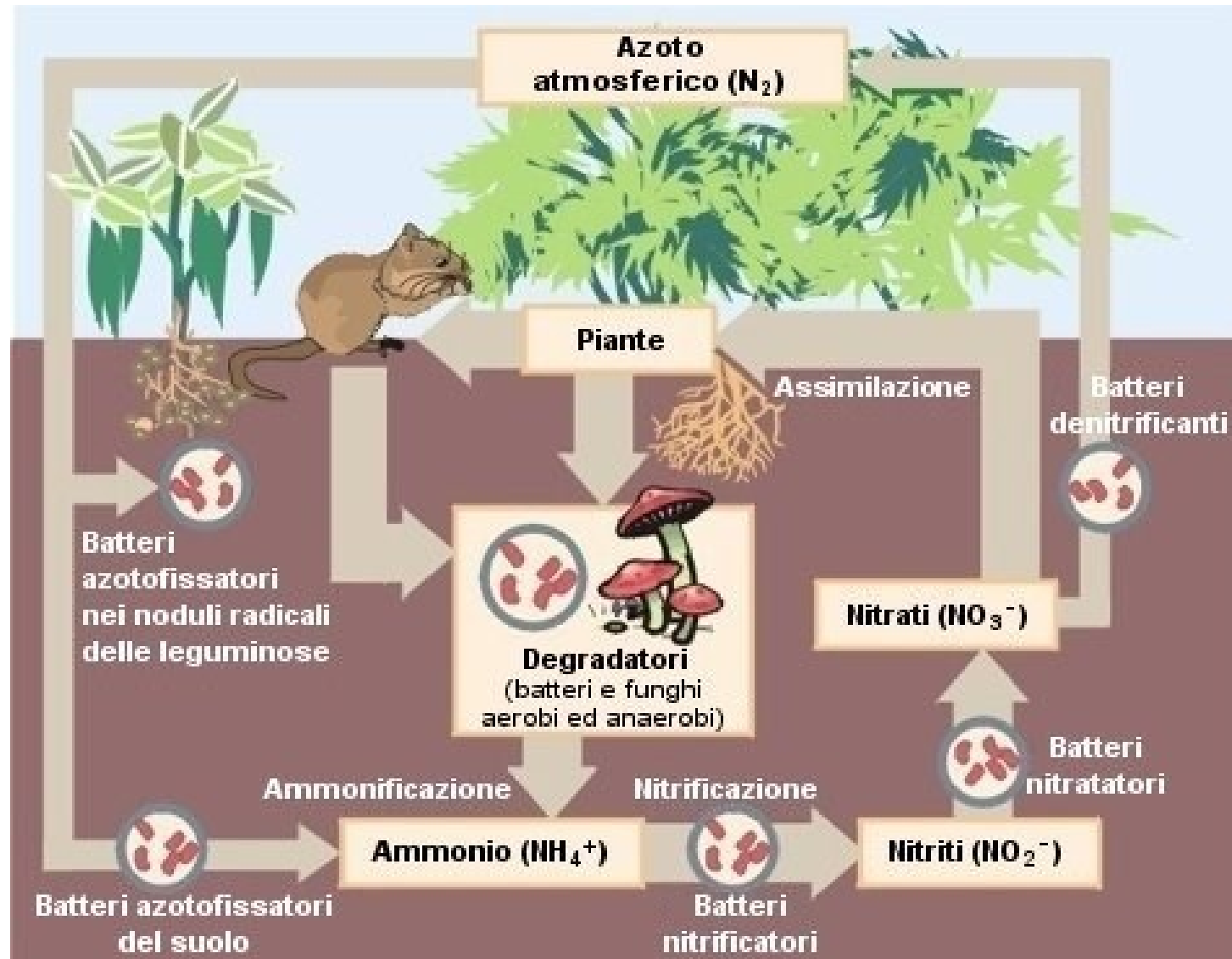


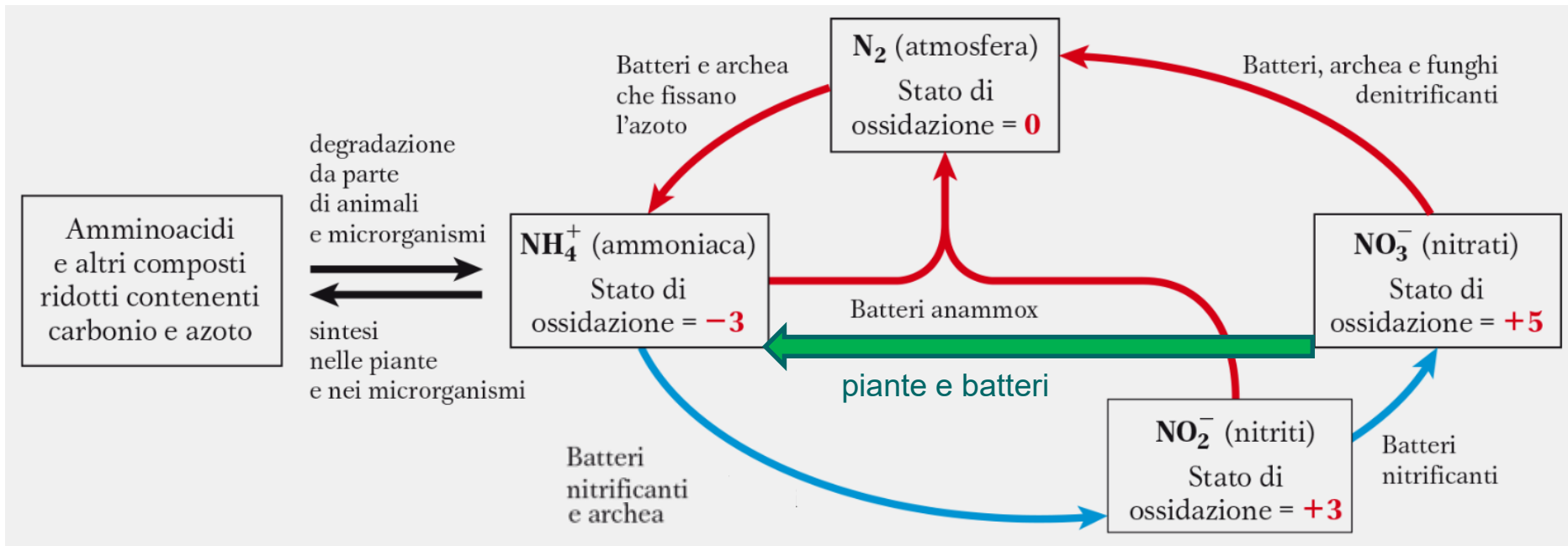
BIOSINTESI DEGLI AMMINOACIDI

- amminoacidi e i nucleotidi precursori delle proteine e degli acidi nucleici
- azoto biodisponibile può essere un fattore limitante in molti ambienti
- Il metabolismo dell'ossigeno e quello dell'azoto sono interconnessi
- in queste vie metaboliche, la regolazione è uno degli aspetti fondamentali
- glutammato e glutammina rappresentano il punto di ingresso in cui le forme reattive dell'azoto vengono incorporate nei sistemi biologici
- le sequenze di reazioni delle biosintesi degli amminoacidi e dei nucleotidi sono endoergoniche e riduttive

CICLO DELL'AZOTO



CICLO DELL'AZOTO



AnAmmOx= anaerobic ammonia oxidation

INCORPORAZIONE DI NH_4^+

Punto di ingresso dell'azoto:

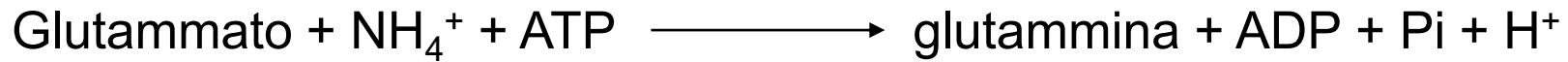
GLUTAMMATO e **GLUTAMMINA**

GLUTAMMATO: mediante reazioni di transamminazione si ha il trasferimento dei gruppi amminici che porta alla formazione degli amminoacidi

GLUTAMMINA: il suo gruppo amminico è la fonte di gruppi amminici in molte vie biosintetiche

INCORPORAZIONE DI NH_4^+

In tutti gli organismi: glutammina sintetasi



Nei batteri e nelle piante: glutammato sintasi



Reazione Somma



Negli animali non è stata trovata la glutammato sintasi. La concentrazione del glutammato è mantenuta a livelli alti dalle reazioni di transaminazione.

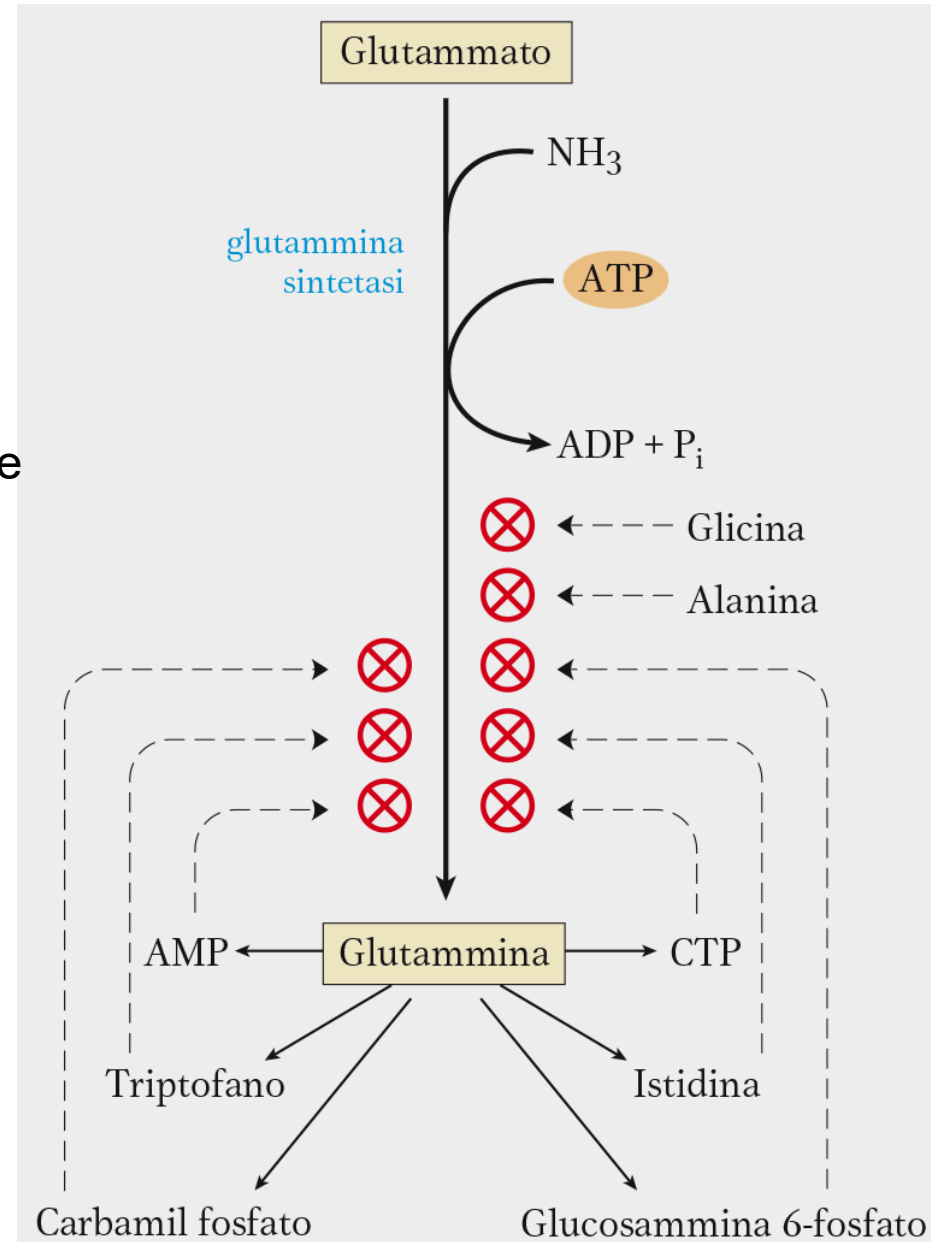
REGOLAZIONE DELLA GLUTAMMINA SINTETASI IN *E. coli*

E Multisubunità

In figura regolazione allosterica.

Regolazione covalente: legame di AMP (enzima adenilil transferasi) causa l' aumento della sensibilità all'inibizione allosterica. Adenilil transferasi risponde a conc. di glutammina, α -chetoglutarato, ATP e P_i . La sua attività è modulata da una proteina regolatrice, a sua volta regolata. Risultato: diminuzione dell'attività della glutammina sintetasi quando i livelli di glutammina sono elevati; aumento dell'attività quando i livelli di glutammina sono bassi, ma sono disponibili ATP e α -chetoglutarato.

I livelli di glutammina sono regolati in base alle necessità cellulari.



BIOSINTESI AMMINOACIDI

derivano da intermedi di:

glicolisi, ciclo dell'acido citrico, via del pentoso fosfato

N entra come glutammato o glutammina

Nei mammiferi: 9 amminoacidi essenziali (dalla dieta)

11 amminoacidi NON essenziali

Vie biosintetiche raggruppate per precursore. In generale le vie biosintetiche per amminoacidi essenziali sono più lunghe e più complesse di quelle che portano alla sintesi dei non essenziali (meno di 5 reazioni).

Amminoacidi sono i precursori di:

molecole specializzate (es: creatina), ormoni, vitamine, coenzimi, porfirine, sostanze neurotrasmettitorici

AA ESSENZIALI E NON PER GLI ESSERI UMANI

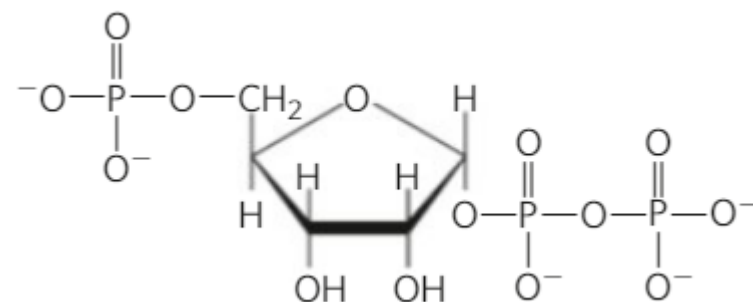
TABLE 18-1 Nonessential and Essential Amino Acids for Humans and the Albino Rat

<i>Nonessential</i>	<i>Conditionally essential*</i>	<i>Essential</i>
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.

TABELLA 22.1 Famiglie biosintetiche degli amminoacidi, raggruppate in base al precursore metabolico

α-Chetoglutarato	Piruvato
Glutammato	Alanina
Glutammina	Valina ^a
Prolina	Leucina ^a
Arginina	Isoleucina ^a
3-Fosfoglicerato	Fosfoenolpiruvato ed eritrosio 4-fosfato
Serina	Triptofano ^a
Glicina	Fenilalanina ^a
Cisteina	Tirosina ^b
Ossalacetato	Ribosio 5-fosfato
Aspartato	Istidina ^a
Asparagina	
Isoleucina	
Metionina ^a	
Treonina ^a	
Lisina ^a	



5-fosforibosil-1-pirofosfato (PRPP)

^a Amminoacidi essenziali nei mammiferi.

^b Nei mammiferi, derivata dalla fenilalanina.

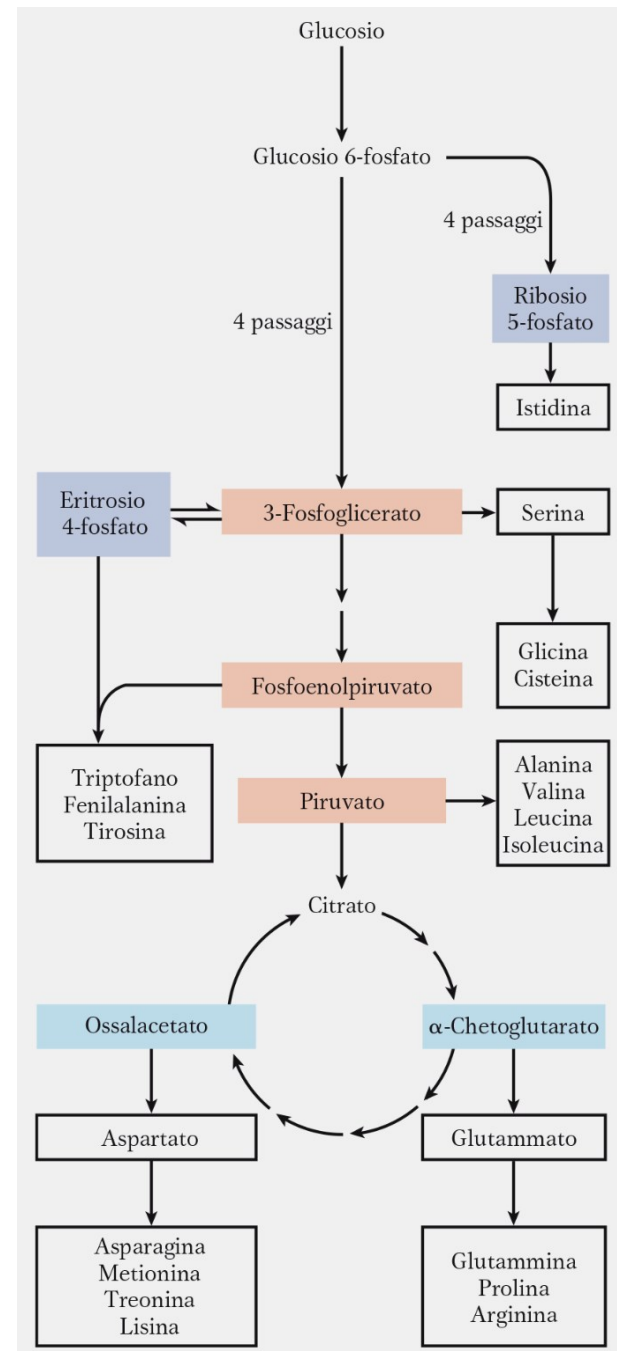
Precursori:

dalla glicolisi: rosa

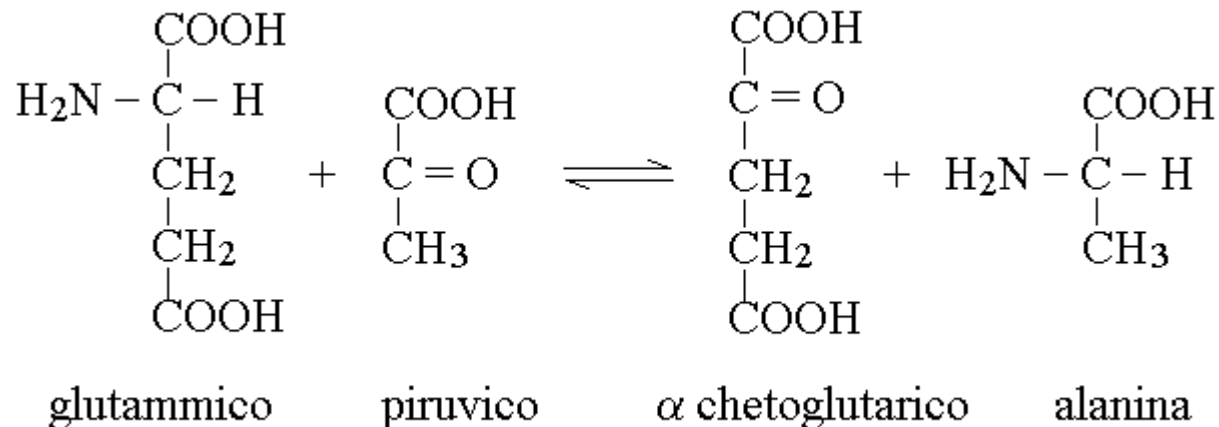
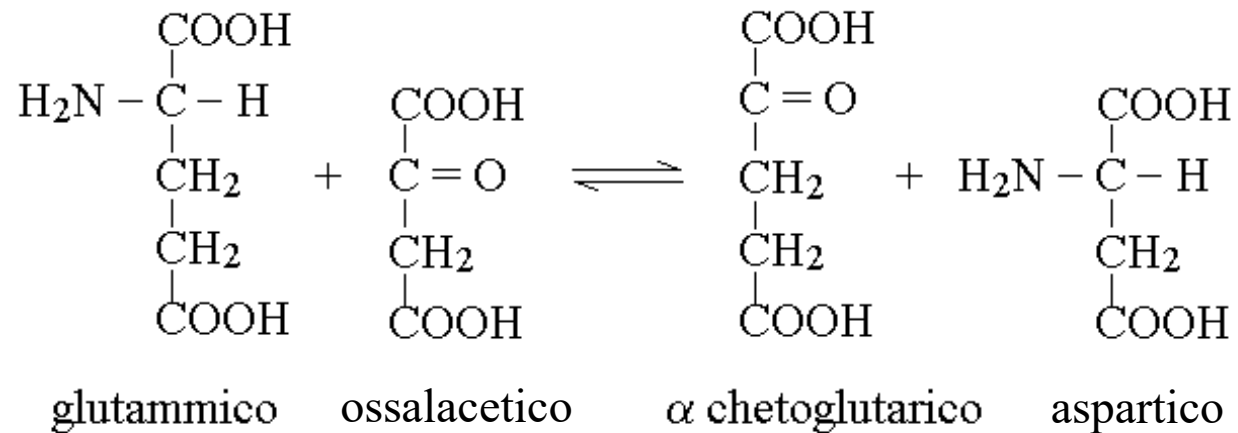
dal ciclo di Krebs: azzurro

dalla via del pentoso
fosfato: viola

La sintesi degli ammino acidi è complessa, ma il loro scheletro carbonioso deriva da intermedi della glicolisi, della via dei pentoso fosfato o del ciclo di Krebs. Ogni famiglia deriva da un singolo precursore.

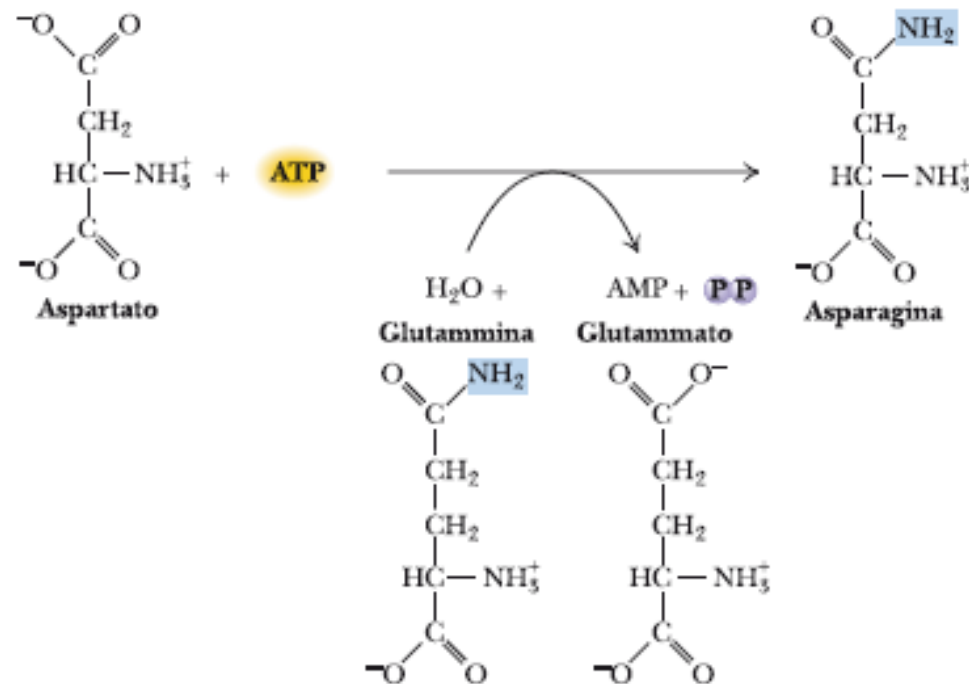


La sintesi degli AA non essenziali è abbastanza semplice.
 Alanina e aspartato sono sintetizzati per transamminazione
 dei loro rispettivi precursori:

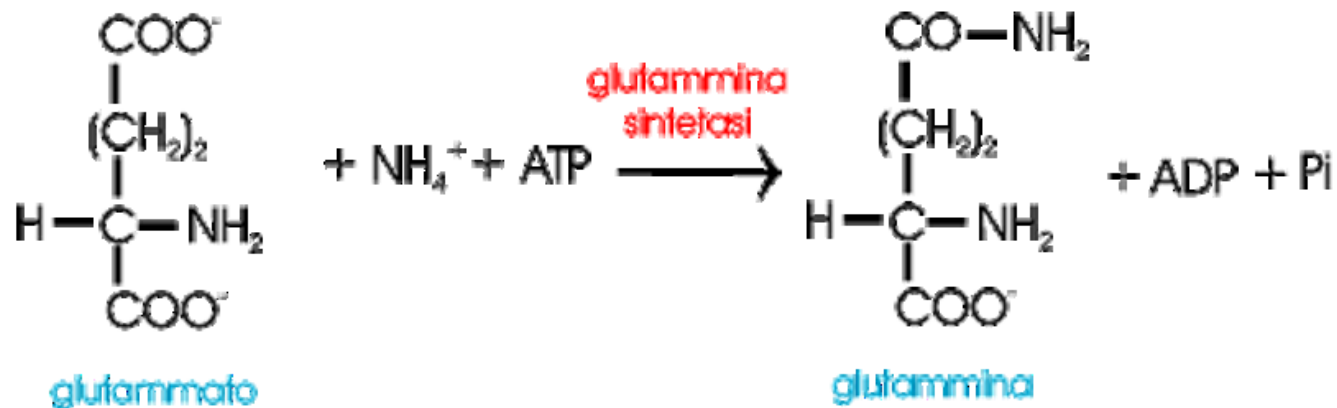


L'asparagina è sintetizzata per ammidazione dell'aspartato:

In questa reazione i mammiferi usano glutammina come donatore di azoto.

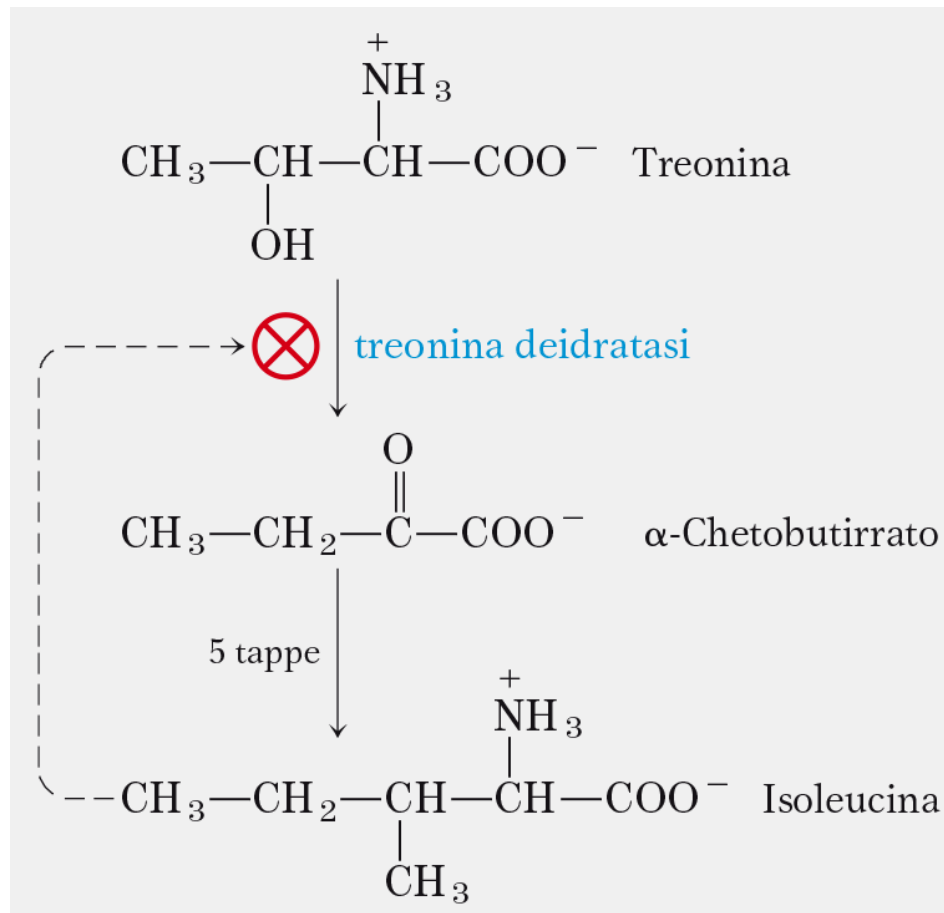


Il glutammato è il precursore di glutammina nella reazione catalizzata dalla glutammina sintetasi.



REGOLAZIONE

1) il più efficiente meccanismo di controllo è l'inibizione o feedback della prima reazione da parte del prodotto finale. Meccanismo allosterico che risponde in ogni istante alle necessità cellulari.



2) inibizione concertata (esempio: sintesi di glutammina)

3) inibizione sequenziale retroattiva

4) controllo della concentrazione enzimatica

Ha alla base modificazioni dell'attività genetica. E' una regolazione più lenta della regolazione allosterica.

ESEMPIO DI INIBIZIONE SEQUENZIALE RETROATTIVA IN *Escherichia coli*

I 20 amminoacidi devono essere prodotti nelle giuste proporzioni. Le cellule hanno sviluppato sistemi di controllo trasversali per coordinare tra loro le varie vie di sintesi.

Intreccio di meccanismi di regolazione nella biosintesi di AA che in *Escherichia coli* derivano da Aspartato. I tre enzimi (A, B, C) possiedono 2 o 3 forme isoenzimatiche indicate dai numeri vicino alle lettere. In ciascun caso uno degli isozimi non presenta regolazione allosterica, ma è controllato solo a livello genetico. La produzione di A2 e B1 è repressa quando [metionina] è elevata; la produzione di C2 è repressa quando [isoleucina] è elevata.

