

A 3D ball-and-stick model of a phosphate group is centered in the image. The central phosphorus atom is represented by a yellow sphere, and it is bonded to four oxygen atoms, represented by red spheres. The bonds are shown as thick, colored rods. The text "Biosintesi degli aminoacidi" is overlaid on the model in a dark red, bold font with a white outline and a drop shadow.

**Biosintesi  
degli  
aminoacidi**

Per l'uomo la fonte principale di gruppi  $\text{NH}_4^+$  sono gli AA contenuti nelle proteine della dieta

Parte di  $\text{NH}_4^+$  che si genera dalla degradazione degli AA viene riciclata e usata in una serie di vie biosintetiche

$\text{NH}_4^+$  viene trasportato e utilizzato nelle reazioni biosintetiche sotto forma di **glutammina** che si forma da glutammato ad opera della glutammina sintetasi

In quasi tutti i tipi di cellule e nei fluidi extracellulari degli organismi superiori uno o entrambi sono presenti in concentrazione elevata, in qualche caso più di un ordine di grandezza rispetto agli altri AA.

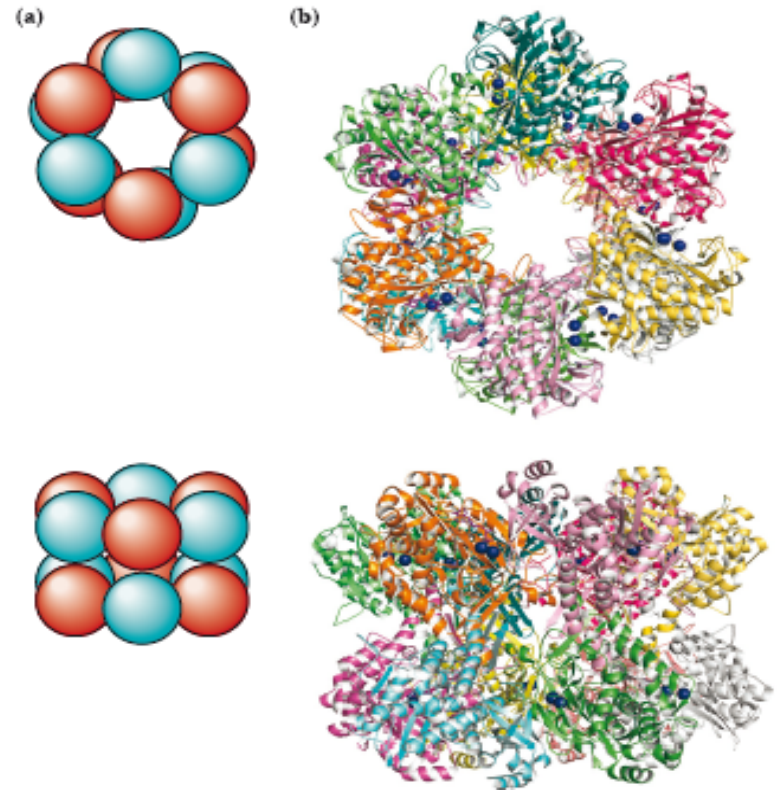
L'abbondanza di glutammina riflette il suo importante ruolo anabolico come fonte di atomi di N per la sintesi di amminoacidi, purine e pirimidine, amminozuccheri e altre molecole biologiche contenenti N.

La glutammina è l'aa più abbondante nel SNC dove è il precursore dei due neurotrasmettitori glutammato e  $\gamma$ -amminobutirrato.

In linea con l'importanza metabolica della glutammina, il suo enzima sintetizzante, la **GLUTAMMINA SINTETASI** costituisce il sito di regolazione principale del metabolismo dell'azoto

L'enzima batterico è costituito da 12 subunità ed è regolato a tre diversi livelli:

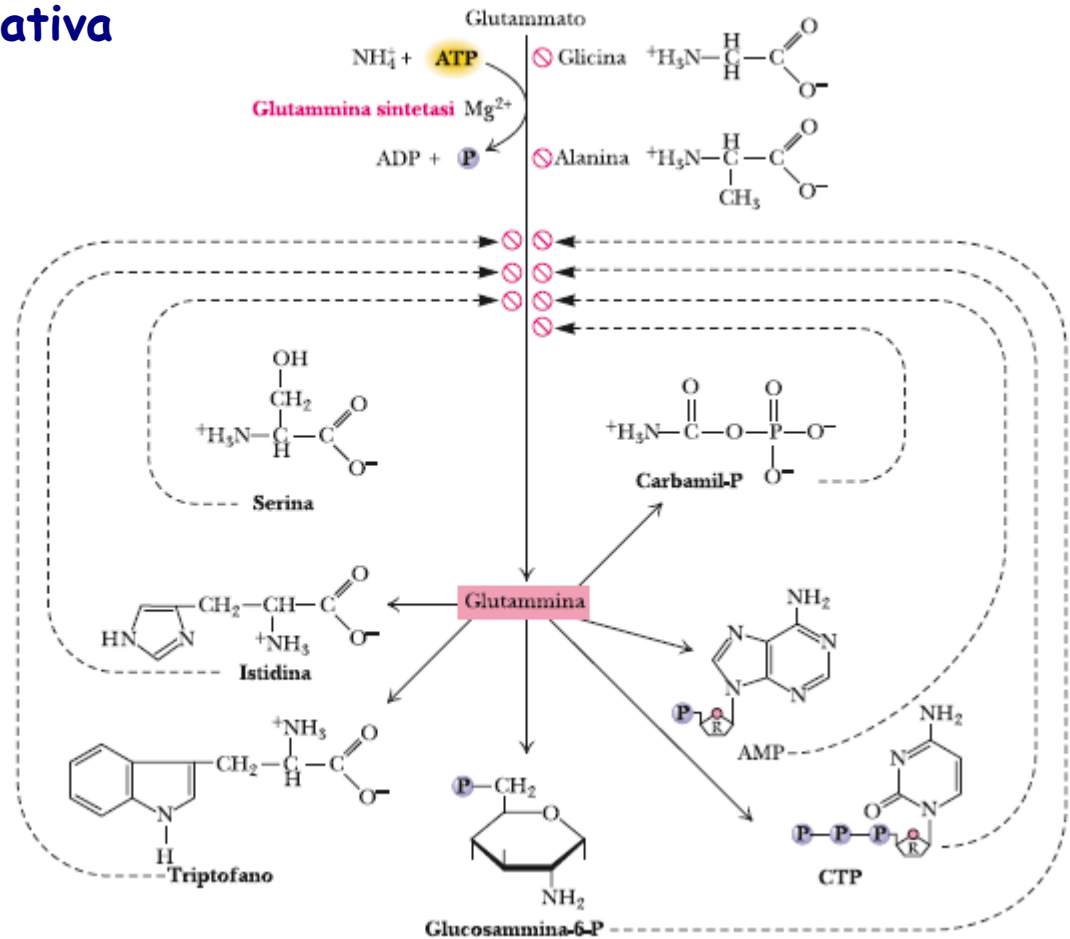
- regolazione allosterica tramite inibizione a feedback
- regolazione tramite modificazione covalente
- regolazione dei livelli intracellulari tramite regolazione dell'espressione genica



# REGOLAZIONE ALLOSTERICA:

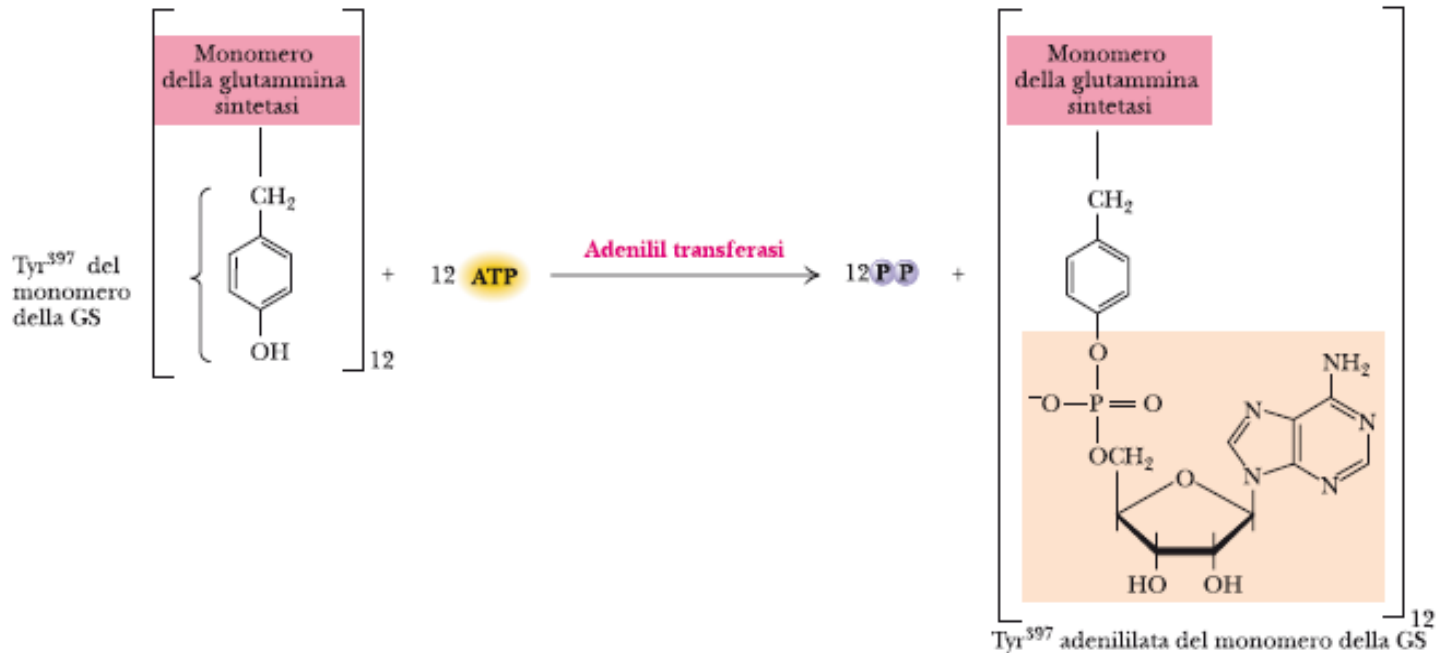
Ogni subunità possiede un sito catalitico ed i siti di legame per i 9 inibitori di cui 6 sono prodotti finali del metabolismo della glutammina  
Alanina, glicina e serina sono indicatori dello stato generale del metabolismo cellulare degli AA

## Regolazione allosterica cumulativa

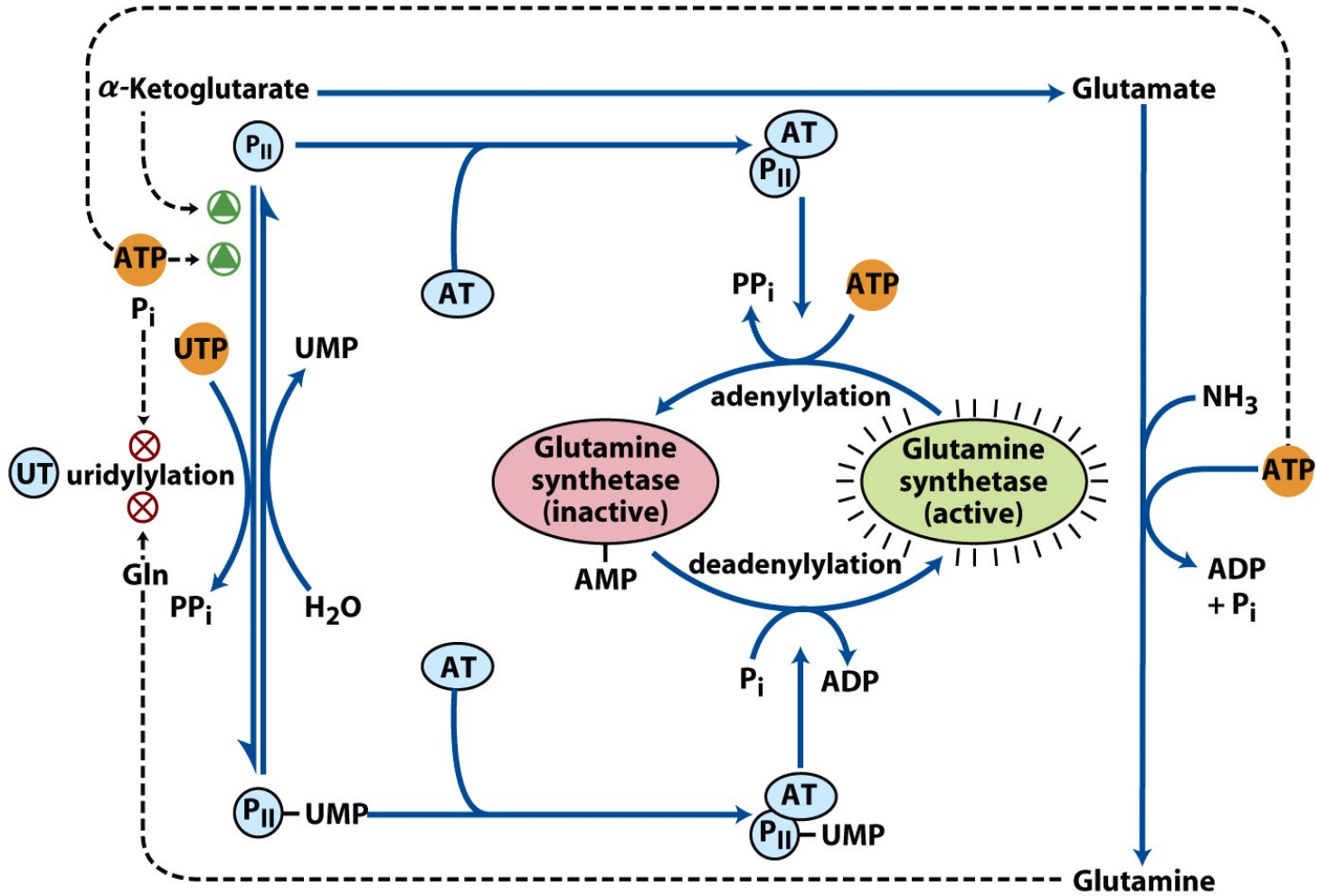


# REGOLAZIONE TRAMITE MODIFICAZIONE COVALENTE:

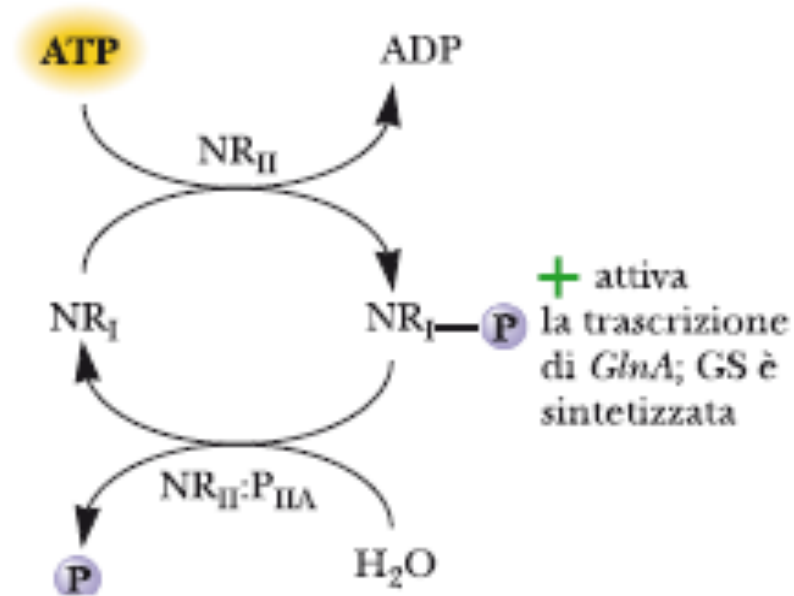
**Adenililazione di Tyr<sup>397</sup>** posta vicino al sito attivo dell'enzima  
La modificazione covalente determina un aumento della sensibilità all'inibizione allosterica



L'attività dell'adenilil transferasi (AT) è regolata a sua volta da una proteina regolatrice  $P_{II}$  alla quale è associata



# REGOLAZIONE TRASCRIZIONALE DELL'ESPRESSIONE DI *GlnA*



NR<sub>I</sub> è un "enhancer" trascrizionale

NR<sub>II</sub> si comporta da chinasi quando è in forma libera e da fosfatasi quando è complessato con P<sub>IIA</sub> (non uridilata)

I processi biosintetici degli AA hanno in comune alcune classi di reazioni  
Le stesse reazioni sono caratteristiche dei processi di biosintesi dei nucleotidi

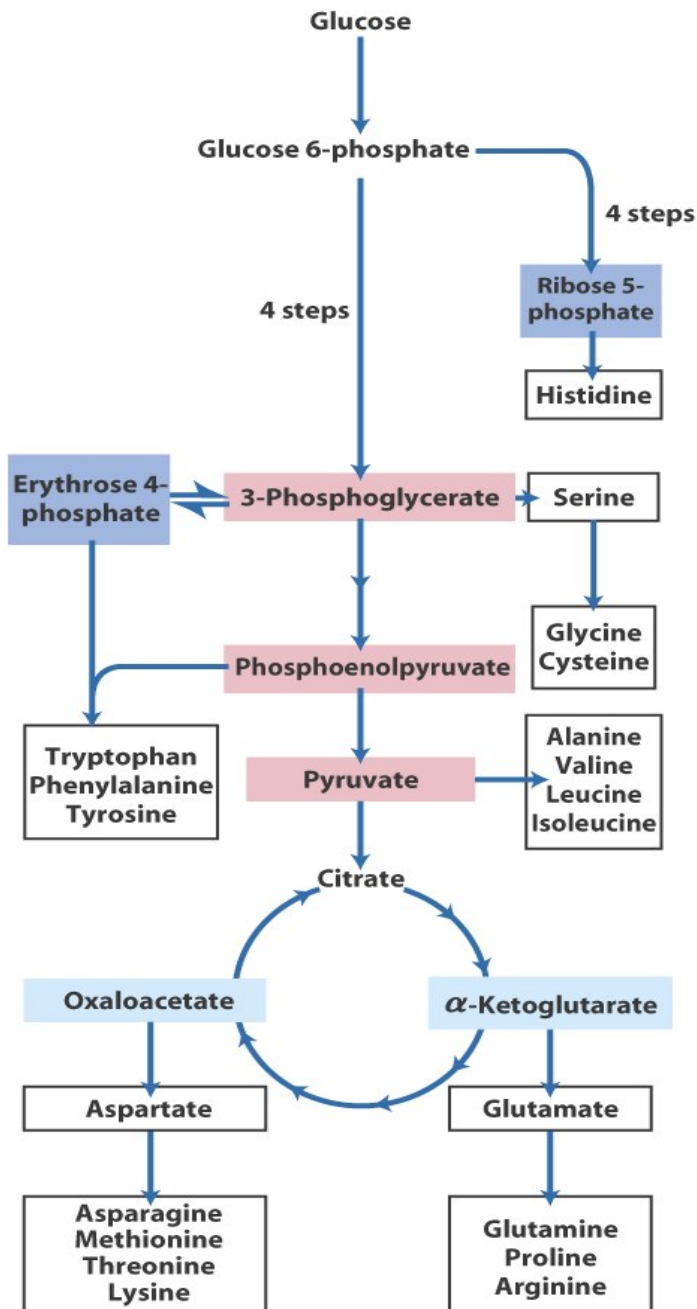
(1) **transamminazione** ed altre reazioni promosse da enzimi contenenti PLP

(2) **trasferimento di unità monocarboniose** che utilizzano tetraidrofolato o S-adenosilmetionina

(3) **trasferimento di gruppi amminici** derivanti dall'azoto ammidico della glutammina

La glutammina è la principale fonte fisiologica di ammoniaca per molte reazioni biosintetiche conosciute





Le vie biosintetiche degli AA sono state identificate prevalentemente nei batteri

Tutti gli AA derivano da intermedi di **Glicolisi**

**Ciclo dell'acido citrico**

**Via del pentosio fosfato**

Tra un organismo e l'altro esistono differenze nella capacità di produrre i 20 AA:

batteri e piante sintetizzano tutti e 20 gli AA

i mammiferi ne sintetizzano circa la metà

**TABLE 22-1** Amino Acid Biosynthetic Families,  
Grouped by Metabolic Precursor

**$\alpha$ -Ketoglutarate**

Glutamate

Glutamine

Proline

Arginine

**3-Phosphoglycerate**

Serine

Glycine

Cysteine

**Oxaloacetate**

Aspartate

Asparagine

Methionine\*

Threonine\*

Lysine\*

**Pyruvate**

Alanine

Valine\*

Leucine\*

Isoleucine\*

**Phosphoenolpyruvate and  
erythrose 4-phosphate**

Tryptophan\*

Phenylalanine\*

Tyrosine<sup>†</sup>

**Ribose 5-phosphate**

Histidine\*

La quasi totalità di Arg prodotta nei mammiferi viene scissa per generare UREA.

Tale processo impoverisce quindi i tessuti di Arg. Per questo motivo Arg è essenziale per gli animali giovani che hanno bisogno di grandi quantità di AA per la crescita (alti livelli di sintesi proteica)

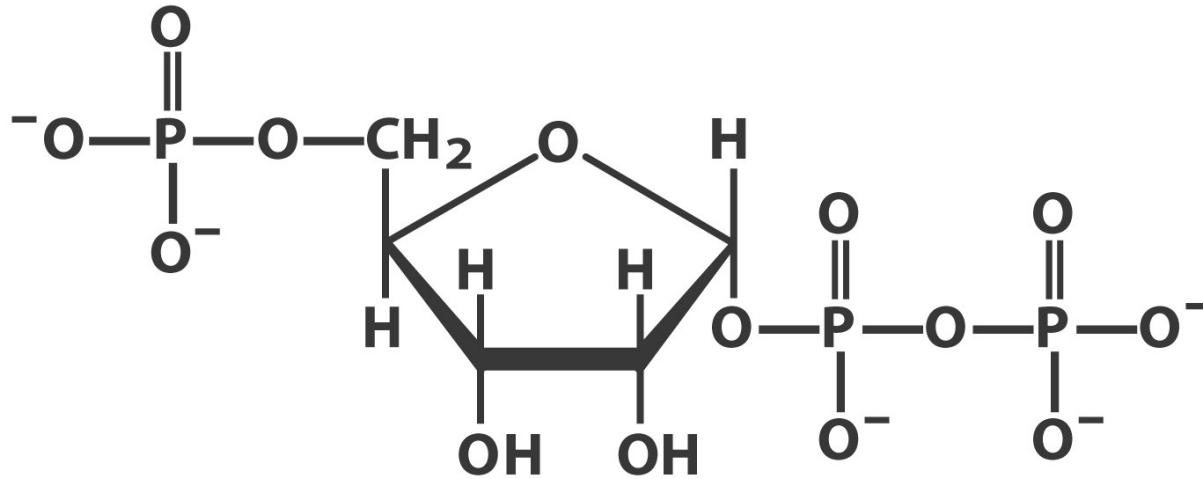
---

\*Essential amino acids.

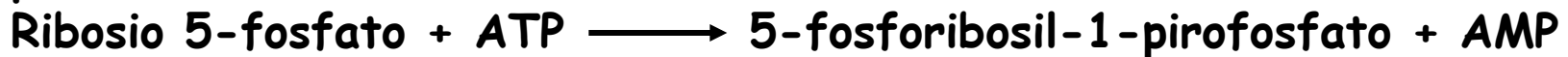
<sup>†</sup>Derived from phenylalanine in mammals.

Oltre ai 6 precursori mostrati in tabella quasi tutte le vie biosintetiche degli AA hanno come intermedio comune il

## 5-FOSFORIBOSIL-1-PIROFOSFATO (PRPP)



Viene sintetizzato a partire da ribosio-5-fosfato prodotto dalla via del pentosio fosfato:



L'enzima (ribosio fosfato pirofosfochinasi) è regolato allostericamente da molte biomolecole di cui PRPP è il precursore

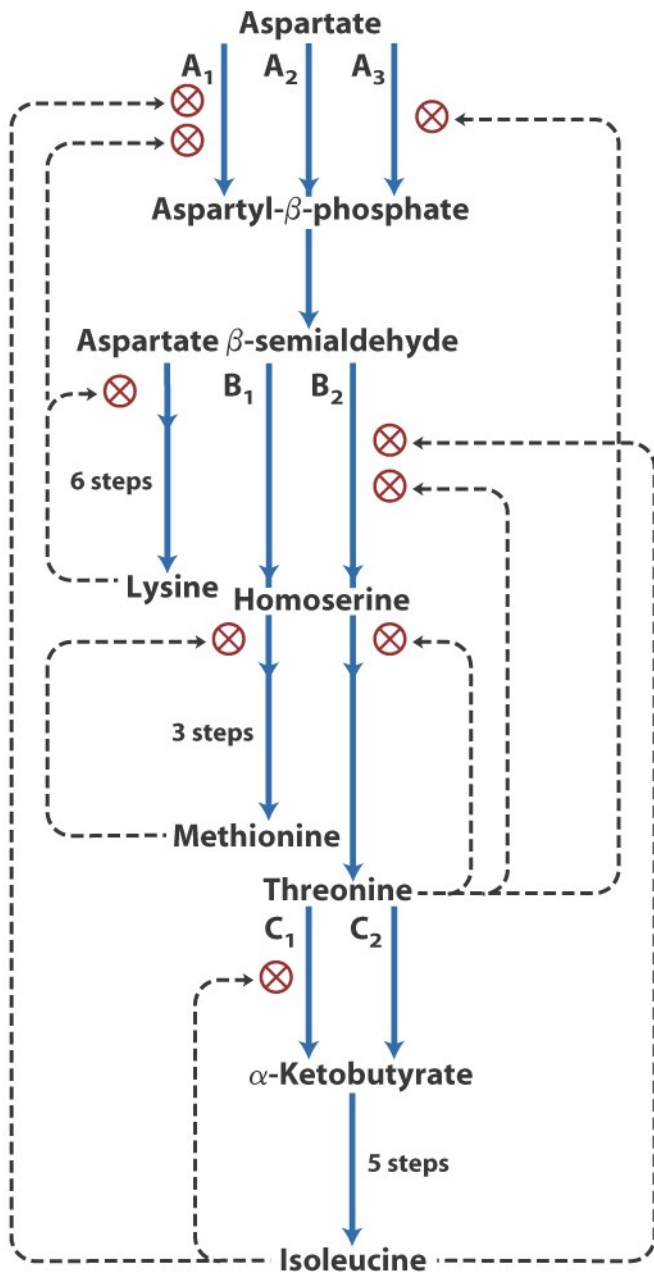
PRPP ha un ruolo fondamentale anche nella biosintesi dei nucleotidi

# REGOLAZIONE DELLA BIOSINTESI DEGLI AA

Il meccanismo di controllo più efficiente è l'inibizione a feedback della prima reazione (irreversibile, catalizzata da un enzima allosterico) della via da parte del prodotto finale

Questo tipo di regolazione risponde istante per istante alle necessità della cellula

Dato che i venti AA devono essere prodotti nelle giuste proporzioni per la sintesi delle proteine, le cellule hanno sviluppato anche **sistemi trasversali per coordinare tra loro le varie vie di sintesi**



Es.: Regolazione della biosintesi degli AA che derivano dall'aspartato (*E.coli*)

Le varie forme isoenzimatiche sono controllate in modo indipendente da modulatori diversi

Le forme isoenzimatiche che non sono sottoposte a regolazione allosterica (A<sub>2</sub>, B<sub>1</sub> e C<sub>2</sub>) sono controllate solo a livello genetico (controllo della velocità di sintesi) con un meccanismo legato ai livelli dell'AA.

Il fenomeno della MOLTEPLICITA' ENZIMATICA impedisce che un prodotto finale vada a bloccare una tappa chiave di una via quando sono necessari altri prodotti generati dalla stessa via metabolica

# Metabolismo dei nucleotidi

CO<sub>2</sub>

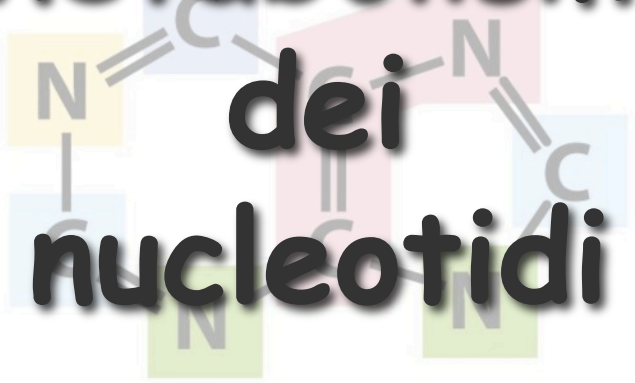
Aspartate

Glycine

Formate

Formate

Amide N  
of glutamine

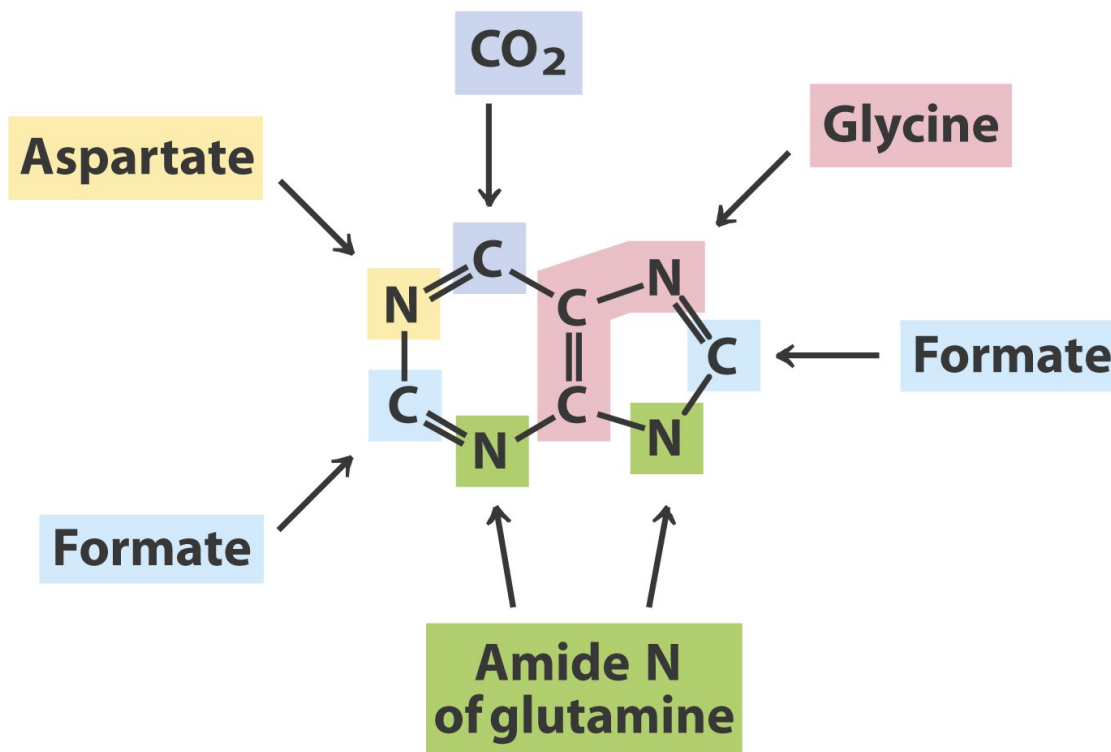


# BIOSINTESI DEI NUCLEOTIDI PURINICI

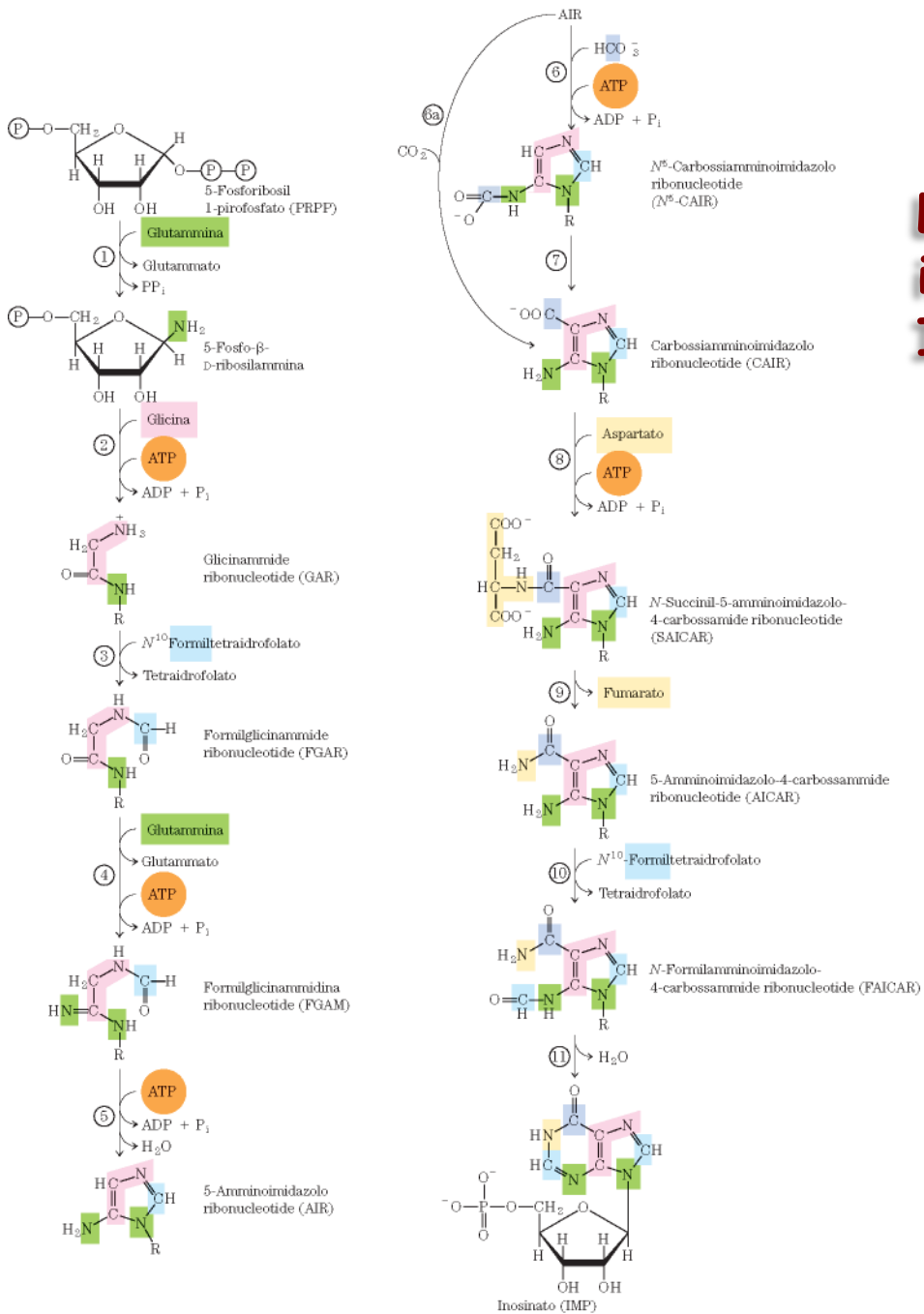
Nella cellula esistono due vie che portano alla formazione dei nucleotidi:

La **SINTESI DE NOVO**: i nucleotidi sono sintetizzati a partire da precursori semplici

La **VIA DI SALVATAGGIO**: vengono riciclate le basi libere ed i nucleotidi che derivano dalla demolizione degli acidi nucleici



L'origine degli atomi delle purine è stata stabilita con esperimenti di marcatura isotopica di precursori con <sup>14</sup>C o con <sup>15</sup>N

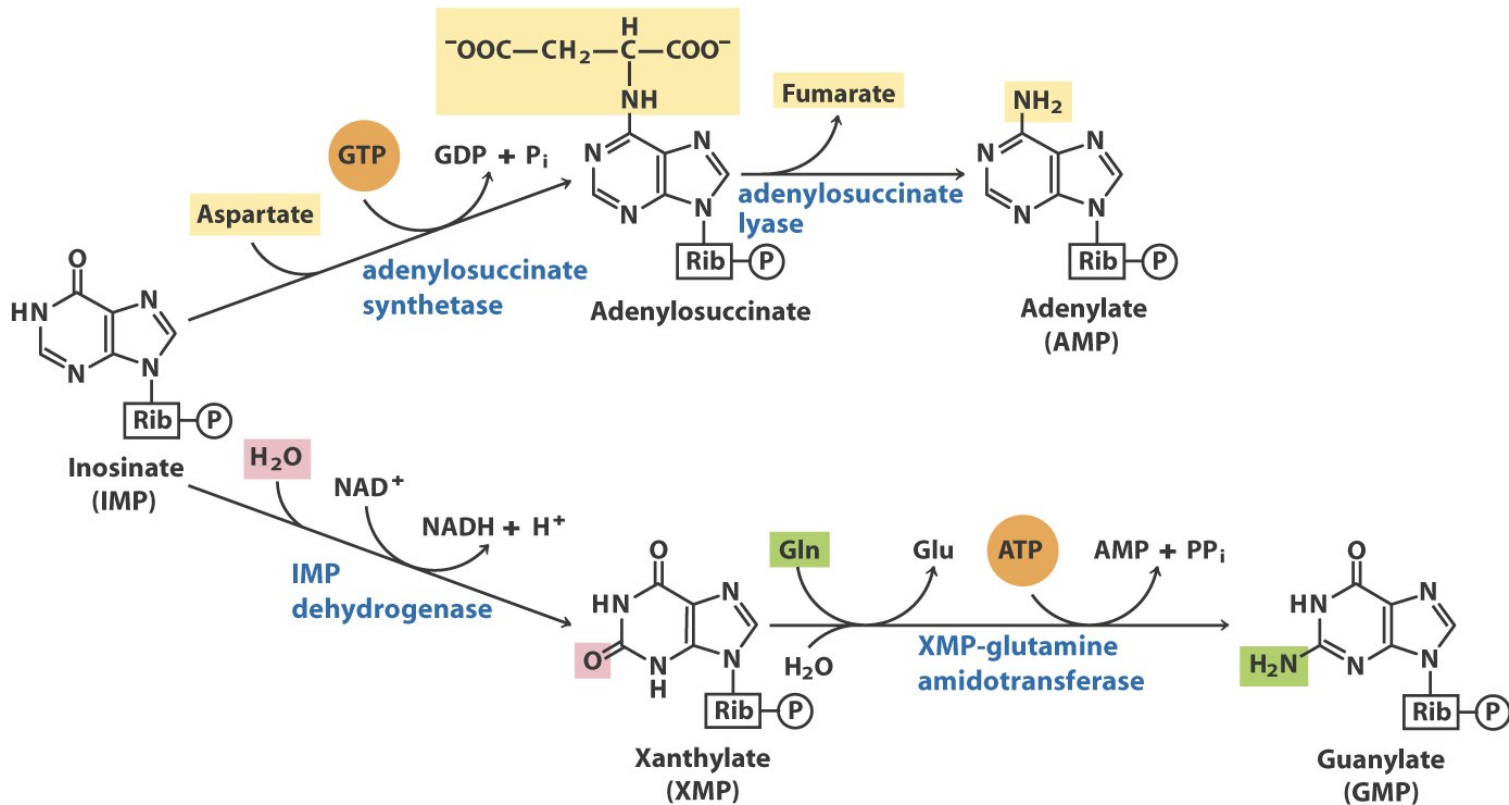


**La sintesi *DE NOVO* delle purine inizia a partire dal PRPP e produce Inosinato (IMP)**

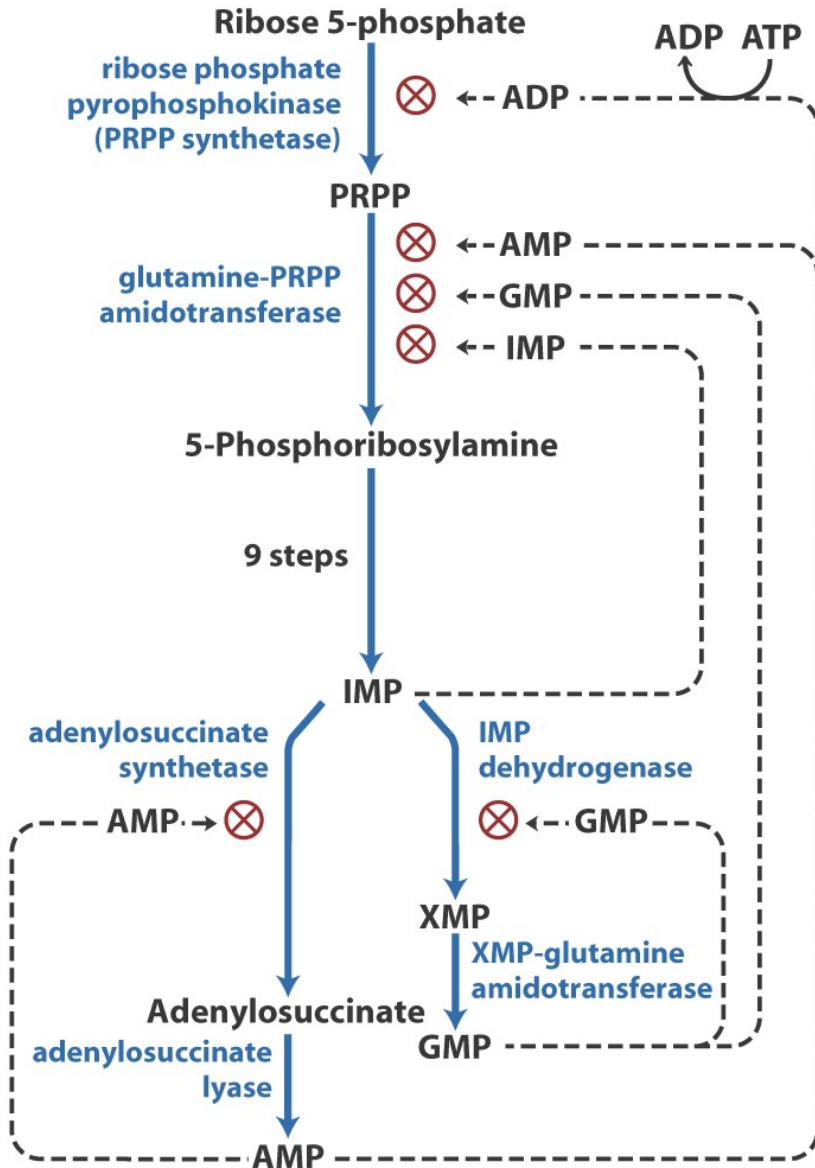
- ① glutamina-PRPP amidotransferasi
- ② GAR sintetasi
- ③ GAR transformilasi
- ④ FGAR amidotransferasi
- ⑤ FGAM ciclasti (AIR sintetasi)
- ⑥ N<sup>5</sup>-CAIR sintetasi
- ⑦ AIR carbossilasi
- ⑧ N<sup>5</sup>CAIR mutasi
- ⑨ SAICAR sintetasi
- ⑩ SAICAR liasi
- ⑪ AICAR transformilasi
- ⑫ IMP sintasi



# Sintesi di AMP e GMP da IMP

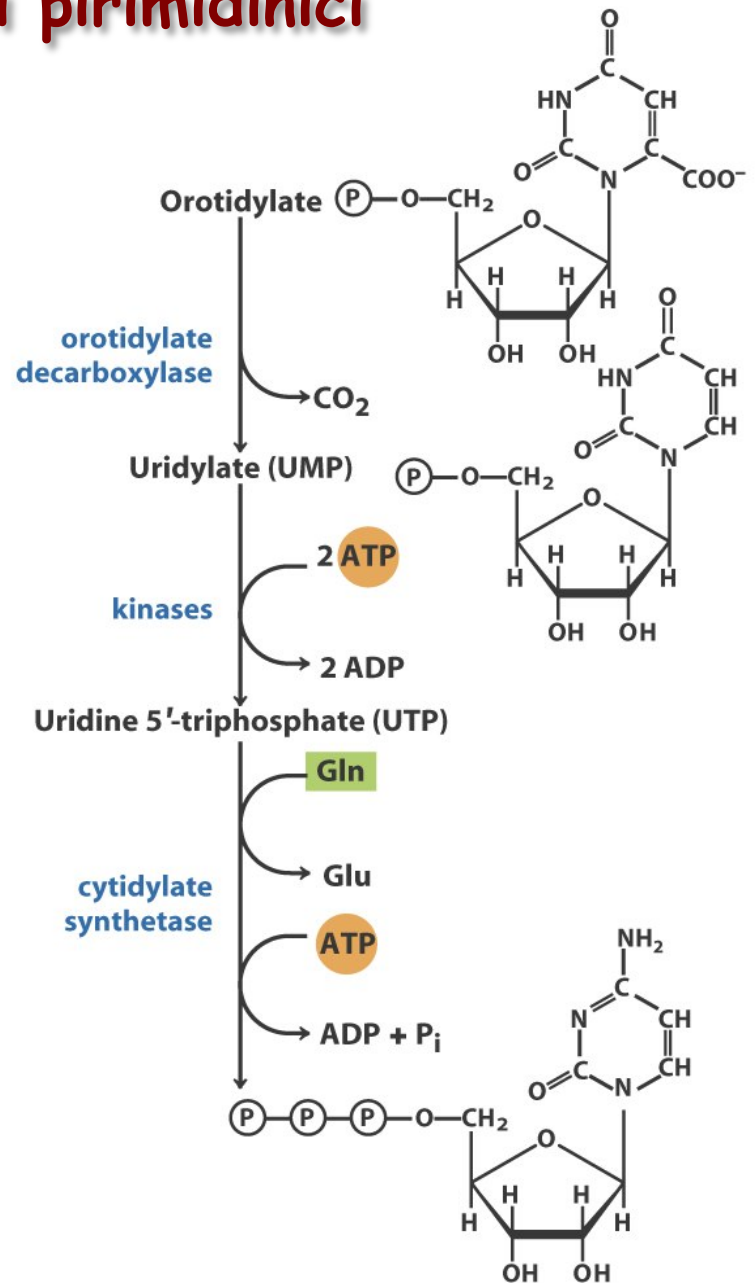
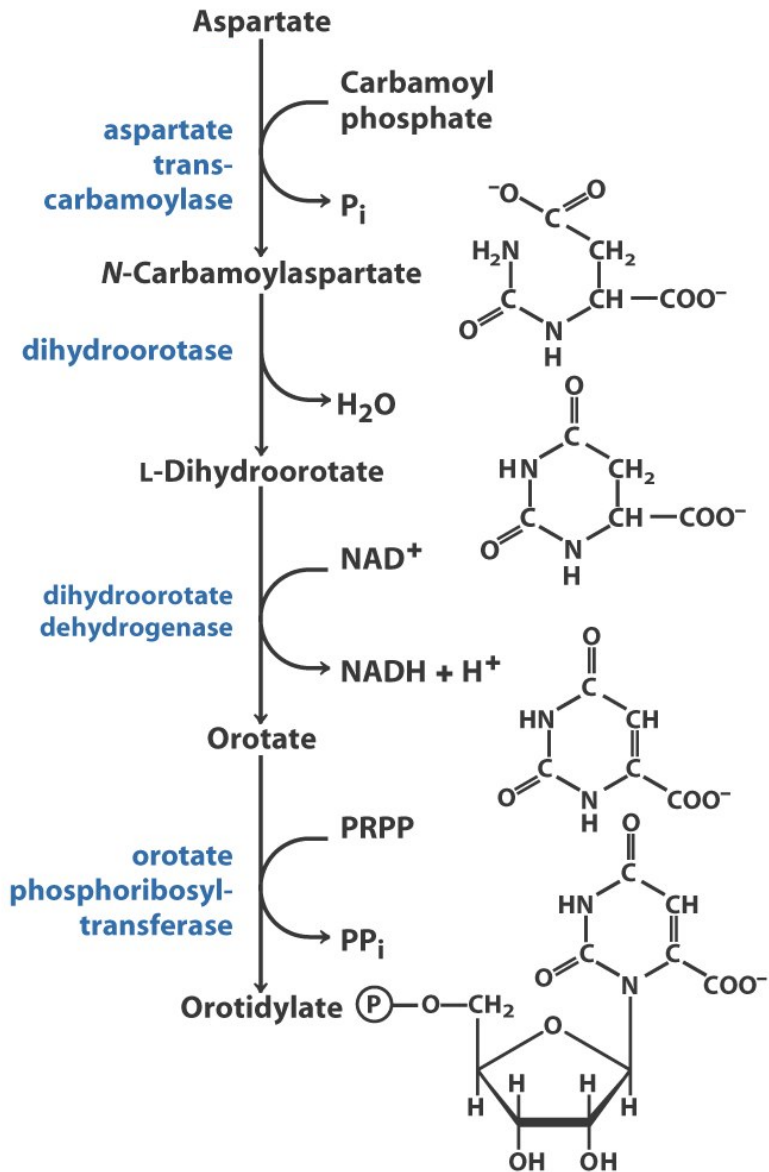


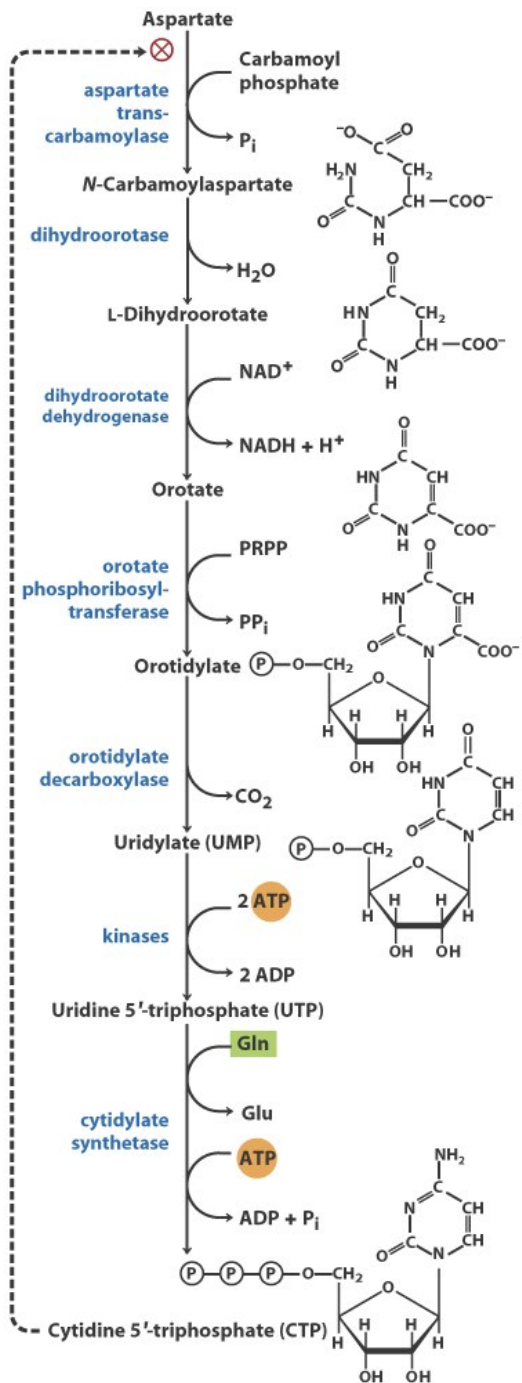
I nucleosidi monofosfato sono convertiti in nucleosidi trifosfato da **NUCLEOSIDE MONOFOSFATO CHINASI** e **NUCLEOSIDE DIFOSFATO CHINASI** che utilizzano **ATP** come donatore di gruppi **P<sub>i</sub>**



La biosintesi dei nucleotidi purinici è regolata mediante controllo retroattivo

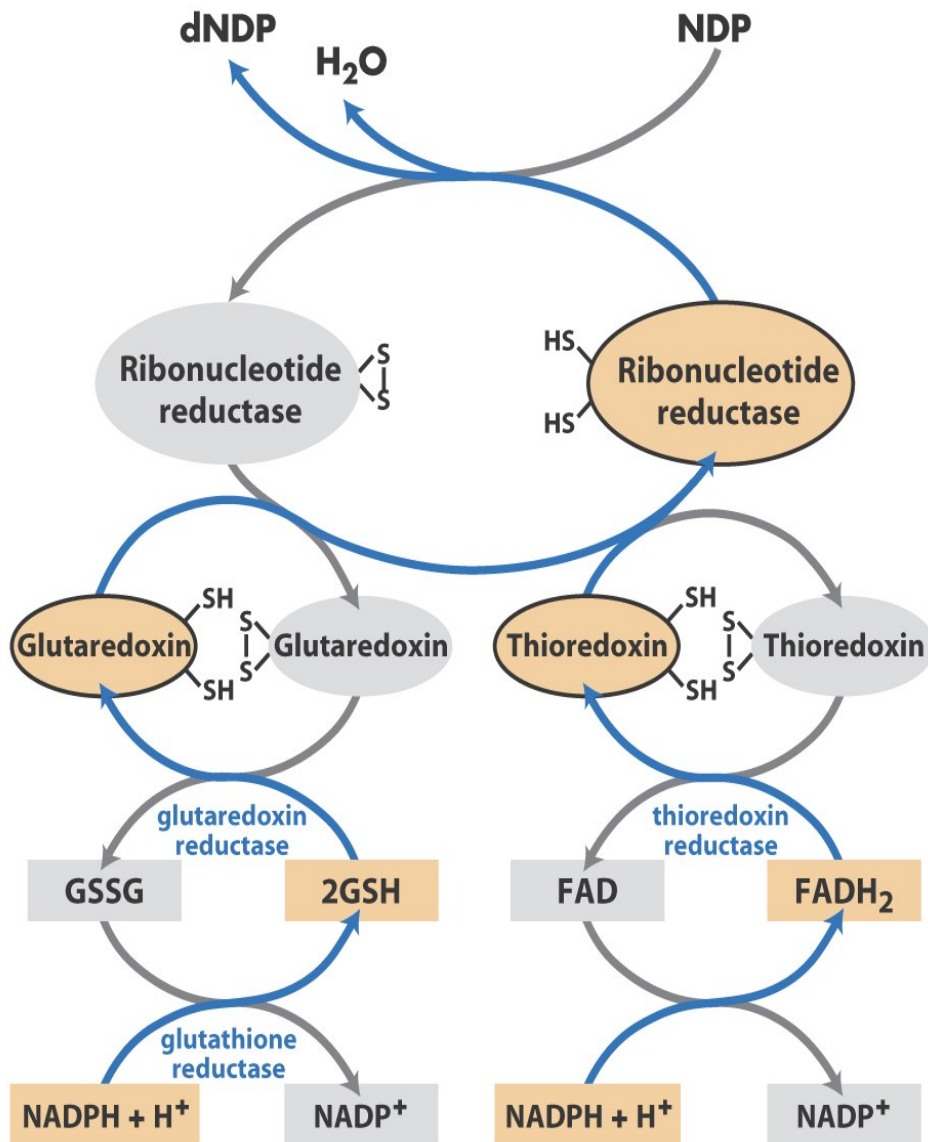
# Biosintesi dei nucleotidi pirimidinici





## Regolazione a feedback della biosintesi dei nucleotidi pirimidinici

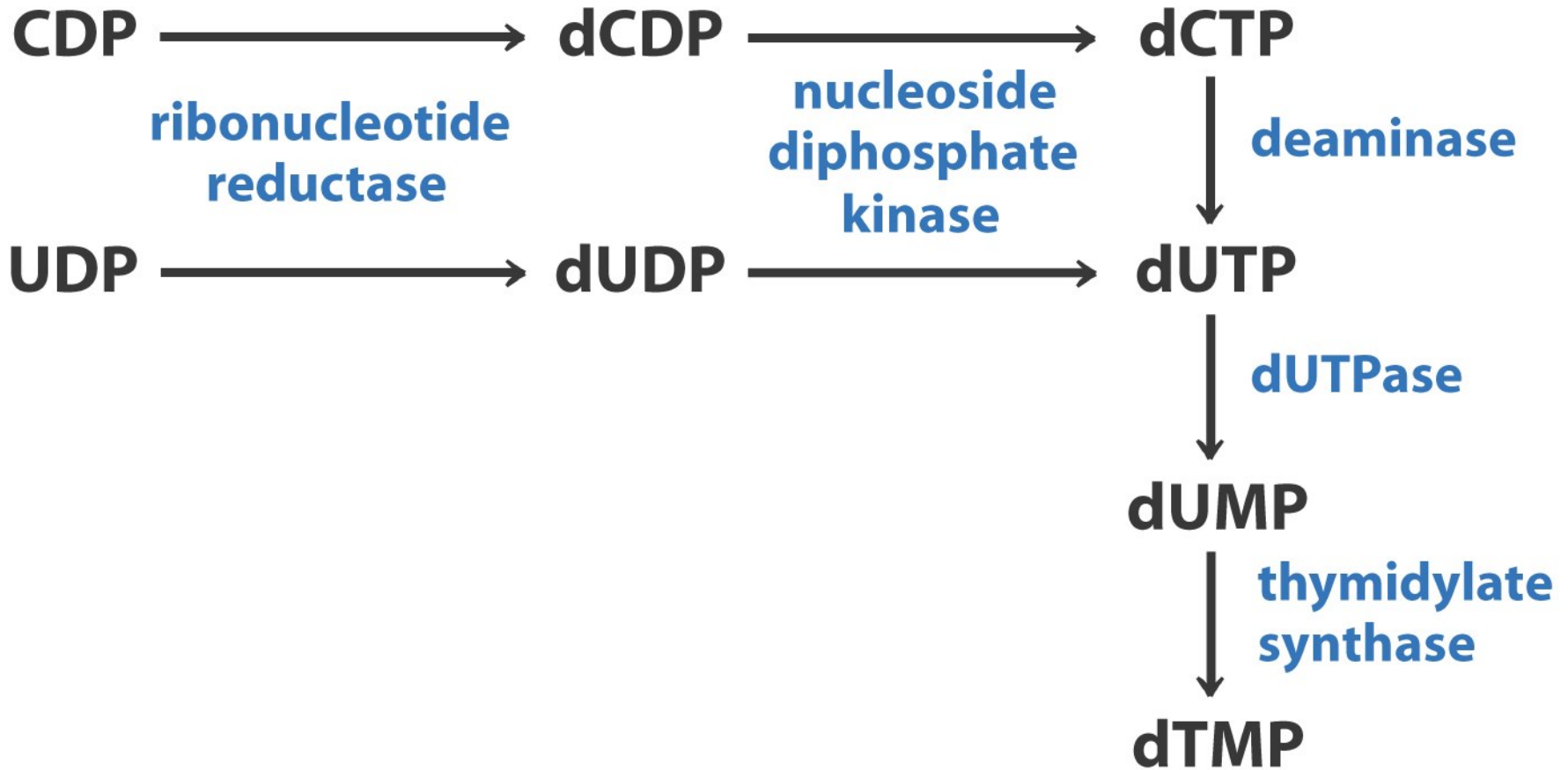
# I ribonucleotidi sono i precursori dei deossiribonucleotidi

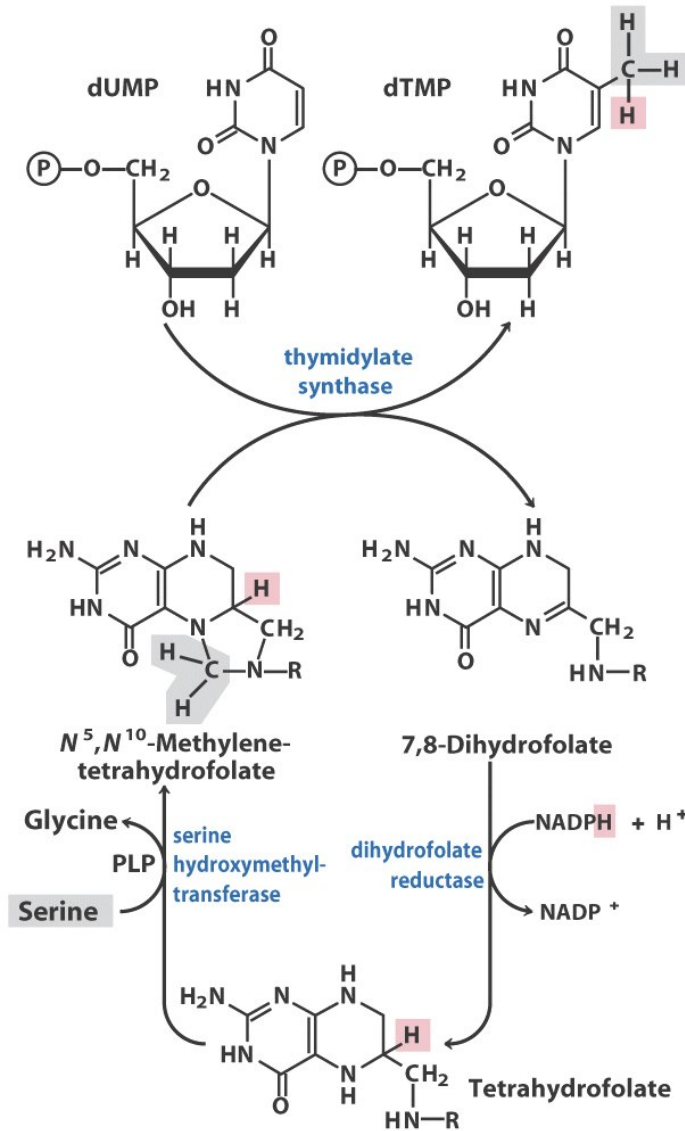


Il C in 2' del D-ribosio viene ridotto a 2'-deossiderivato dalla **RIBONUCLEOTIDE REDUTTASI**

Gli elettroni sono trasferiti all'enzima da NADPH tramite tioredoxina o glutaredoxina

# Sintesi di Timidilato (dTMP)





Nella reazione della timidilato sintasi il gruppo metilico della timina deriva dal tetraidrofolato

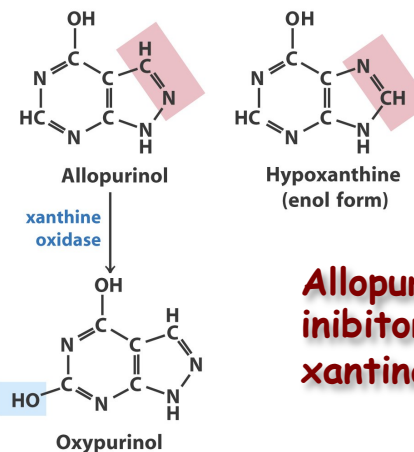
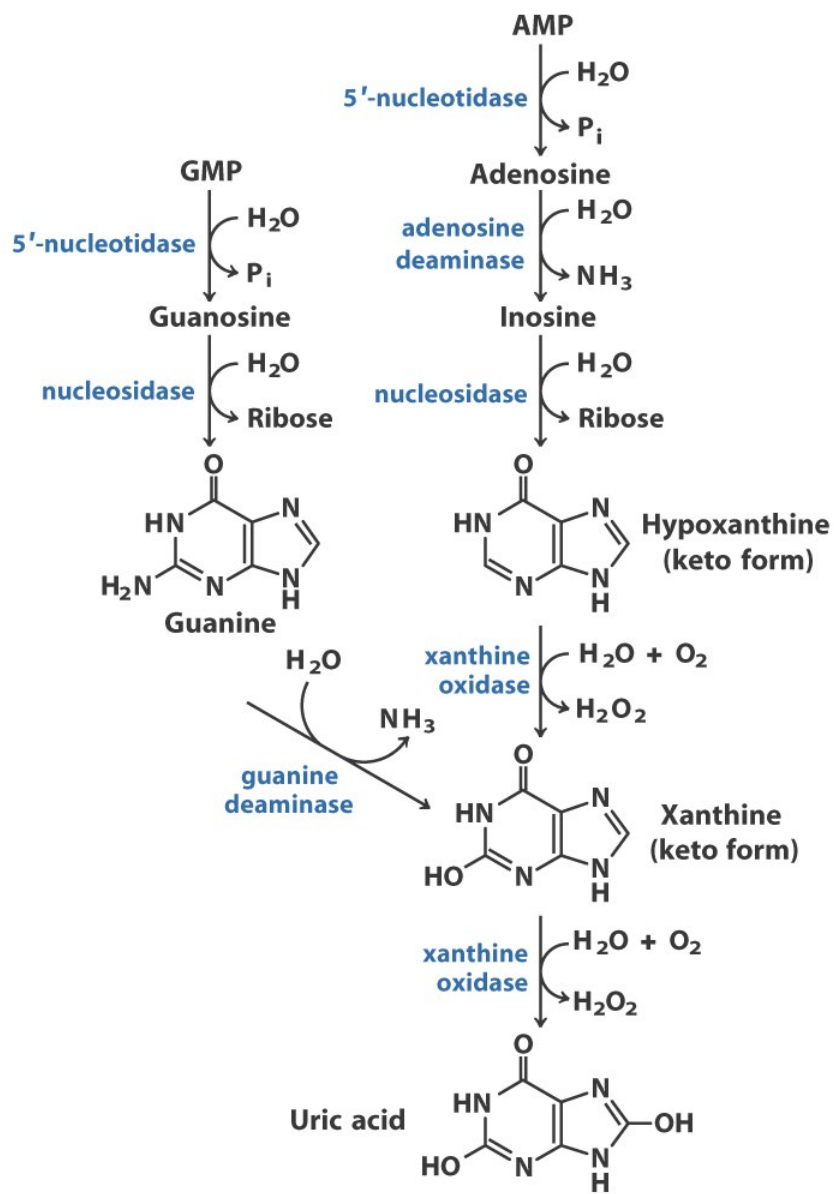


# Catabolismo dei nucleotidi purinici

L'acido urico è il prodotto finale del catabolismo delle purine nei primati, negli uccelli e in altri animali.

La quantità di acido urico eliminata giornalmente dall'uomo (circa 0.6g) deriva in parte dalle purine ingerite con la dieta (in quantità minima perché sono scarsamente assorbite a livello intestinale) e in parte dal turnover intracellulare dei nucleotidi purinici e degli acidi nucleici.

Da tenere presente che nei primati l'azoto viene escreto principalmente sotto forma di urea attraverso il ciclo dell'urea



**Allopurinolo è un potente inibitore competitivo della xantina ossidasi**



# Catabolismo dei nucleotidi pirimidinici

Le basi pirimidiniche libere derivano dalla degradazione dei nucleotidi cellulari (DNA, RNA, molecole trasportatrici di energia) ad opera di NUCLEASI.

Come per le purine scarso apporto alimentare a causa di scarso assorbimento

Sono utilizzate per la sintesi di nuovi nucleotidi o demolite a  $\text{NH}_3$  ed UREA

Citosina ed uracile possono anche produrre  $\beta$ -alanina che fa parte della struttura del Coenzima A

La timina può produrre succinilCoA che si inserisce nel ciclo dell'acido citrico