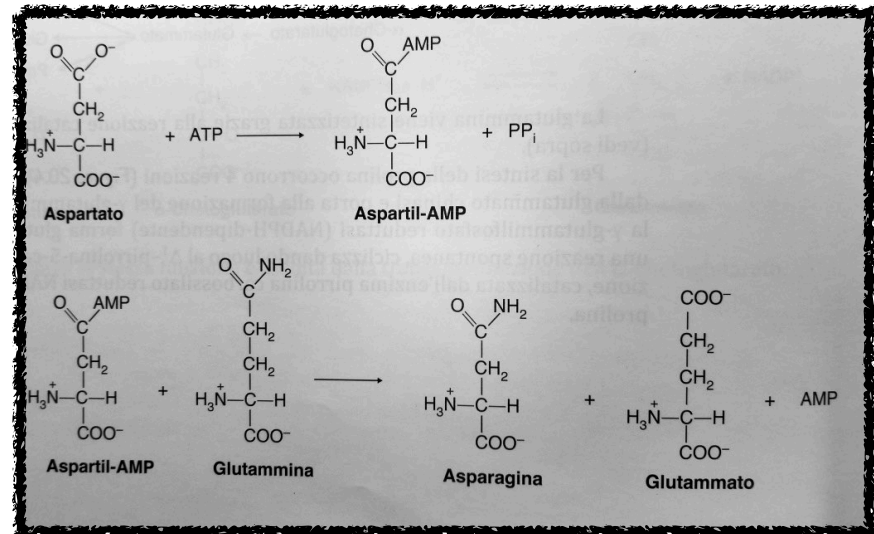
Enzima coinvolto nei trasferimenti del gruppo amminico derivato dall'azoto ammidico della glutamina.

Gli accettori sono diversi a seconda dello specifico enzima coinvolto.

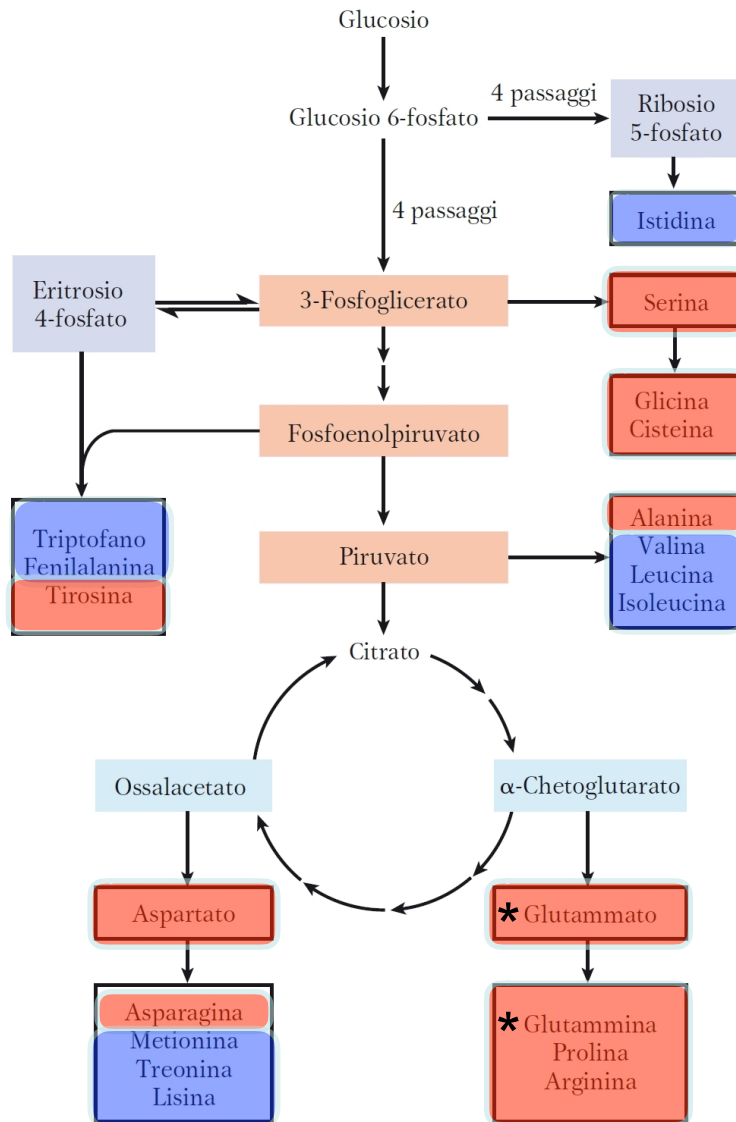
Un esempio è la sintesi della Asparagina:

Ossalacetato => Aspartato  
(transamminazione)

Aspartato => asparagina  
(glutamina/aspartato amidotrasferasi)



# Biosintesi degli amminoacidi



AA: derivano da intermedi di:

- 1) Via del pentosio fosfato
- 2) Glicolisi
- 3) Ciclo di Krebs

**Per i mammiferi:**

**AA essenziali:** non possono essere sintetizzati

**AA non essenziali:** possono essere sintetizzati (anche se spesso la sintesi autonoma non è in grado di sostenere le richieste fisiologiche°).

**Essenziali:**

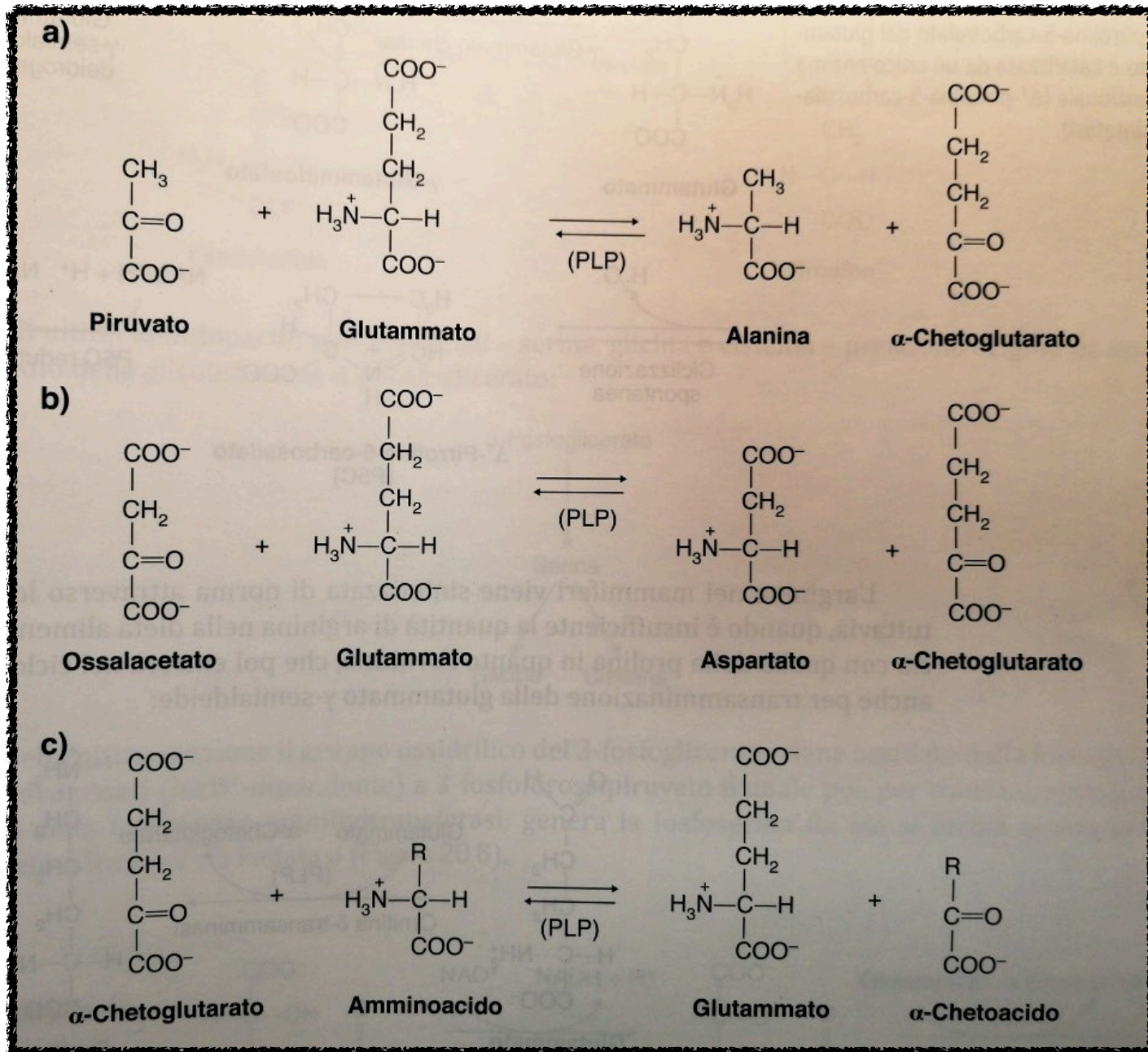
Metionina  
Treonina  
Lisina  
Valina  
Leucina  
Isoleucina  
Tryptofano  
Fenilalanina  
Istitina

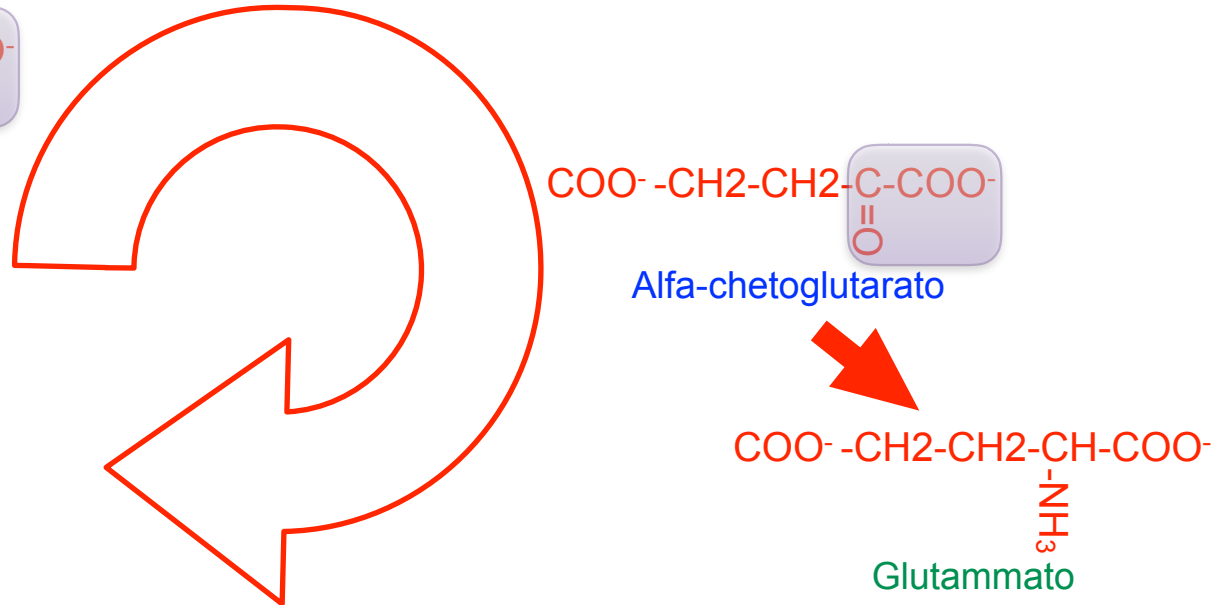
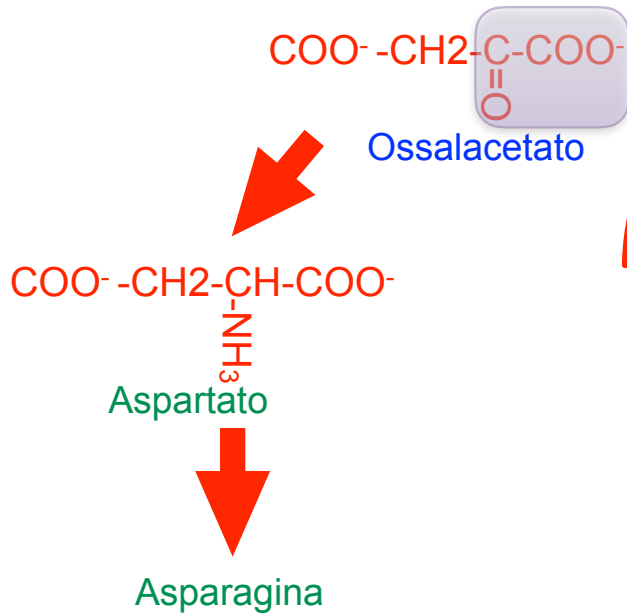
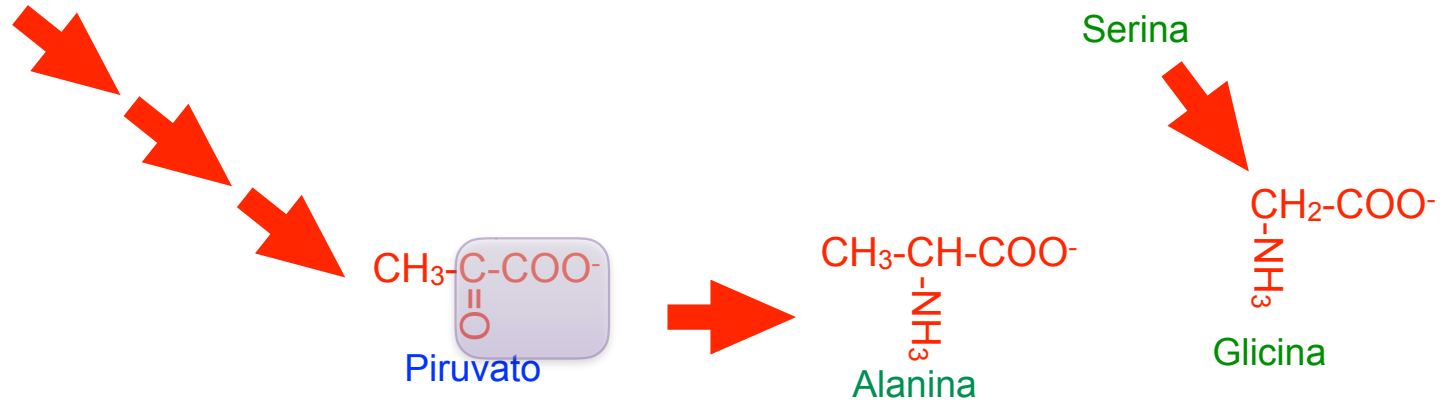
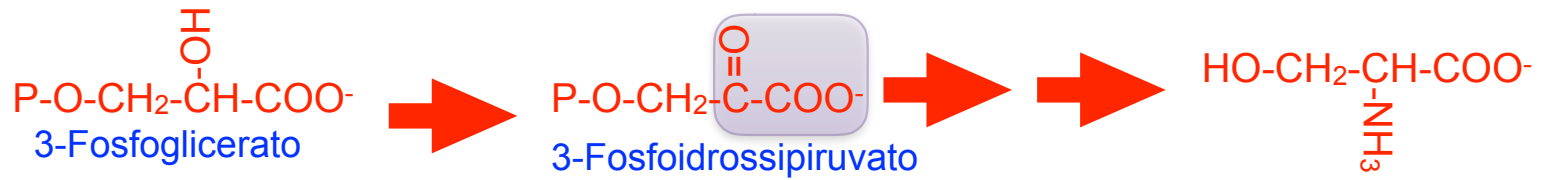
**Non essenziali:**

Serina  
Glicina°  
Cisteina°  
Alanina  
Tirosina°  
Aspartato  
Asparagina  
Glutammato  
Glutammina°  
Prolina°  
Arginina°

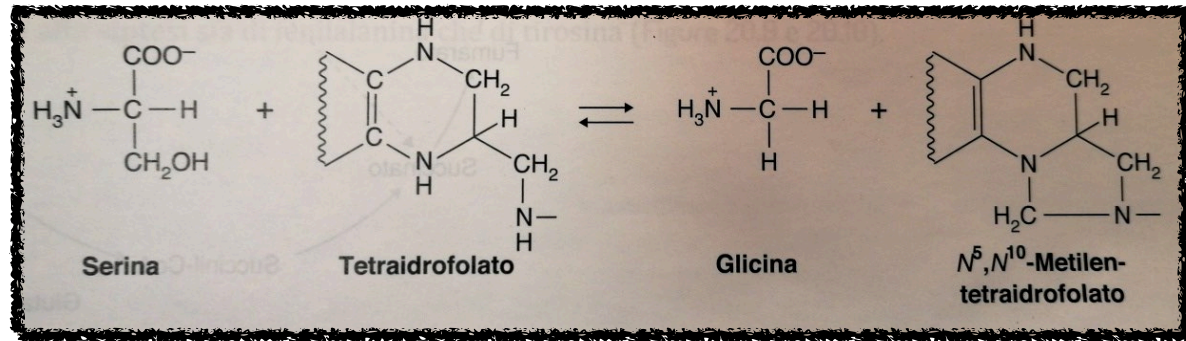
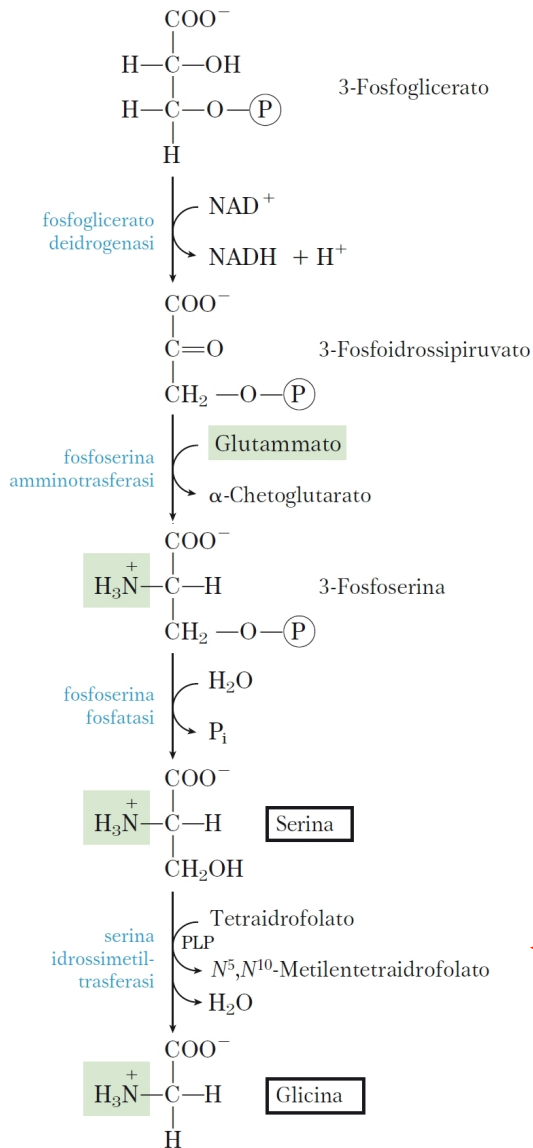
\*: entrata NH<sub>4</sub><sup>+</sup> nella biosintesi AA

# Biosintesi degli amminoacidi - **Transamminazione**





# Ruolo essenziale dei folati nelle reazioni che coinvolgono trasferimenti di unità monocarboniose



## Acido folico (vitamina M o B9)

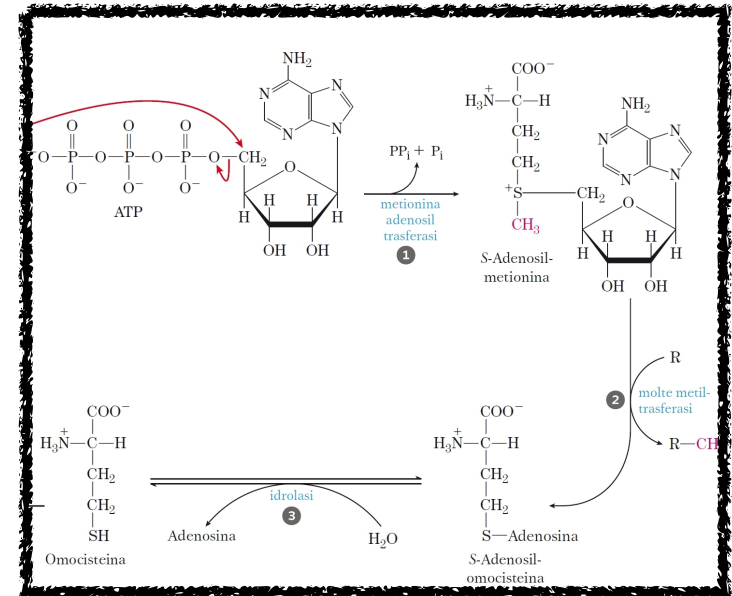
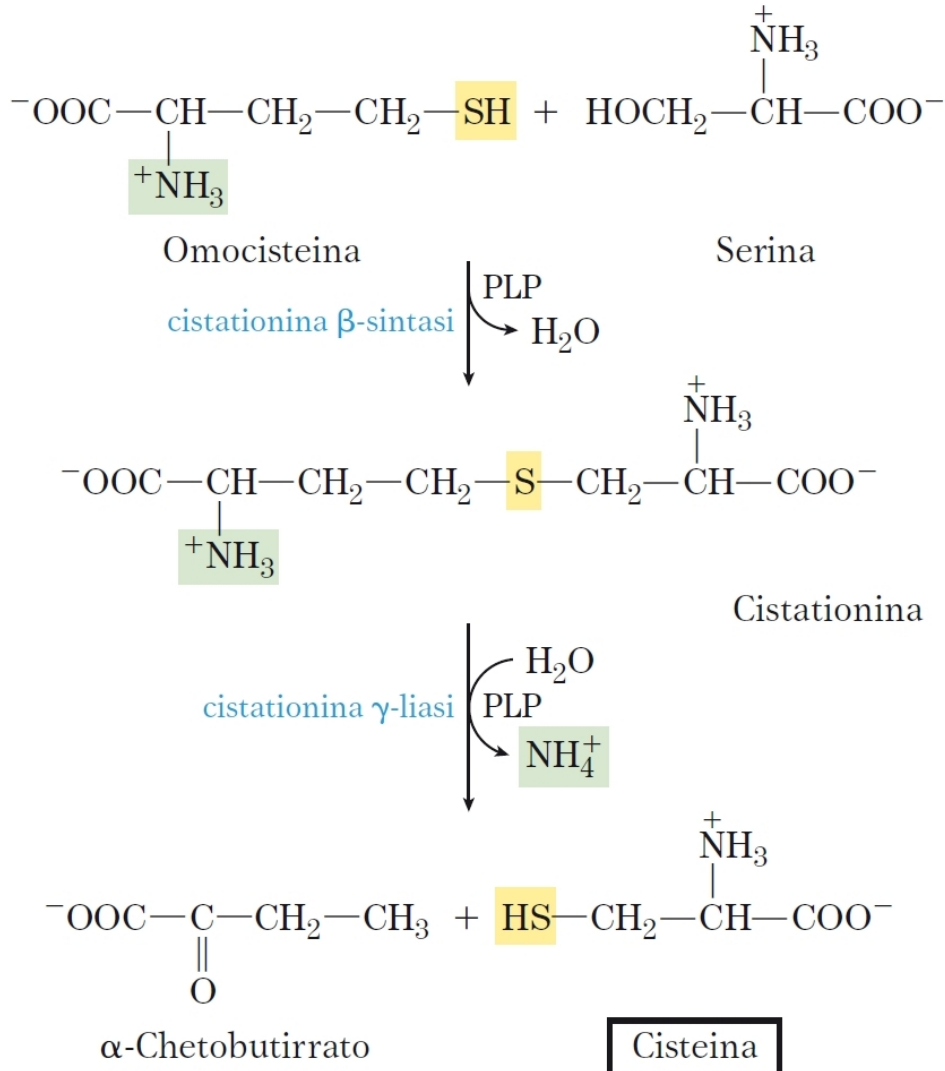


La dove è richiesta un'intensa attività biosintetica è richiesta un'integrazione con folati. Questa condizione si verifica ad esempio nel momento dello sviluppo embrionale ed è per questo che è richiesta un'integrazione nelle prime fasi della gravidanza. Ovviamente la biosintesi degli aa non è il solo caso dove l'intervento dei folati è essenziale.



# Esempio di interconnessione tra vie metaboliche

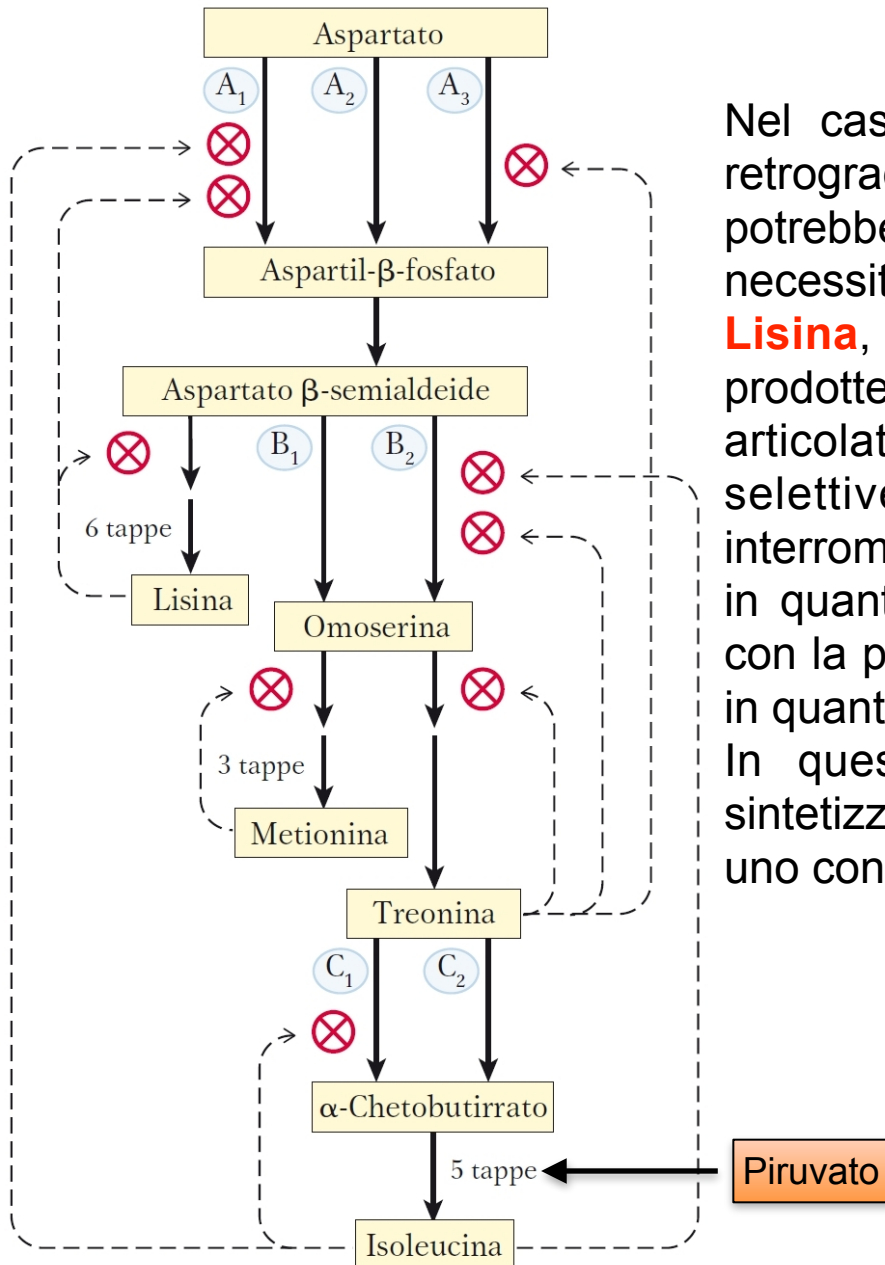
## S-adenosilmetionina - omocisteina



**Omocisteina:** prodotto di riciclo per riottenere la metionina e successivamente l'S-adenosilmetionina.

# Regolazione di vie metaboliche con “core” comune (dove gli intermedi possono anche essere prodotti finali)

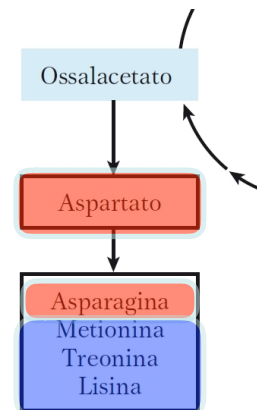
(esempio in E.coli)



Nel caso di una semplice regolazione a feedback retrograda sulla prima tappa delle via, la stessa potrebbe interrompersi senza aver soddisfatto tutte le necessità.

**Lisina, metionina, treonina e isoleucina** sono prodotte da una via “comune”. Come si può notare, un articolato sistema di isozimi con delle inibizioni selettive di tipo feedback retrogrado porta ad interrompere la produzione di ciò che è stato prodotto in quantità sufficiente ma, al contempo a proseguire con la produzione delle molecole non ancora prodotte in quantità opportune.

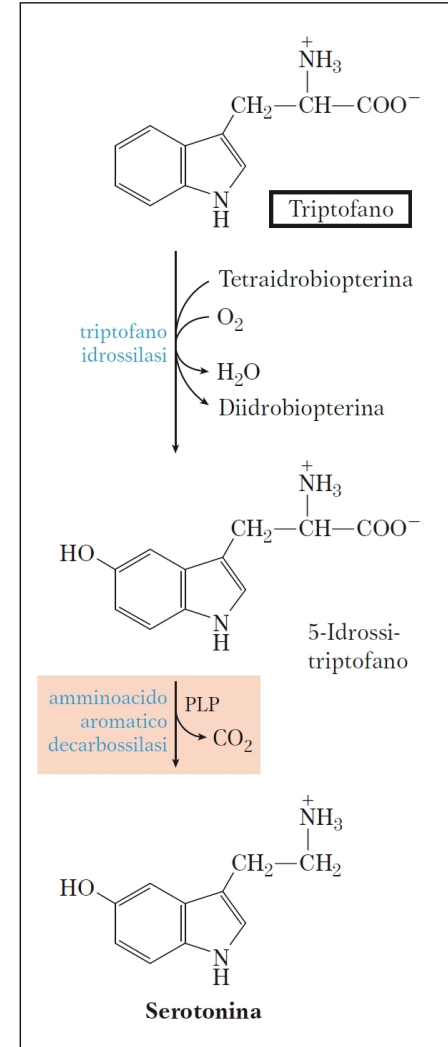
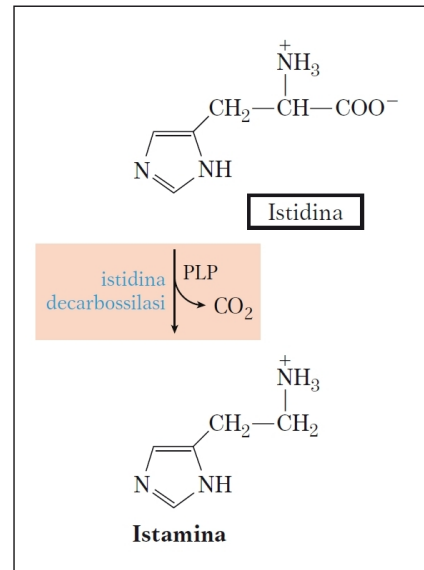
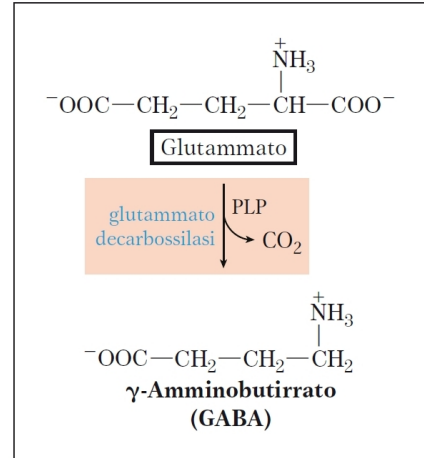
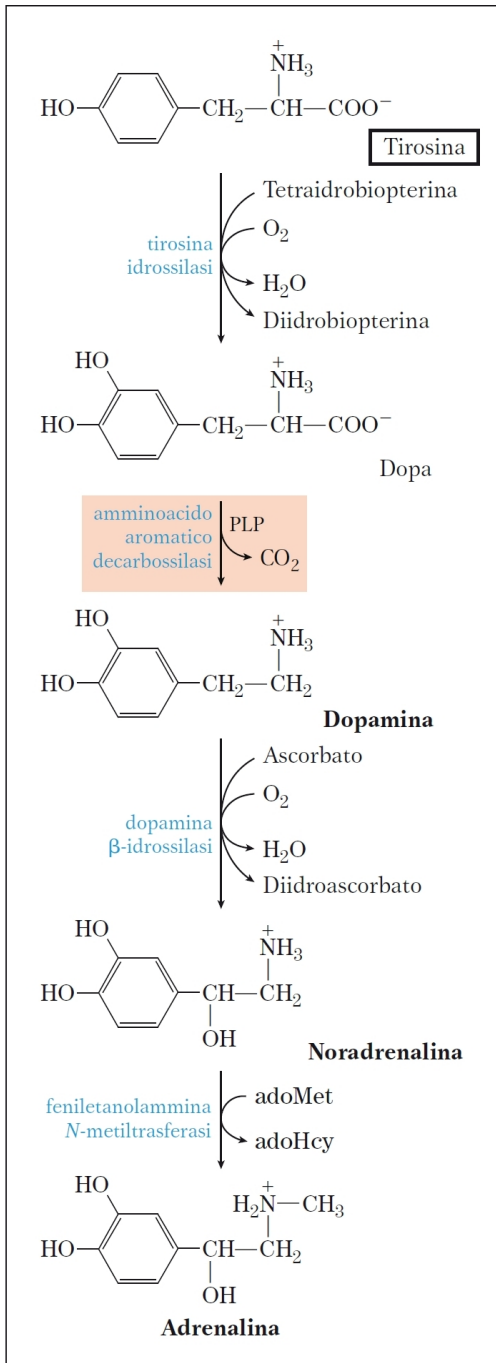
In questo modo tutti i prodotti possono essere sintetizzati senza che si influenzino negativamente uno con l'altro.





# AA: oltre la sintesi proteica Neurotrasmettitori

**TIROSINA  
DERIVA DALLA  
PHE** attraverso  
una  
idrossilazione:  
mancanza/non  
funzionamento  
di questo  
enzima è  
responsabile  
della  
**fenilchetonuria**



# Dopamina (neurotrasmettitore)

Sistema nervoso centrale:

- Il controllo del movimento
- Il meccanismo di secrezione dell'ormone prolattina
- Il controllo delle capacità di memoria
- I meccanismi di ricompensa e piacere
- Il controllo delle capacità di attenzione
- Il controllo di alcuni aspetti del comportamento e di alcune funzioni cognitive
- Il meccanismo del sonno
- Il controllo dell'umore
- I meccanismi alla base dell'apprendimento

Sistema nervoso periferico:

- Come vasodilatatore
- Come stimolante dell'**escrezione del sodio**, attraverso le urine
- Come fattore favorente la motilità intestinale
- Come fattore che riduce l'attività linfocitaria
- **Come fattore che riduce la secrezione di insulina, da parte delle isole di Langerhans** (cellule beta pancreatiche)
- 

## Adrenalina e Noradrenalina (risposta scappa o combatti):

- aumentando la broncodilatazione
- aumentando il numero di atti respiratori (tachipnea)
- **aumentando la glicogenolisi**
- **aumentando la gluconeogenesi**
- **aumentando la lipolisi**
- **inibendo la glicogeno sintesi**
- **diminuendo l'insulina**
- **aumentando la secrezione di glucagone**
- **aumentando la glicolisi**

# GABA (Neurotrasmettitore con attività inibitoria)

## Istamina:

Responsabile di:

- eritema, gonfiore (gonfiore), arrossamento
- aumento di produzione di muco nelle vie aeree ( naso e bronchi )
- comparsa dei sintomi dell'asma
- contrazione della muscolatura dell' intestino (diarrea e crampi intestinali - **intossicazione alimentare**).

## Curiosità: Intossicazione alimentare da istamina

Famiglie di pesci maggiormente pronte a questo problema: Scombridae (tonno, sgombro), Clupeidae (sardina, aringa, spratto, alaccia, cheppia) Engraulidae (acciuga) e Coryphaenidae (lampuga). L'istamina non è presente nel pesce vivo, se non in limitatissime concentrazioni, ma è prodotta dopo la sua morte, quando i meccanismi di difesa non inibiscono più la crescita batterica. La sua produzione è dovuta all'attività della **istidina decarbossilasi batteriche**. Una conservazione non adeguata porta alla proliferazione dei batteri che trasformano l'istidina in istamina

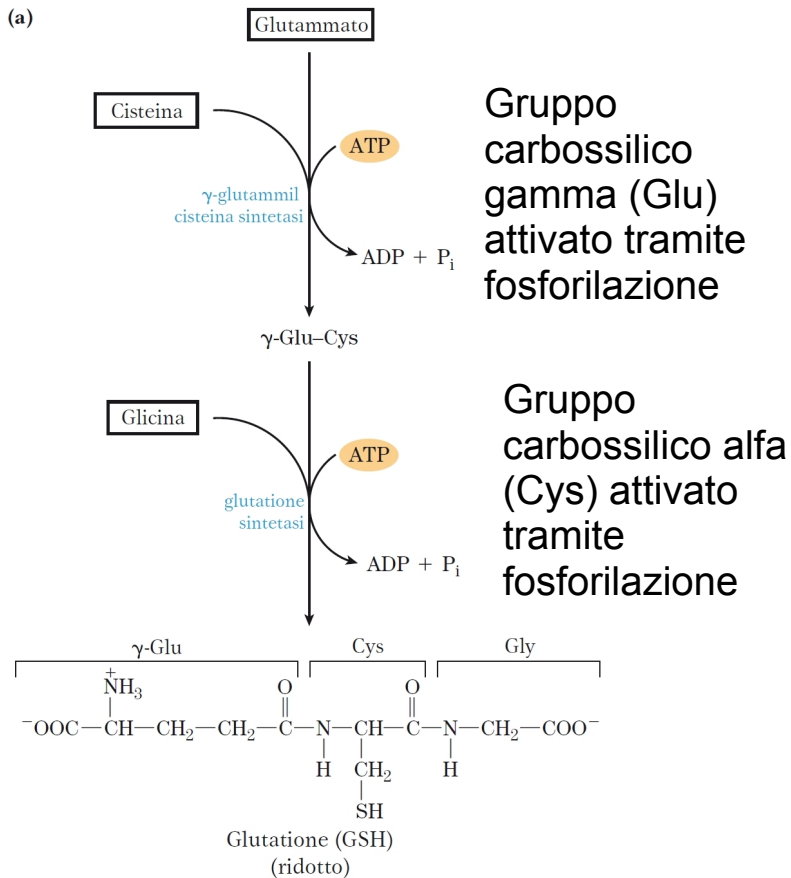
## Serotonina (Neurotrasmettitore)

Effetti multipli tra cui intervento nel ciclo sonno/veglia (è il precursore della melatonina) e controllo dell'appetito e del comportamento alimentare

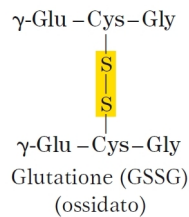
# AA: oltre la sintesi proteica

## Glutatione e Creatina

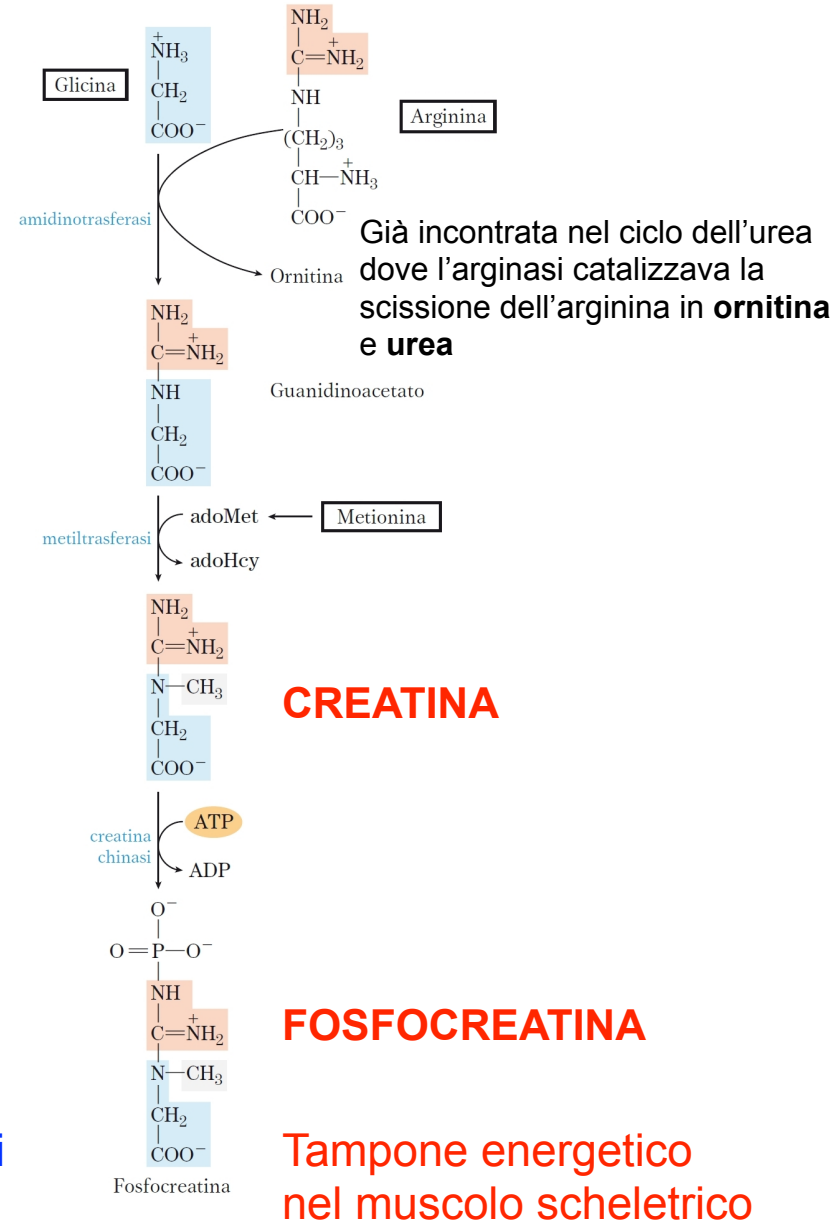
(a)



(b)

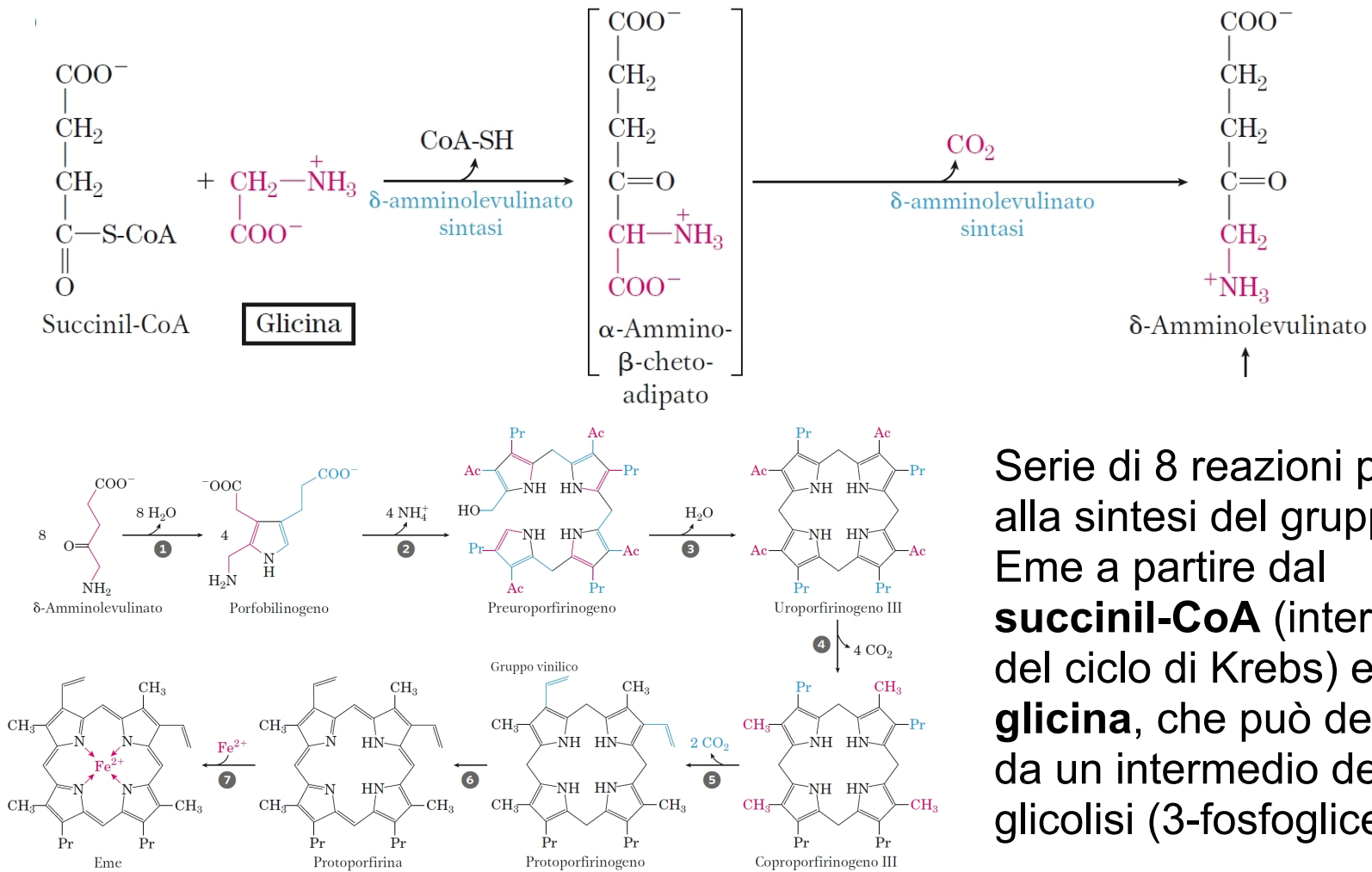


**Tampone redox**  
**Serve a controllare lo stato di ossidazione di alcune molecole**



# AA: oltre la sintesi proteica

## Porfirine e Gruppo eme



**NB: evidente come ci sia una forte connessione tra metabolismo energetico (catabolismo) e anabolismo**