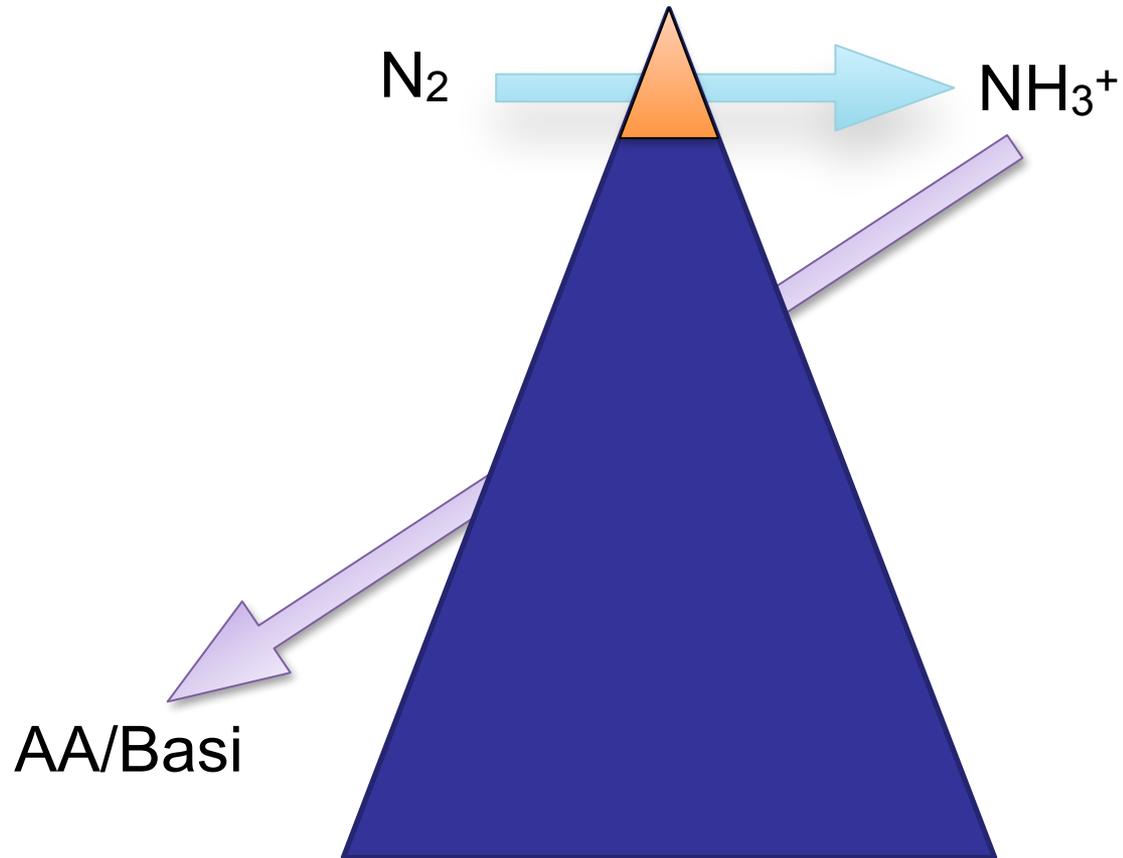


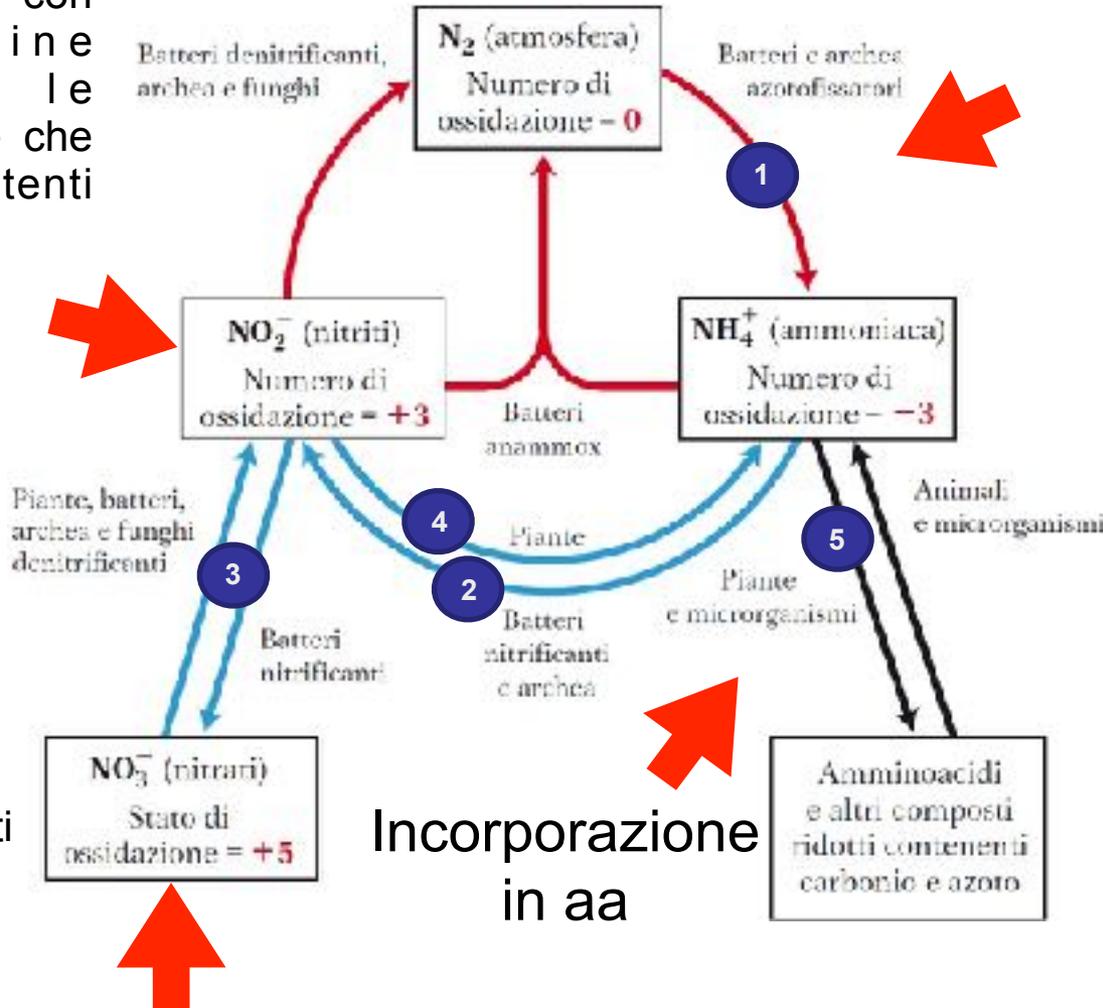
Biosintesi degli amminoacidi,

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)



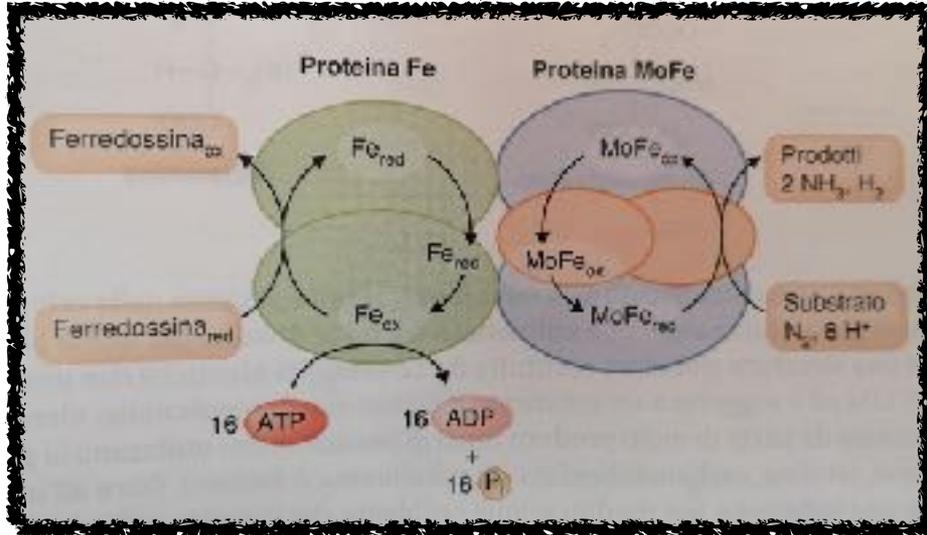
Fissazione (solo a l c u n i microorganismi specializzati sono in grado di fissare l'azoto:

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)

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)

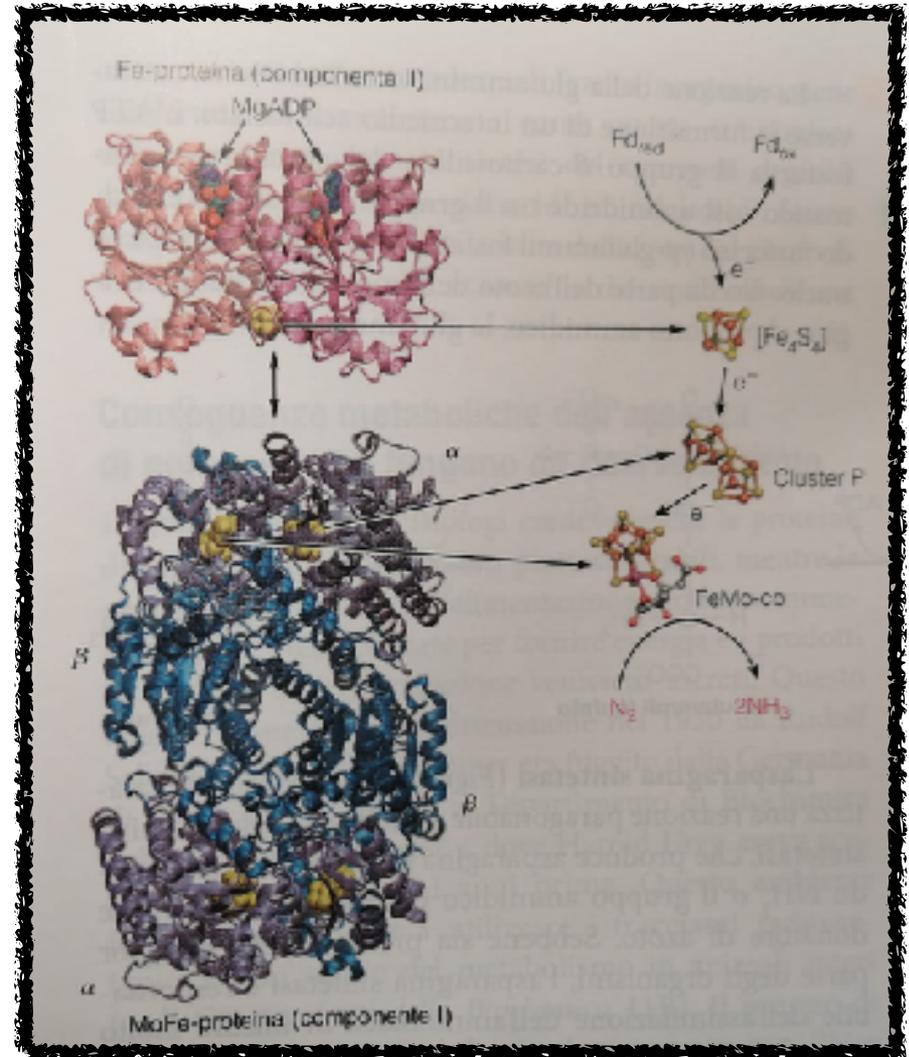
NITROGENASI



Reduttasi

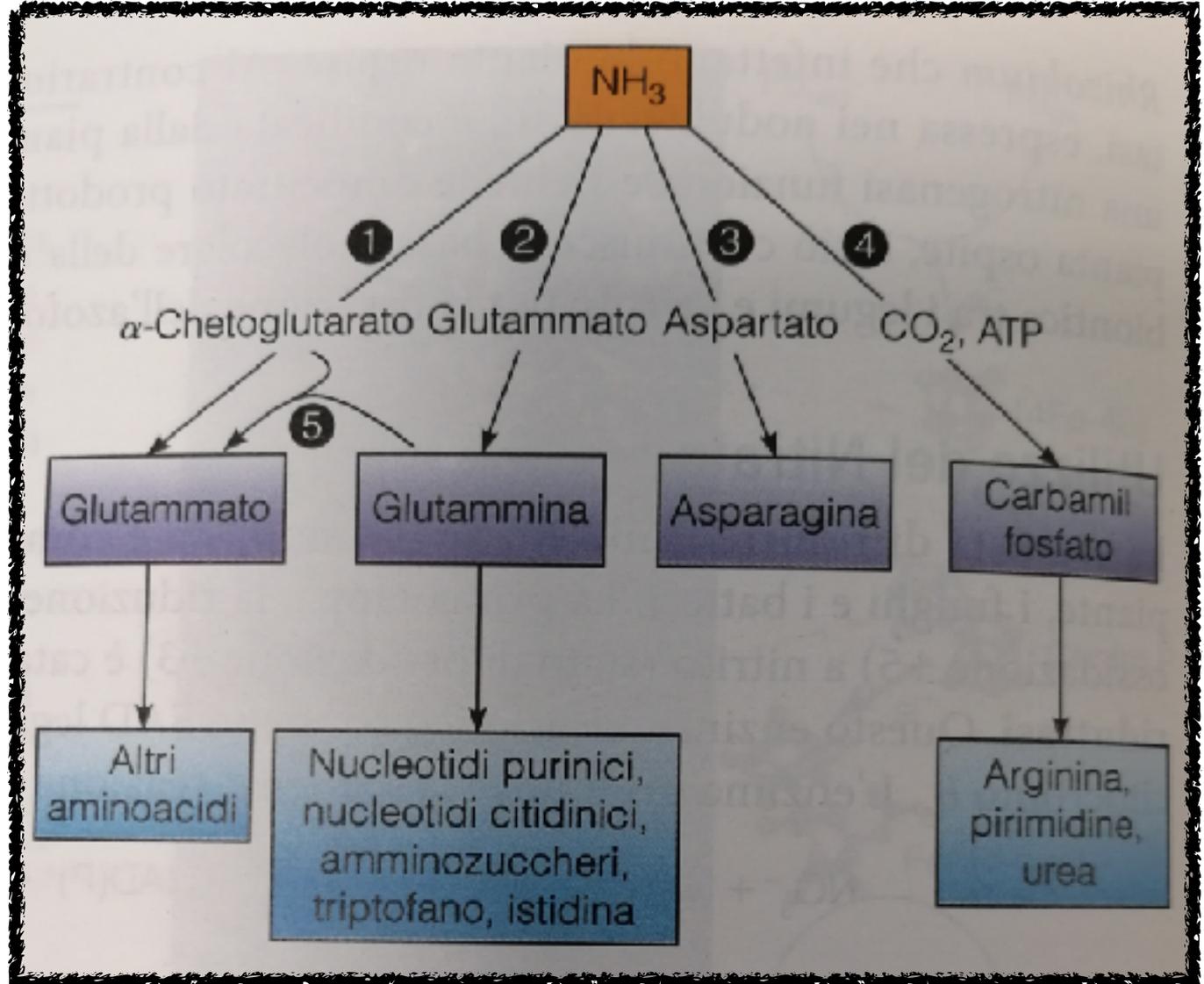
Nitrogenasi

Batteri del suolo, cianobatteri fotosintetici, archibatteri, batteri simbiotici delle radici



Incorporazione NH_4^+ negli aa

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



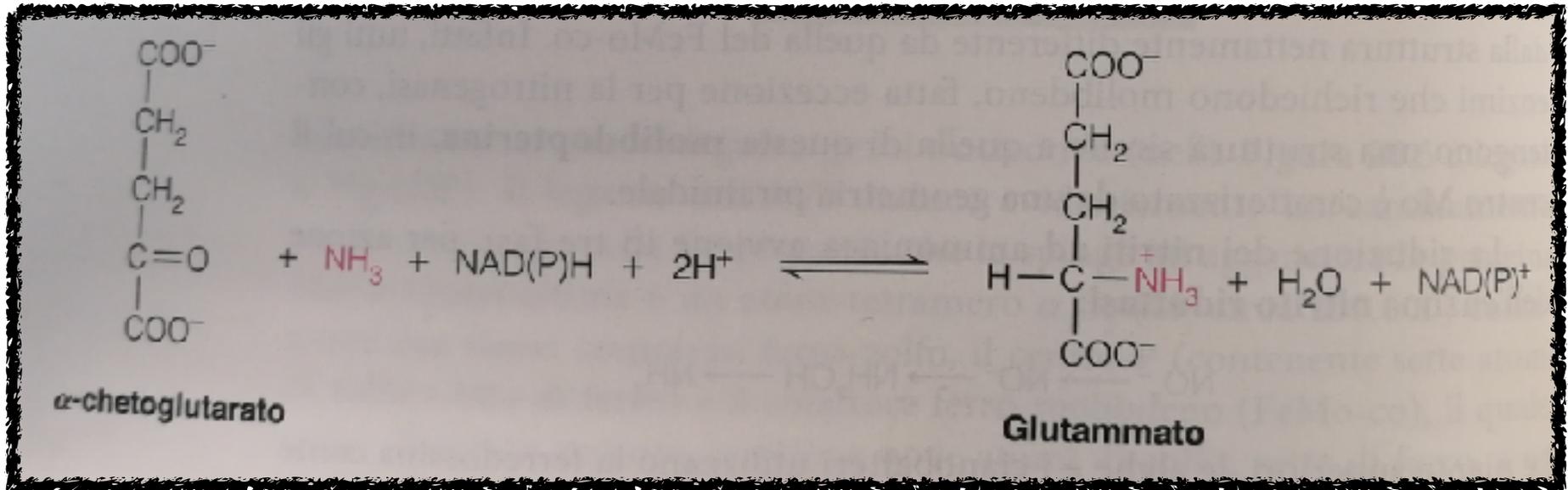
Incorporazione NH_4^+ negli aa

1) Glutammato deidrogenasi

(Maggior parte batteri e piante)

Negli animali funziona al contrario nel ciclo dell'UREA

Importante nei muscoli



Incorporazione NH_4^+ negli aa

2) Glutammina sintetasi



Negli animali, questo enzima è molto importante per l'eliminazione dell'eccesso di NH_4^+ che altrimenti sarebbe tossica per l'organismo e che in questo modo può invece essere trasportata sotto forma di glutammina. NH_4^+ si forma per processi di degradazione di biomolecole come ad esempio la degradazione dei nucleotidi

Tutti gli organismi

Incorporazione NH_4^+ negli aa

3) Asparagina sintetasi

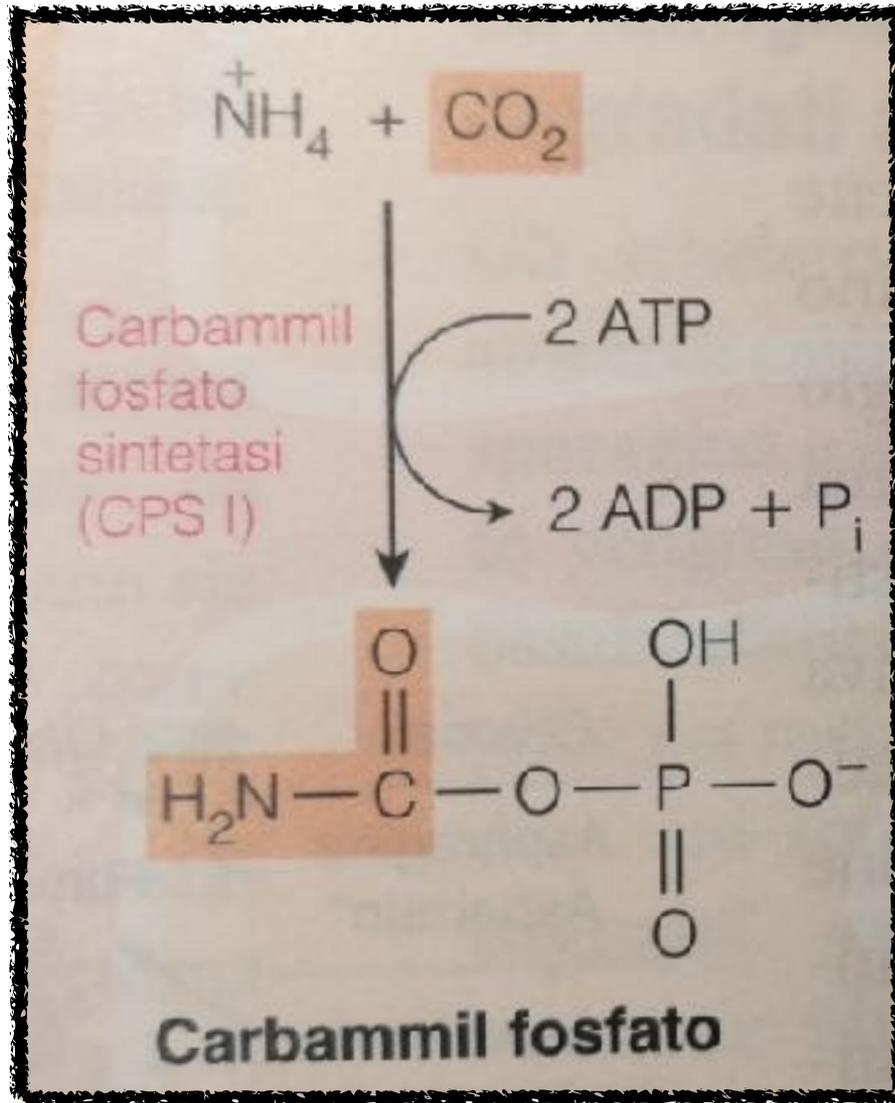


Negli animali, questo enzima è molto importante per l'eliminazione dell'eccesso di NH_4^+ che altrimenti sarebbe tossica per l'organismo.

Tutti gli organismi

Incorporazione NH_4^+ negli aa

4) Carbamilfosfato sintetasi



Vedasi ciclo dell'UREA
Biosintesi Arginina

Incorporazione NH_4^+ negli aa

4) Glutammato sintasi

Batteri e piante

(non presente negli animali)

Alfa-chetoglutarato + Glutamina + NADPH + H^+

=>

2 Glutammato + NADP^+

Negli animali, il glutammato è mantenuto a livelli elevati principalmente attraverso reazioni di transamminazione che coinvolgono l'alfa-chetoglutarato.

Glutammato (negli animali)

Glutammato
da piante

Da transaminazione
(alfa-chetoglutarato)

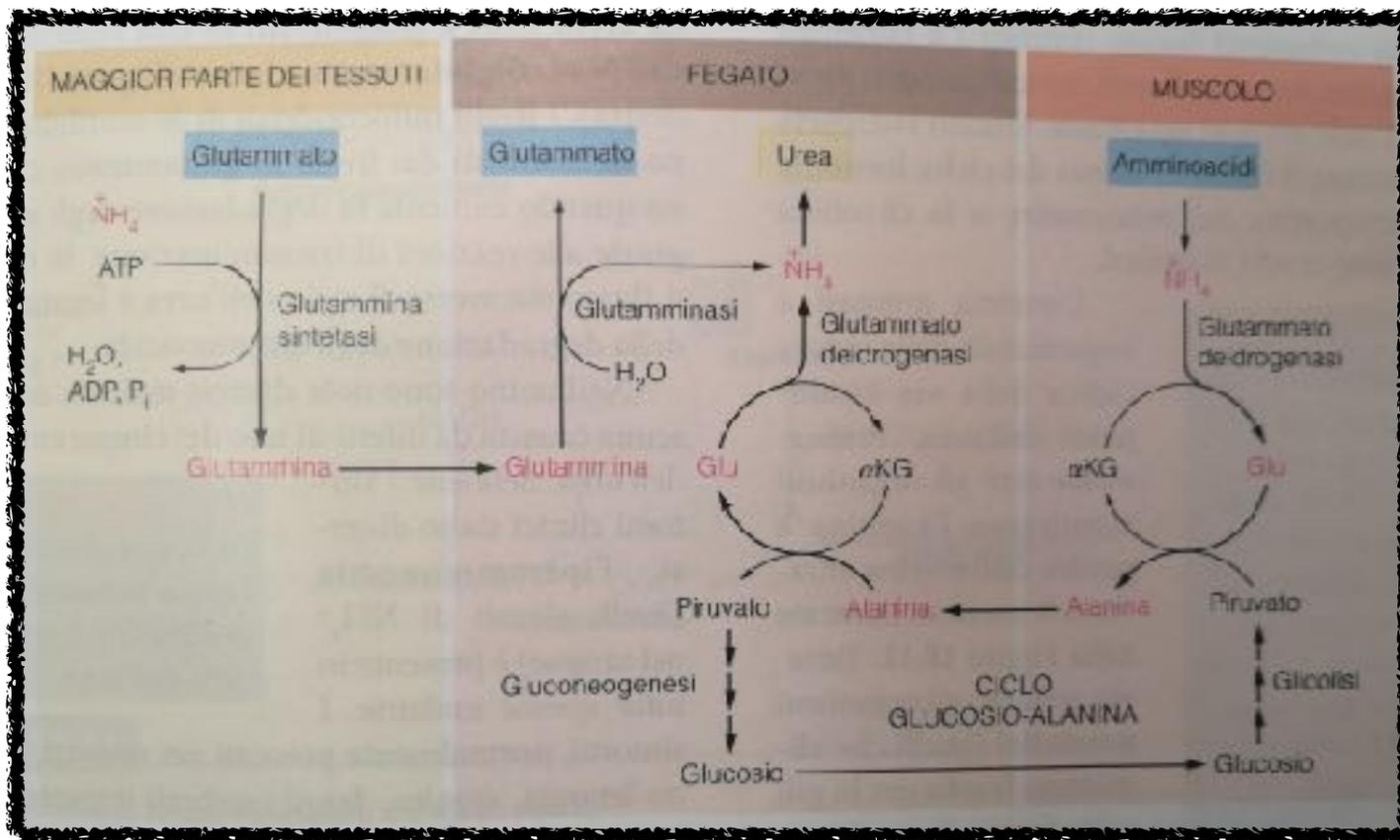
Glutammato
deidrogenasi
(ciclo dell'urea)



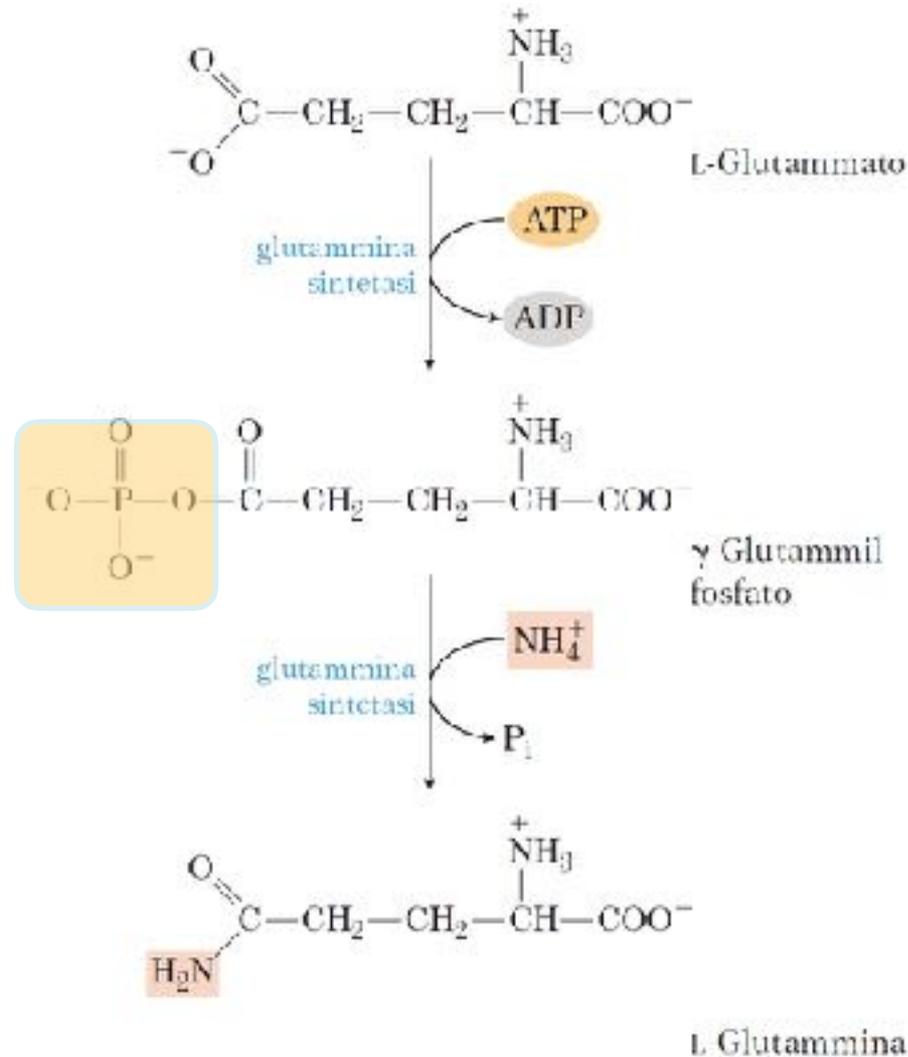
Importante a livello del tessuto
muscolare

Glutammato

Gestione dell'ammoniaca nell'uomo



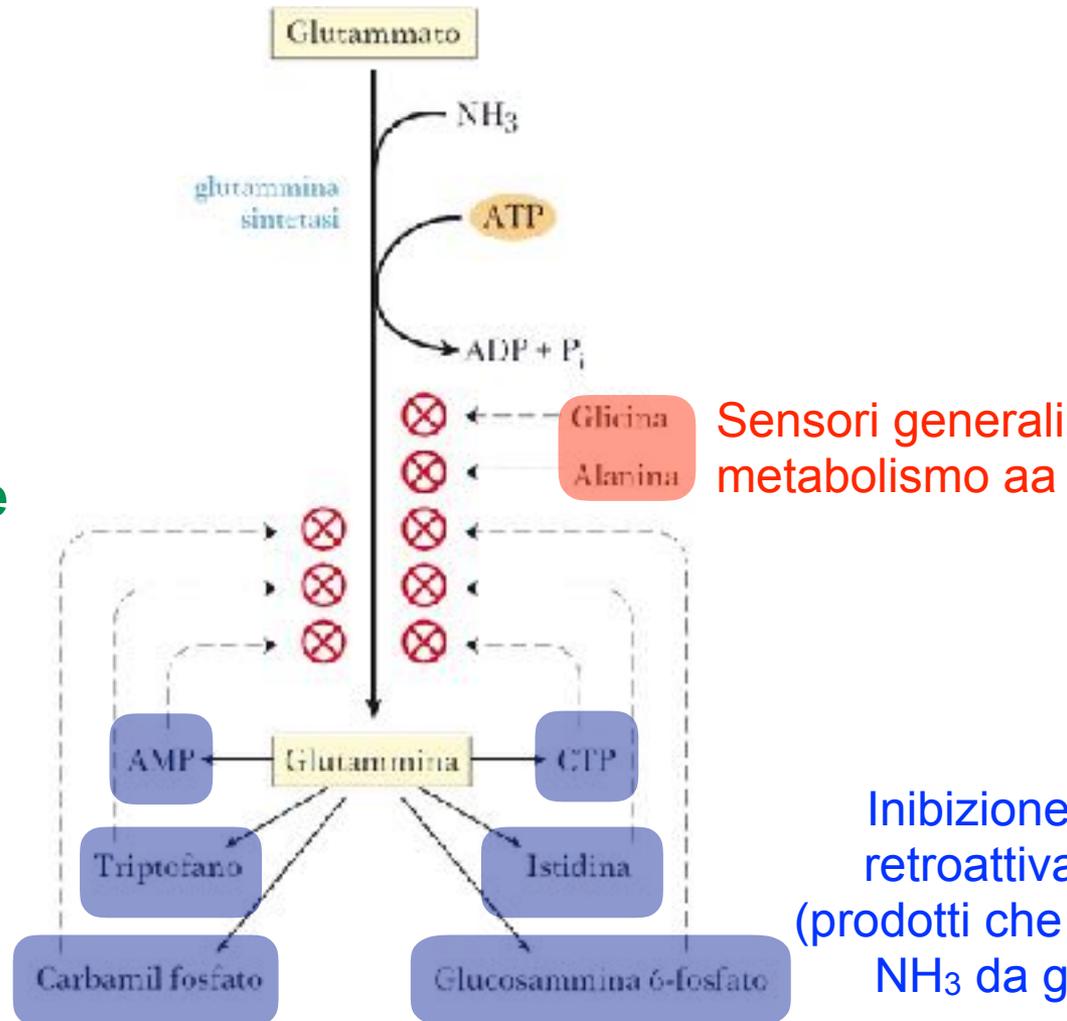
Glutammina sintetasi



AA chiave per il trasferimento del gruppo amminico

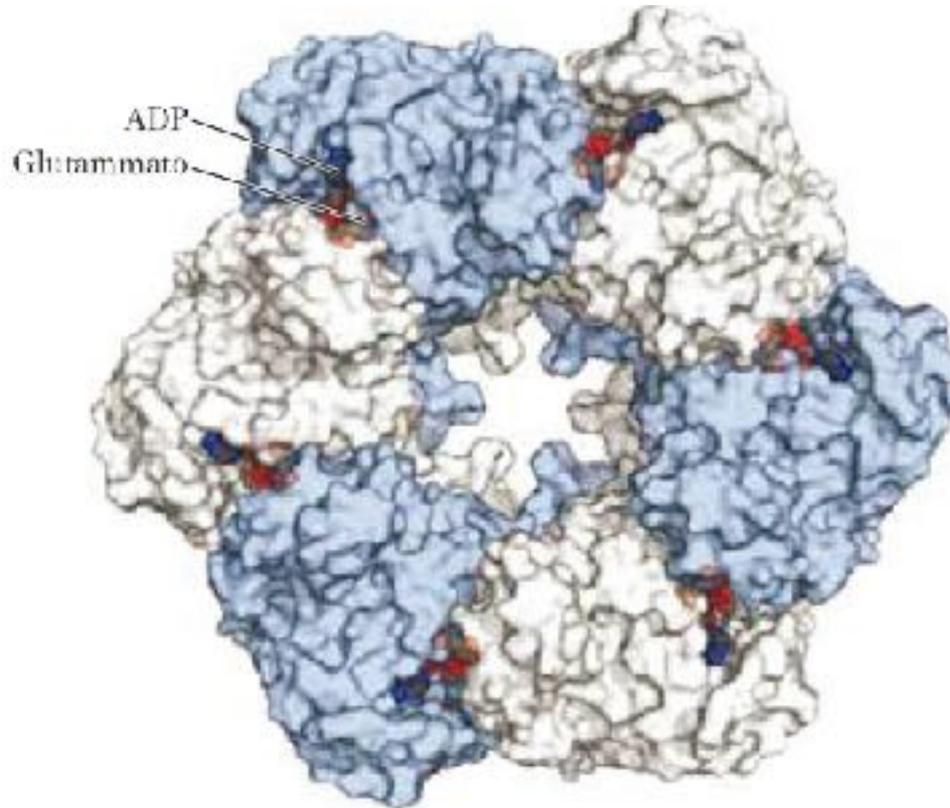
Regolazione della Glutammina sintetasi (batterica) (inibizione allostERICA cumulativa negativa retroattiva)

Effetto che non è semplicemente addittivo

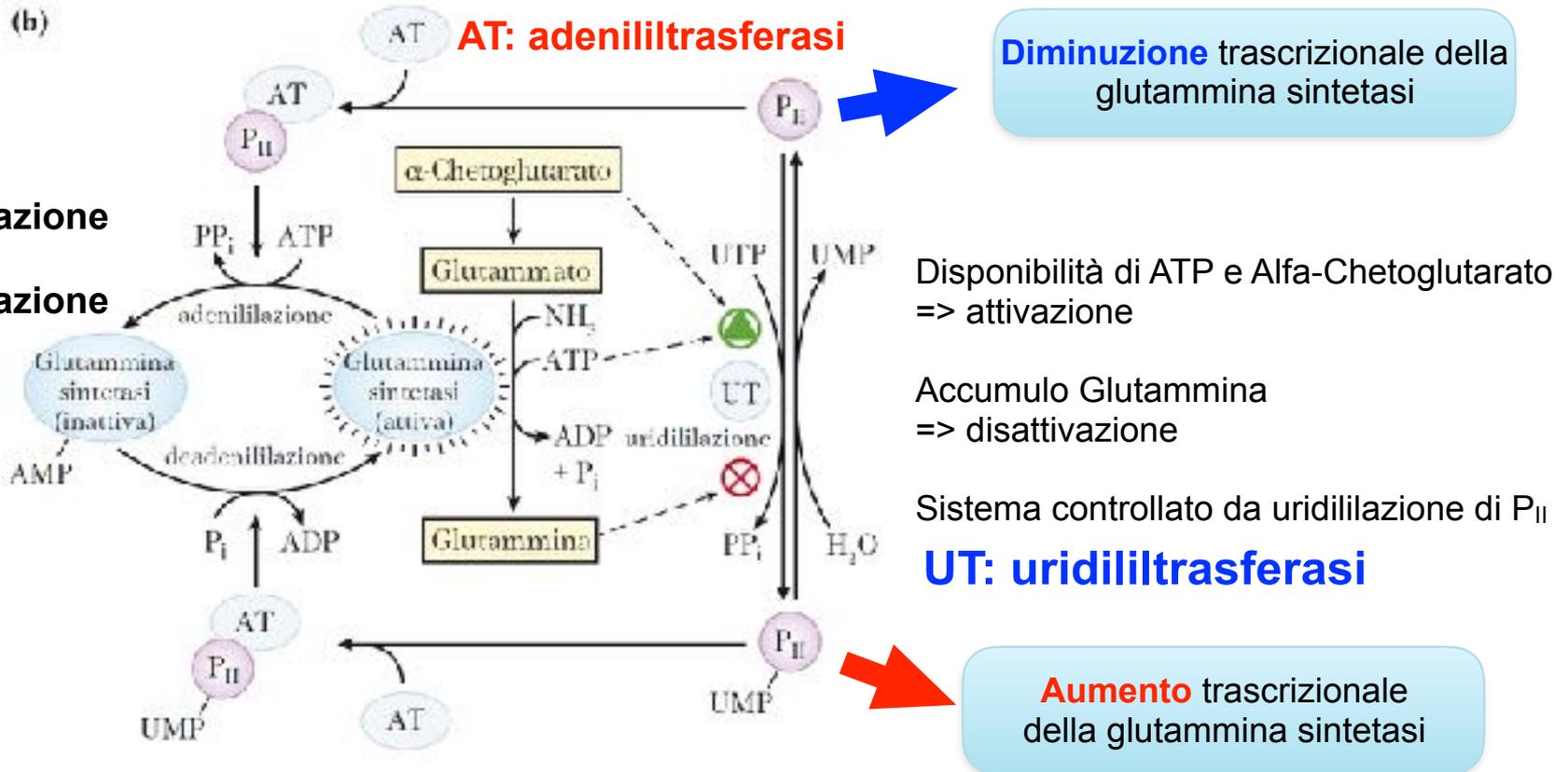
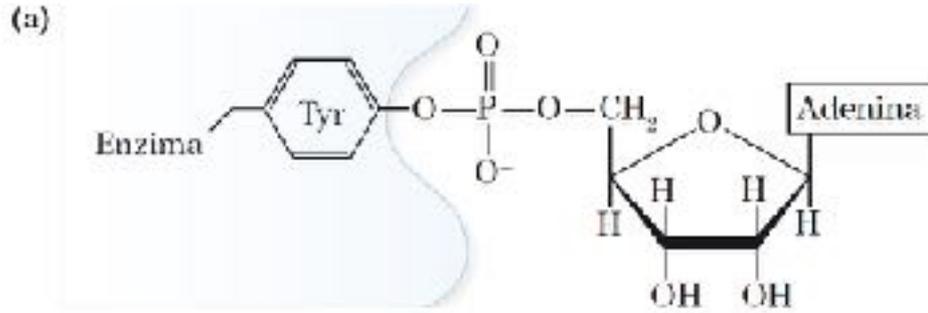


Inibizione a feedback retroattiva cumulativa (prodotti che hanno ricevuto NH₃ da glutammina)

Glutammina sintetasi (batteri - 12 subunità identiche)



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



Paradigma di controllo integrato: regolazione allosterica, PTMs e trascrizionale

Glutamina amidotrasferasi

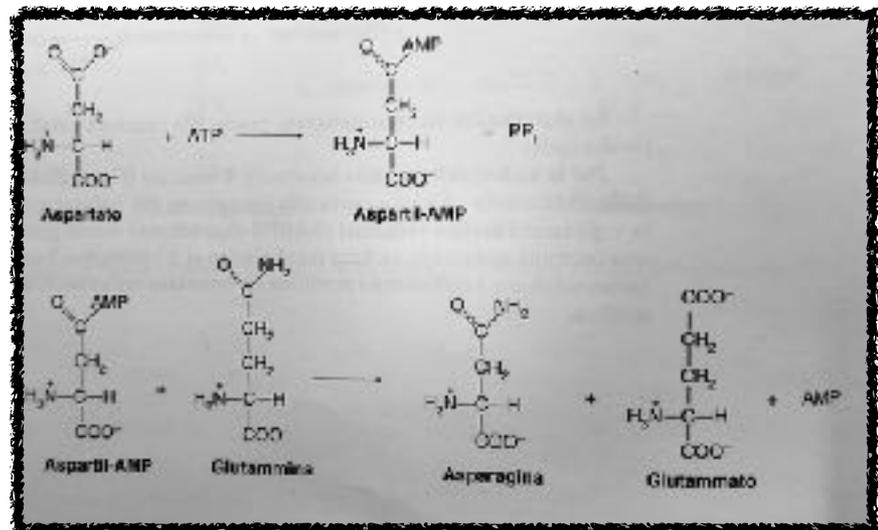
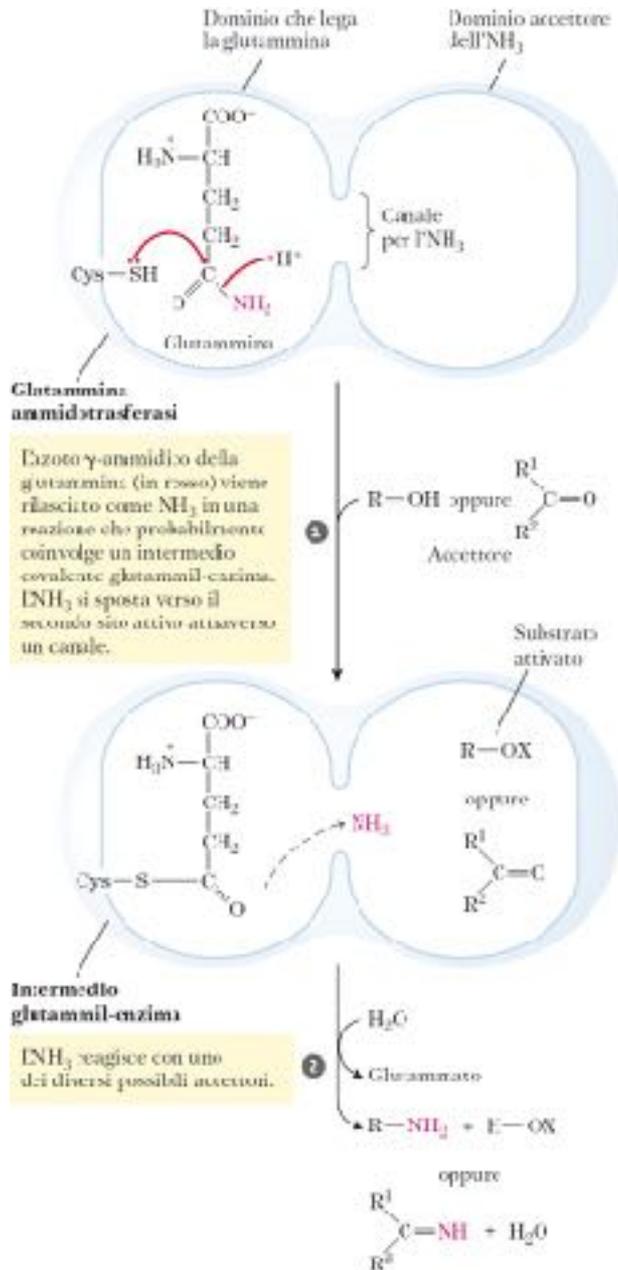
Enzima coinvolto nei trasferimenti del gruppo amminico derivato dall'azoto ammidico della glutamina.

Gli accettori sono diversi a seconda dello specifico enzima coinvolto.

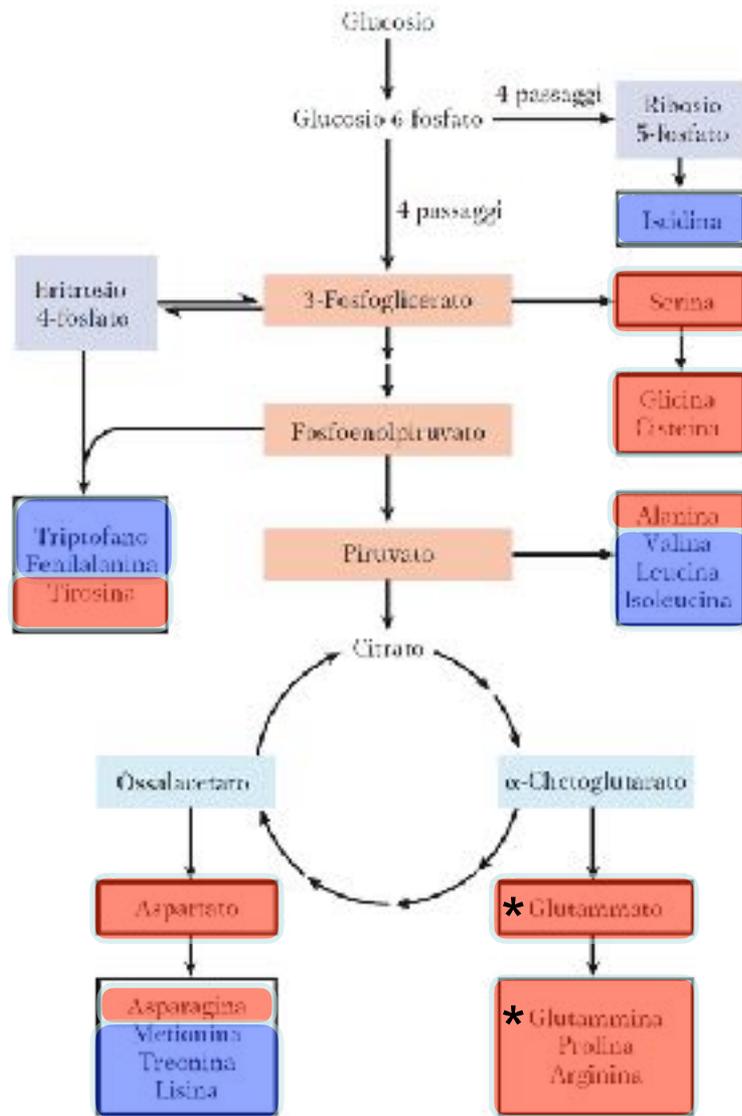
Un esempio è la sintesi della Asparagina:

Ossalacetato => Aspartato
(transamminazione)

Aspartato => asparagina
(glutamina/aspartato amidotrasferasi)



Biosintesi degli amminoacidi



AA: derivano da intermedi di di:

- 1) Via del pentoso 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°).

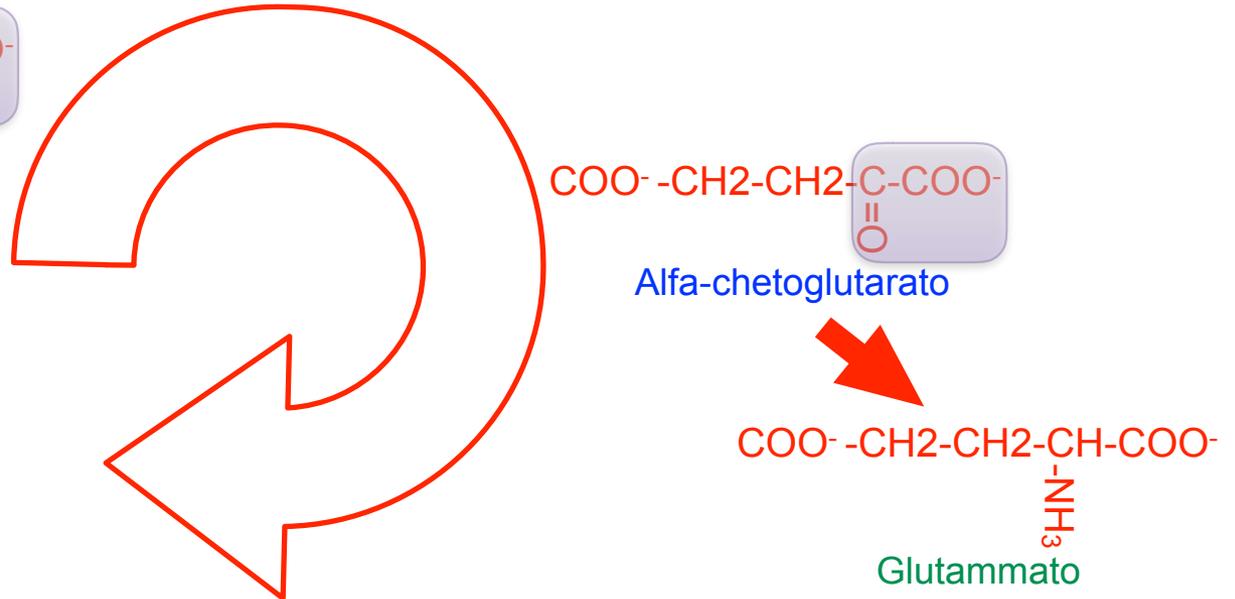
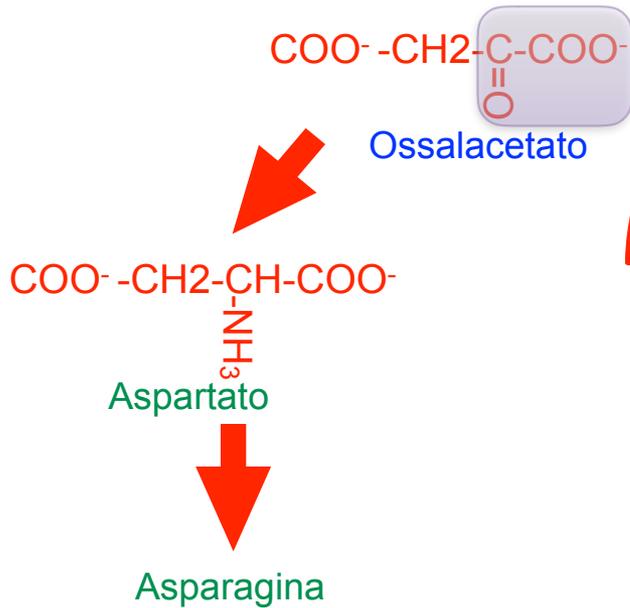
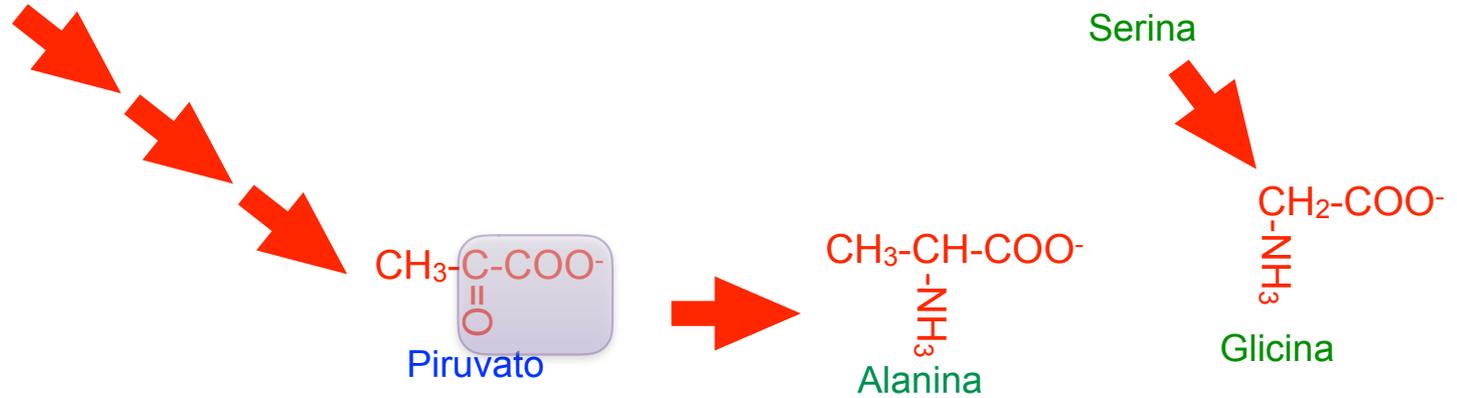
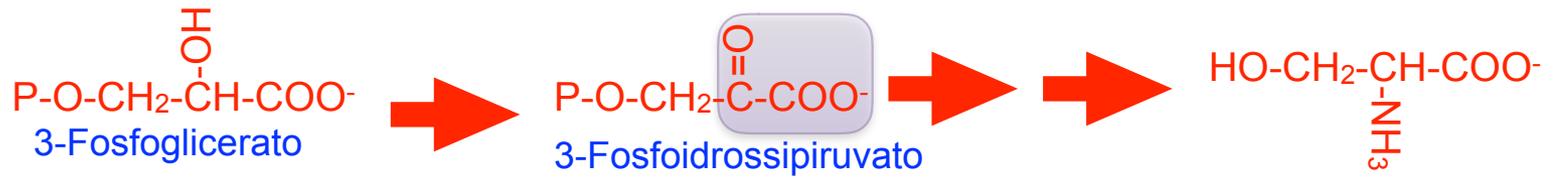
Essenziali:

Metionina
Treonina
Lisina
Valina
Leucina
Isoleucina
Tryptofano
Fenilalanina
Istidina

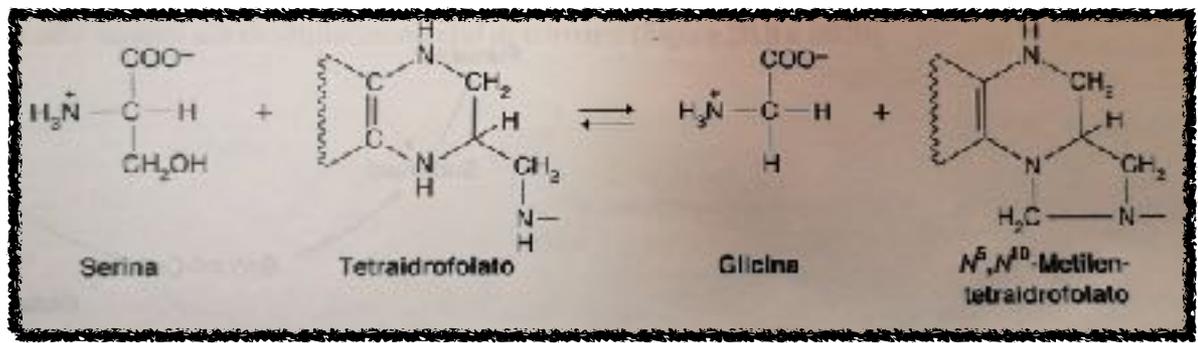
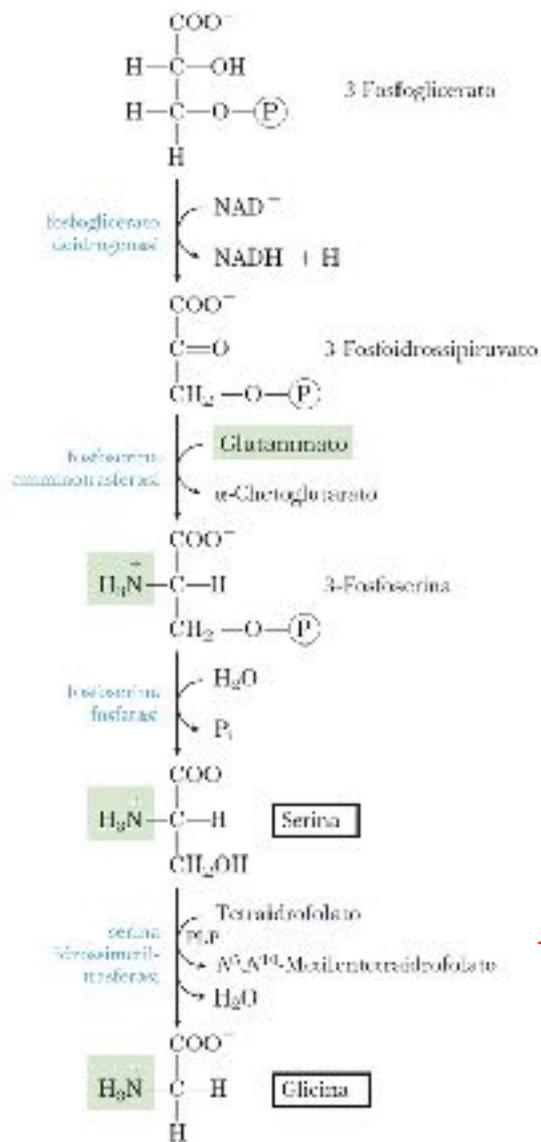
Non essenziali:

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

*: entrata NH₄⁺ nella biosintesi AA



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



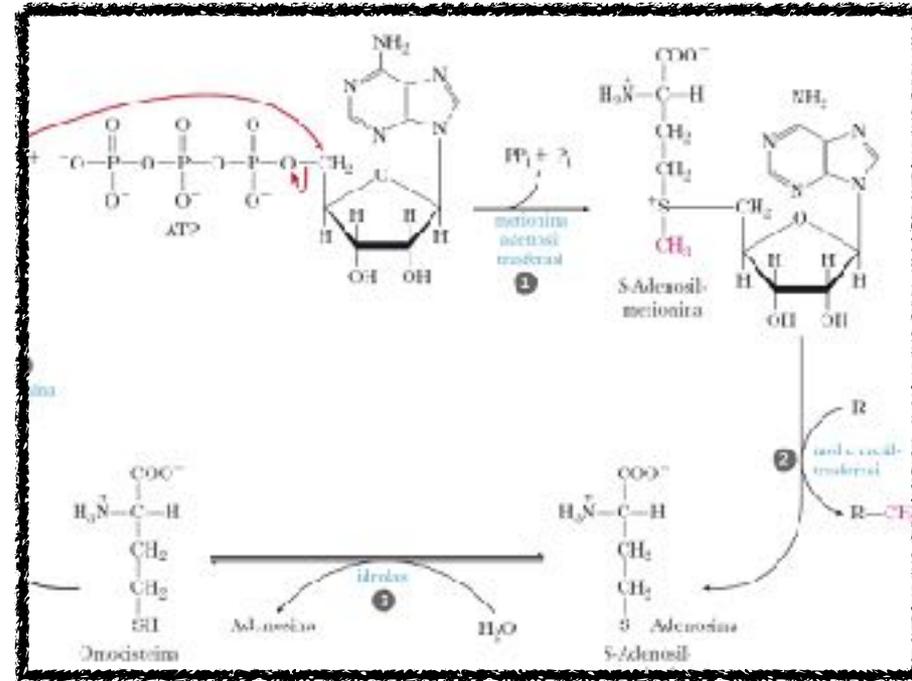
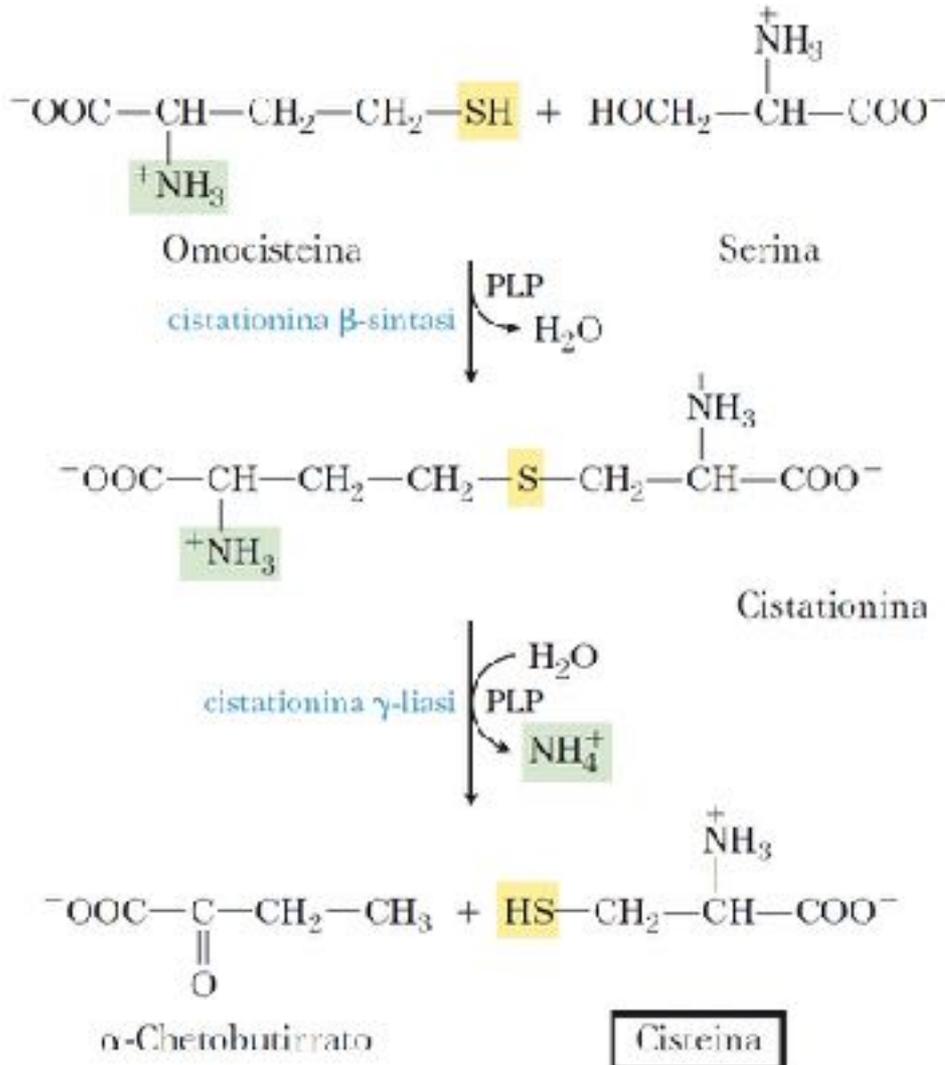
Acido folico (vitamina M o B9)



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

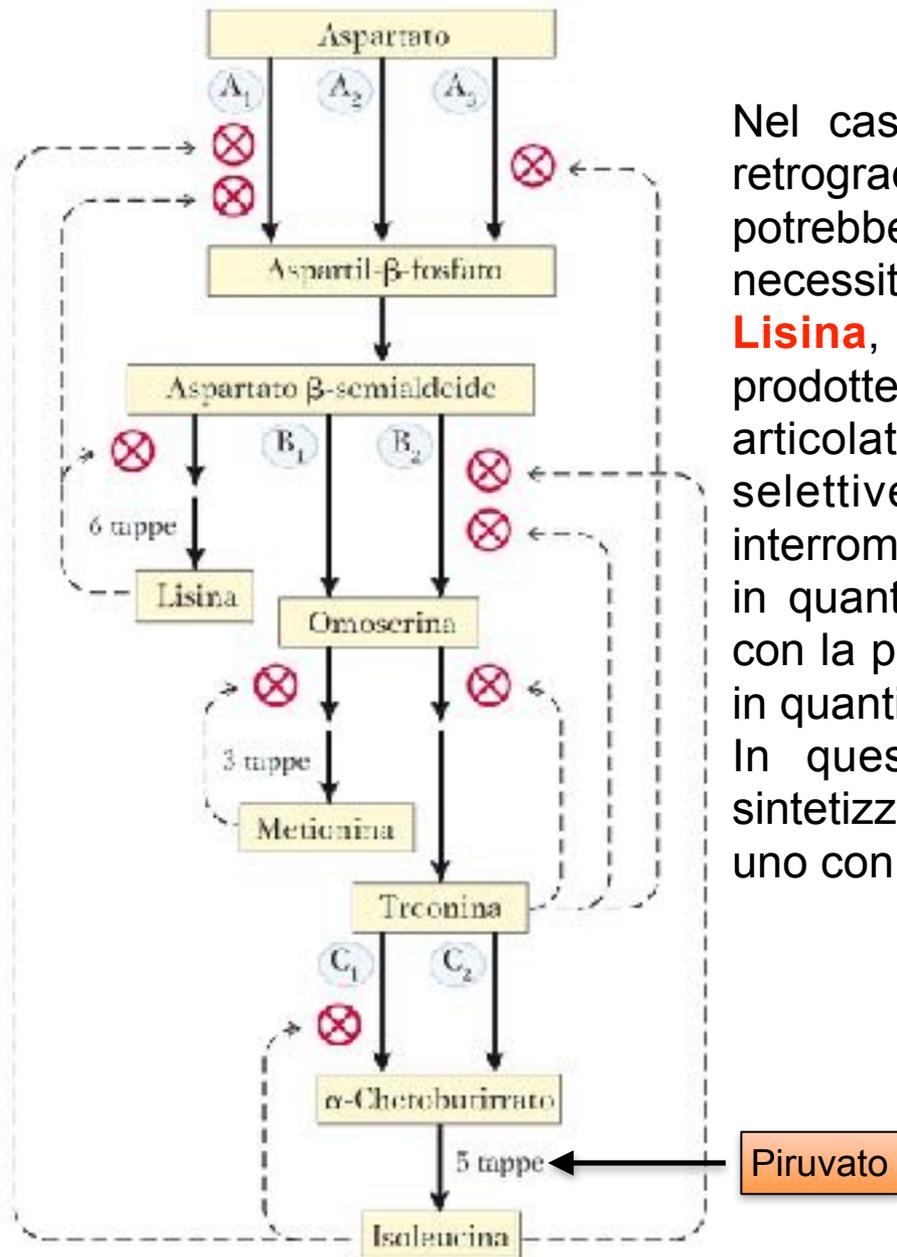
S-adenosilmetionina - omocisteina



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 vie, la stessa potrebbe interrompersi senza aver soddisfatto tutte le necessità.

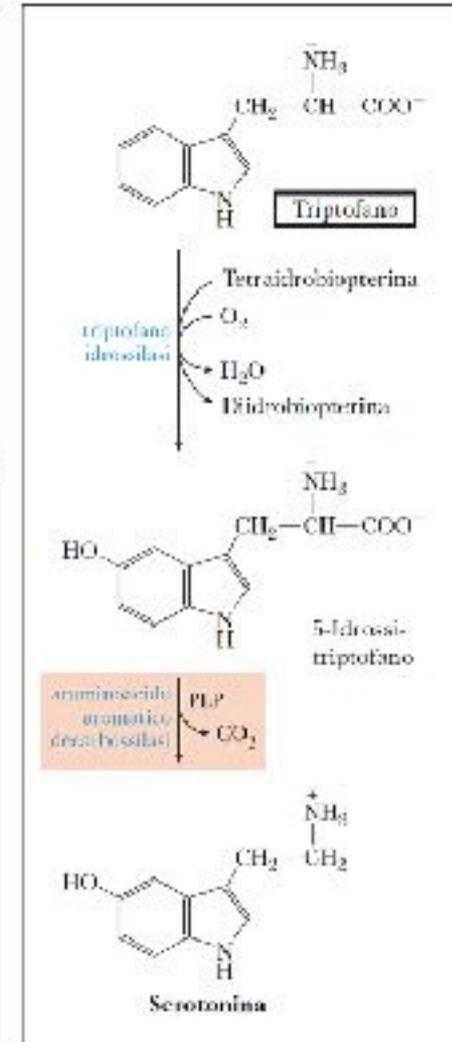
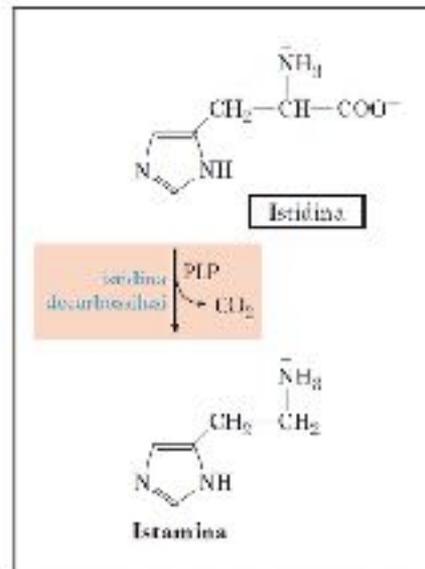
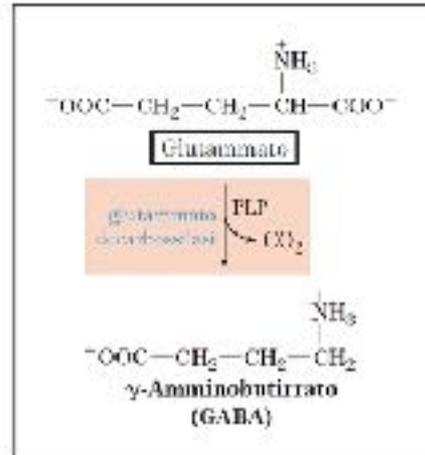
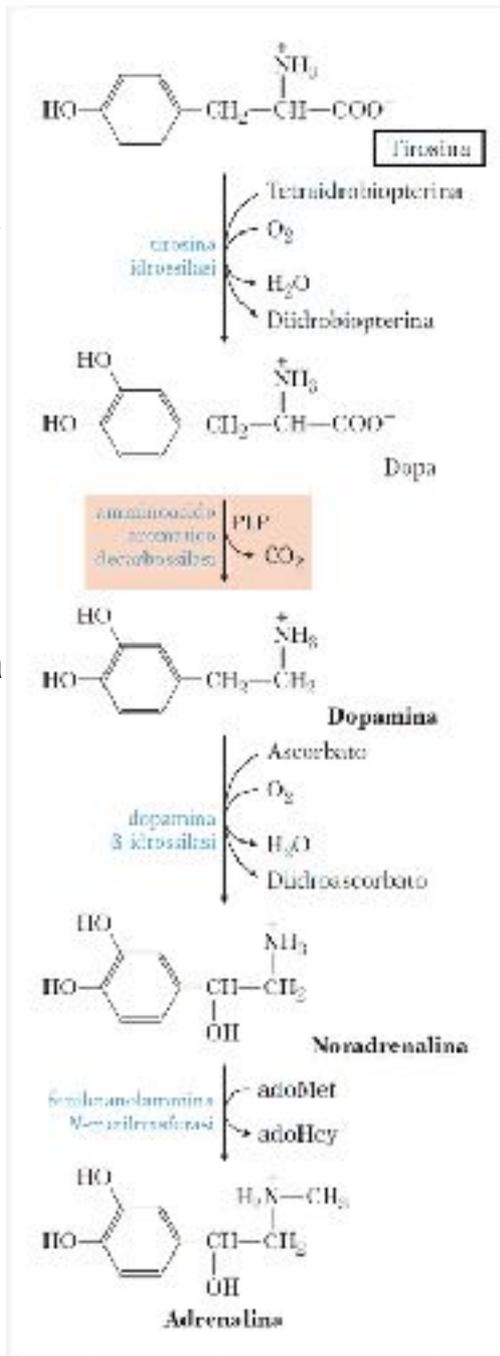
Lisina, **metionina**, **treonina** e **isoleucina** sono prodotte da una via “comune”. Come si può notare, un articolato sistema di isozimi con delle inibizioni selettive di tipo feedback retrogrado porta ad interrompere la produzione di ciò che è stato prodotto in quantità sufficiente ma, al contempo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

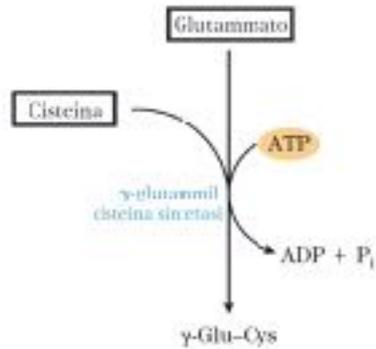
Serotonina (Neurotrasmettitore)

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

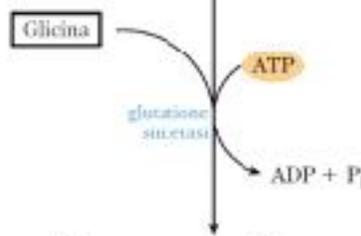
AA: oltre la sintesi proteica

Glutazione e Creatina

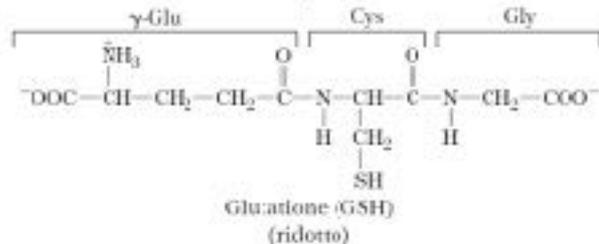
(a)



Gruppo carbossilico gamma (Glu) attivato tramite fosforilazione



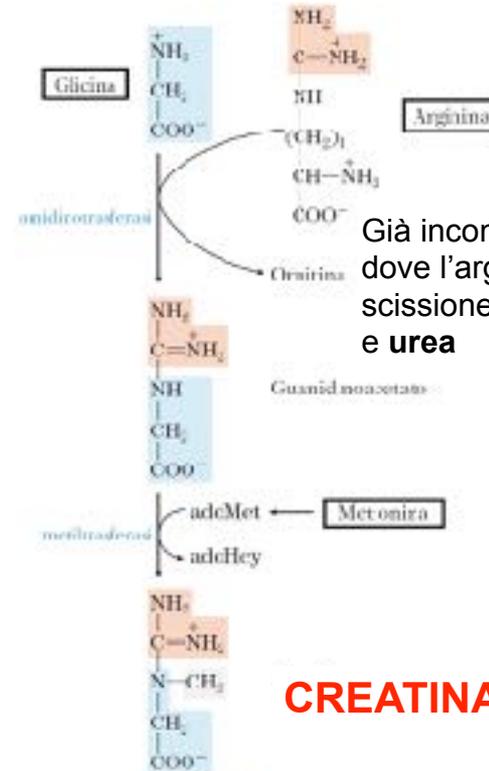
Gruppo carbossilico alfa (Cys) attivato tramite fosforilazione



(b)

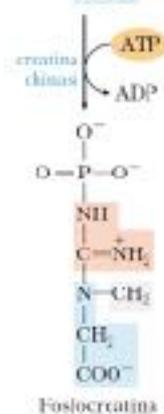


Tampone redox
 Serve a controllare lo stato di ossidazione di alcune molecole



Già incontrata nel ciclo dell'urea dove l'arginasi catalizzava la scissione dell'arginina in **ornitina** e **urea**

CREATINA

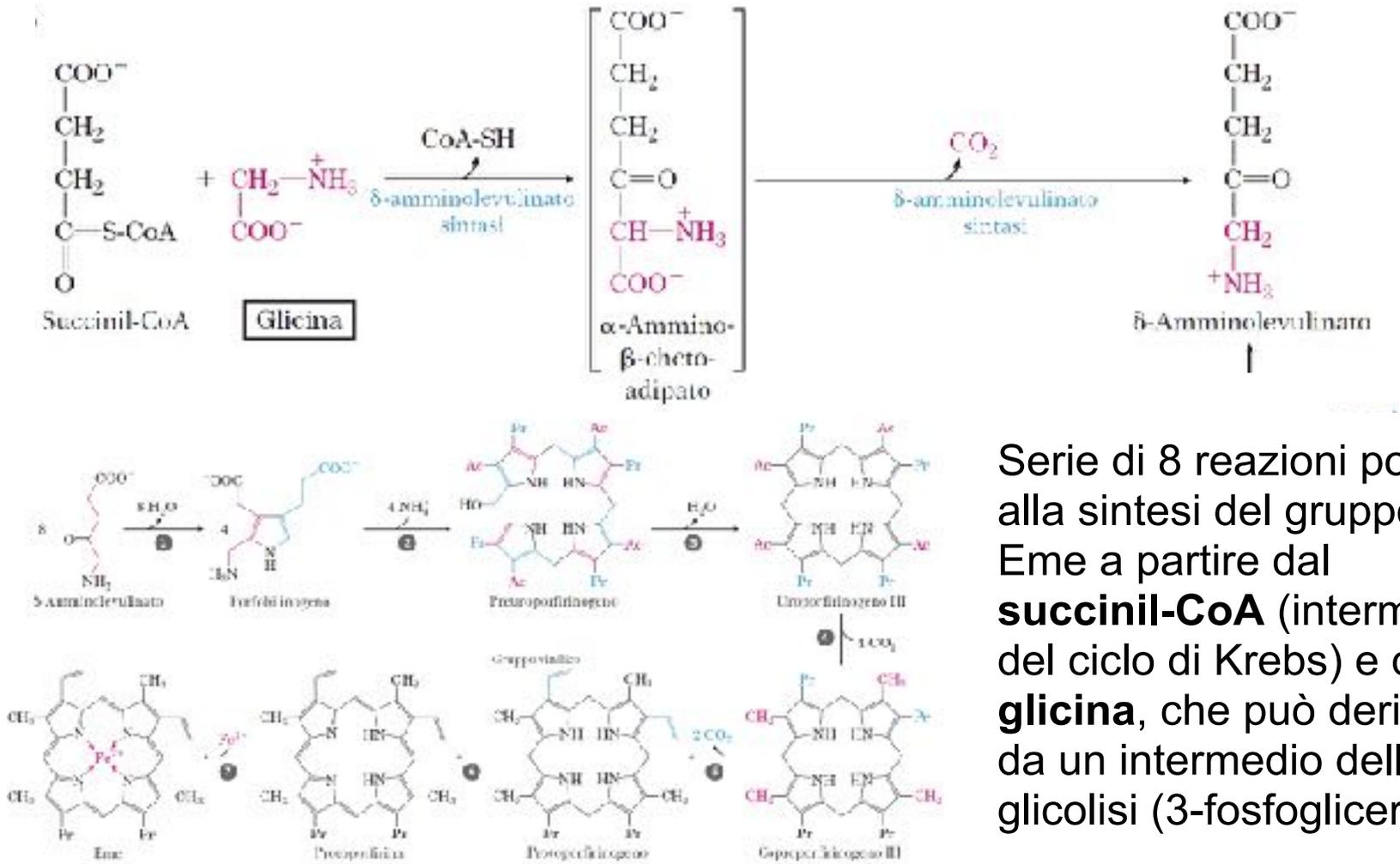


FOSFOCREATINA

Tampone energetico nel muscolo scheletrico

AA: oltre la sintesi proteica

Porfirine e Gruppo eme



Serie di 8 reazioni porta alla sintesi del gruppo Eme a partire dal **succinil-CoA** (intermedio del ciclo di Krebs) e dalla **glicina**, che può derivare da un intermedio della glicolisi (3-fosfoglicerato).

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