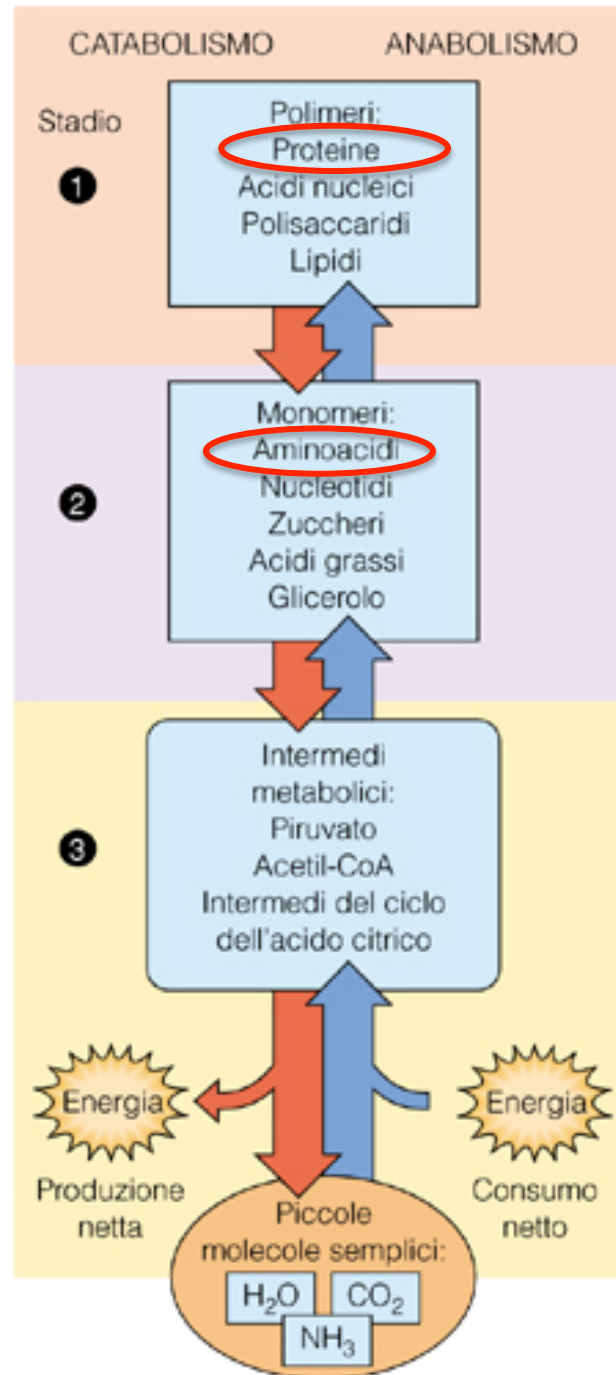


AVVERTENZA

Il presente materiale didattico è messo a disposizione degli studenti per facilitare la comprensione degli argomenti trattati nel corso delle lezioni e lo studio individuale

Non sostituisce il libro di testo che rappresenta lo strumento fondamentale per lo studio della **Biochimica generale e molecolare**

Le immagini utilizzate sono tratte dal libro di testo consigliato e da quelli da consultare indicati nelle diapositive 3-7 del file
INTRODUZIONE



TURNOVER DELLE PROTEINE

- La maggior parte delle proteine è continuamente degradata e sintetizzata, in modo da eliminare proteine non necessarie o anormali (ricambio delle proteine)
- Negli adulti sani la quantità totale di proteine corporee si mantiene costante (velocità della sintesi = velocità di degradazione)
 - Circa 400 g di proteine sono ricambiate
- La velocità del ricambio varia da proteina a proteina:
 - Emivita: minuti → ore (proteine regolatrice e non correttamente ripiegate)
 - Emivita: giorni → settimane (la maggior parte delle proteine)
 - Emivita: mesi → anni (es. proteine strutturali: collagene)

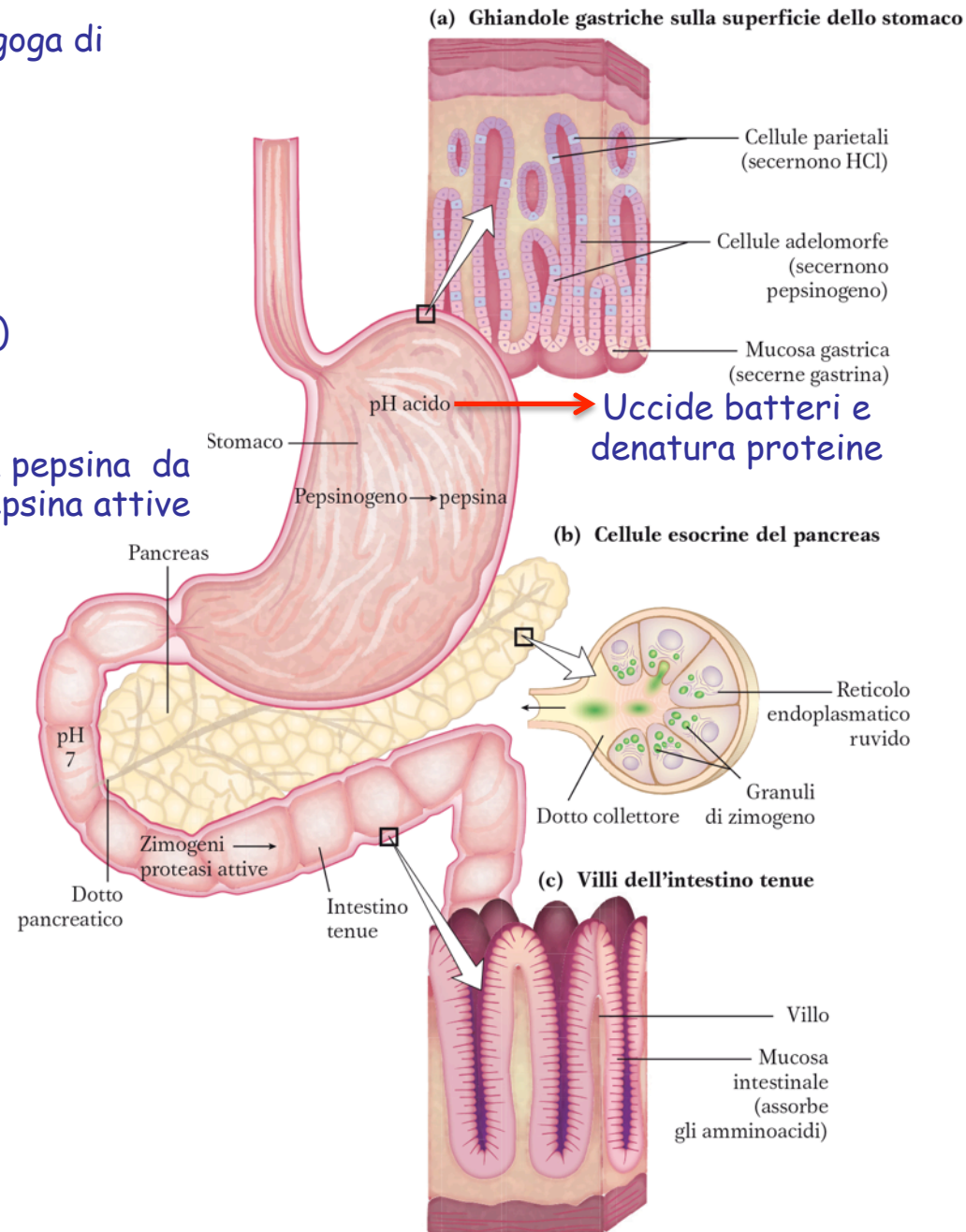
POOL DEGLI AMMINOACIDI LIBERI

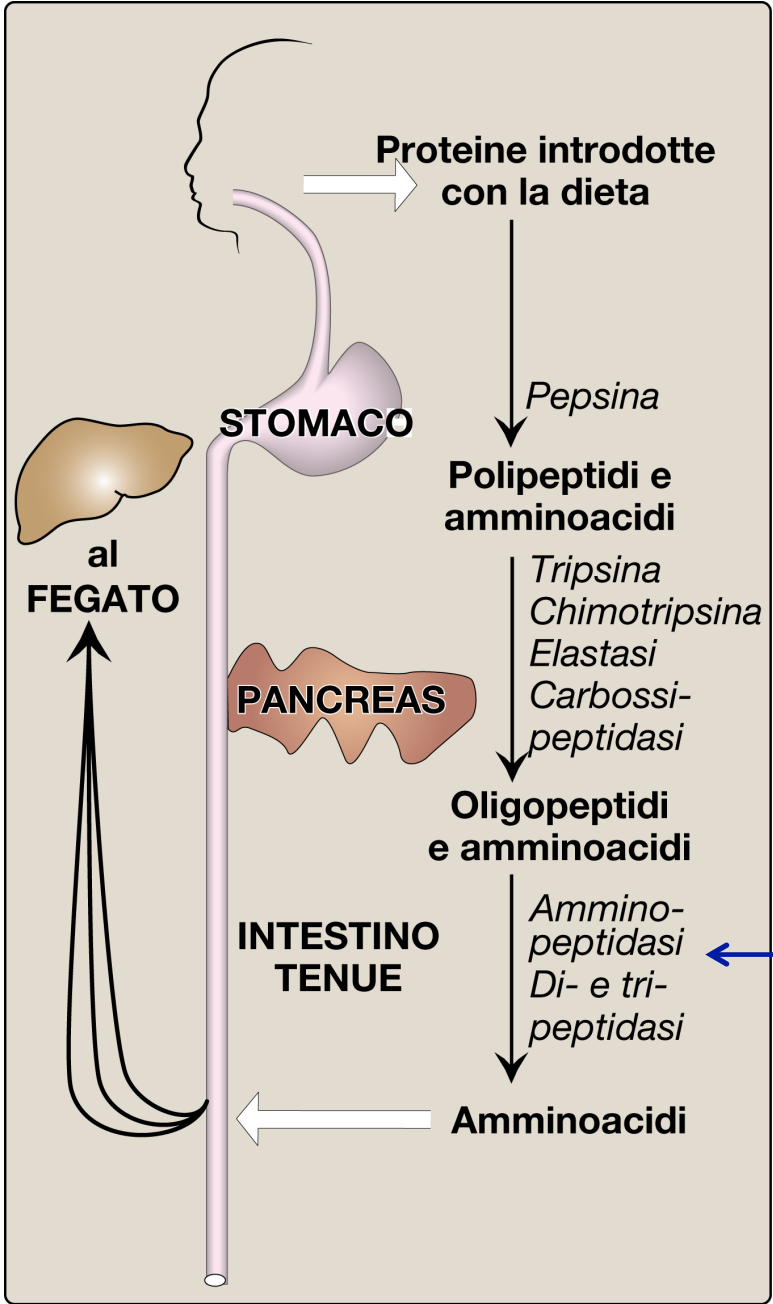
- E' l'insieme di tutti gli amminoacidi presenti in tutto l'organismo: cellule, sangue e fluidi extracellulari
- E' alimentato da tre fonti:
 - Amminoacidi provenienti dalla degradazione di proteine endogene (la gran parte riutilizzati)
 - Amminoacidi provenienti da proteine esogene (introdotte con l'alimentazione)
 - Gli amminoacidi non essenziali sintetizzati da intermedi semplici
- E' impoverito da tre vie:
 - Sintesi di proteine corporee
 - Sintesi di molecole azotate
 - Conversione in glucosio, acidi grassi, corpi chetonici e loro ossidazione per ricavare energia

Sostanze ad attività secretagoga di natura peptidica:

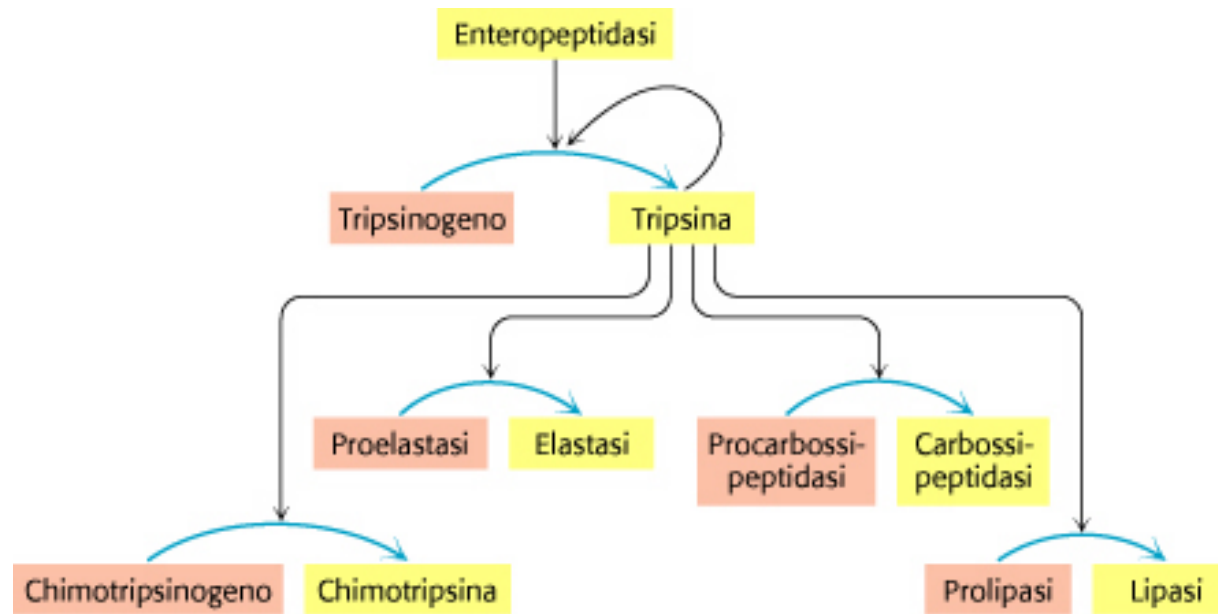
- Gastrina (stomaco)
- Secretina (intestino)
- Colecistochinina (duodeno)

Il pepsinogeno è attivato a pepsina da HCl o da altre molecole di pepsina attive

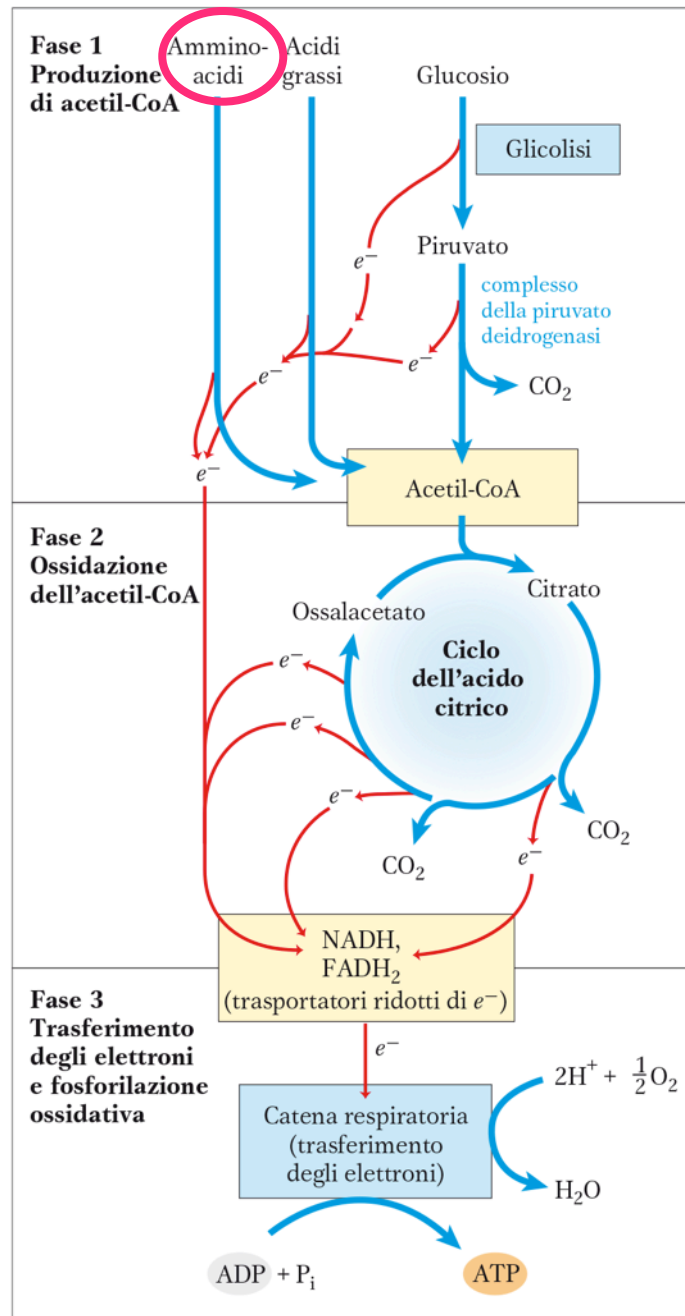




Regolazione mediante proteolisi



Fasi della respirazione cellulare



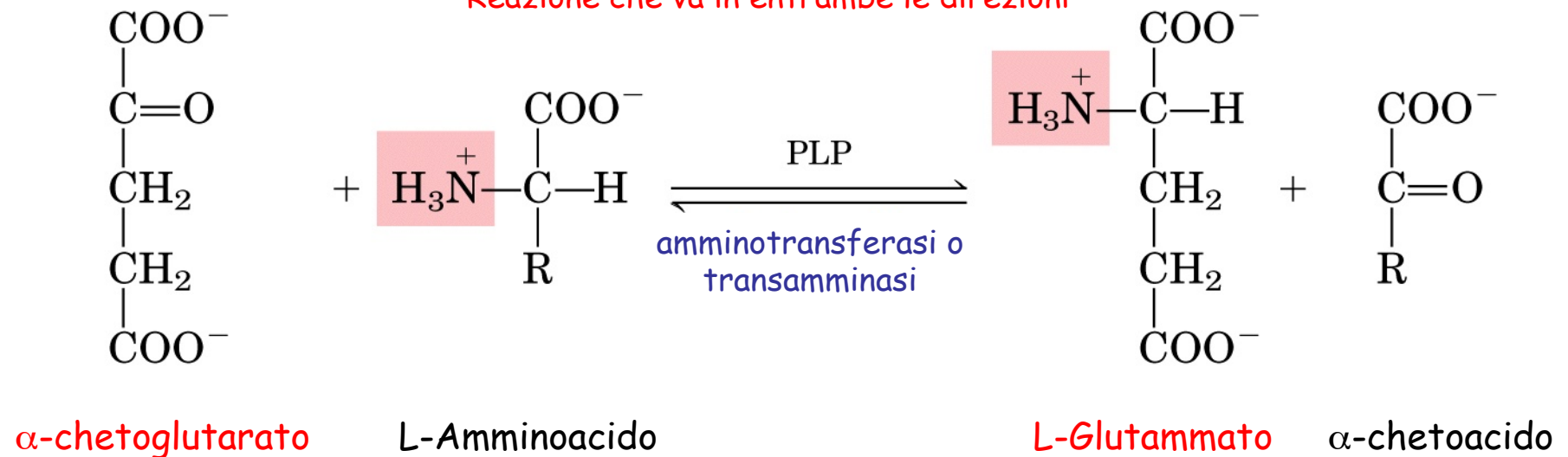
CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)
- Eliminazione ammoniacca
 - **transamminazione** + deamminazione
 - invio al fegato
 - sintesi ed eliminazione di urea
- Catabolismo dello scheletro carbonioso

Primo stadio del catabolismo degli amminoacidi: eliminazione del gruppo amminico

TRANSAMINAZIONE

Reazione che va in entrambe le direzioni



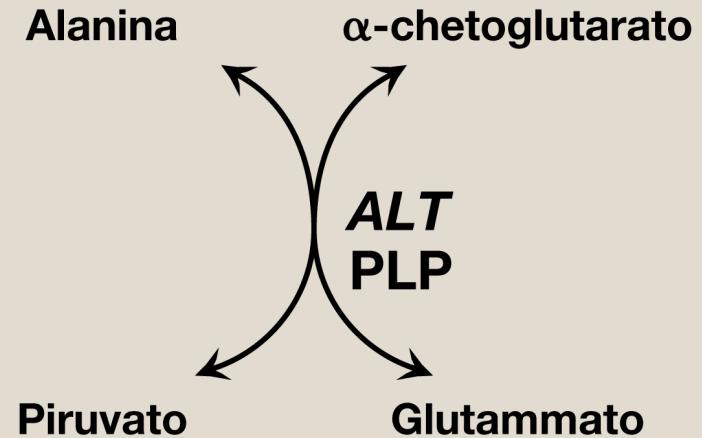
- Tutti gli amminoacidi, tranne **lisina e treonina**, ad un certo punto del loro catabolismo subiscono una reazione di **transaminazione**
- Il nome della **amminotransferasi** dipende dallo specifico amminoacido che dona il gruppo amminico

LE PIU' IMPORTANTI AMMINOTRANSFERSI

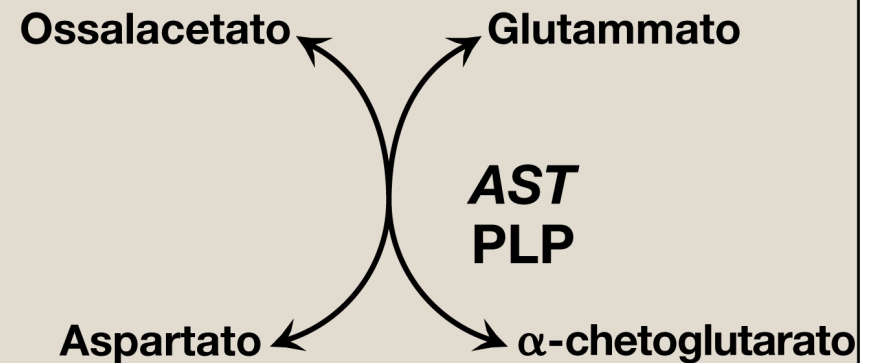
Il nome dell'amminotransferasi dipende dall'amminoacido donatore del gruppo amminico.

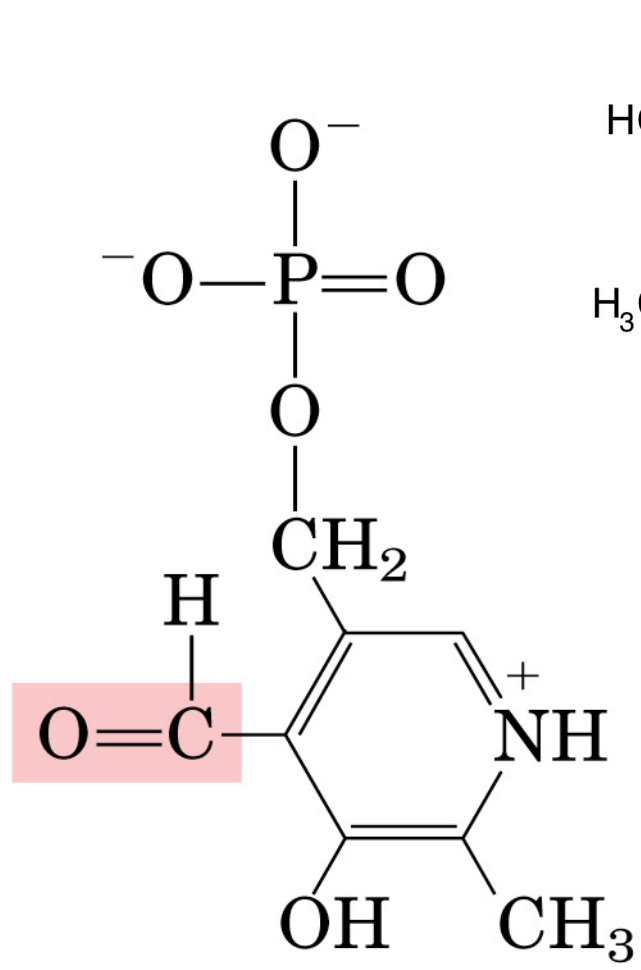
Generalmente nel catabolismo degli amminoacidi il gruppo amminico si sposta dall'amminoacido all' α -chetoglutarato

A Alanina amminotransferasi

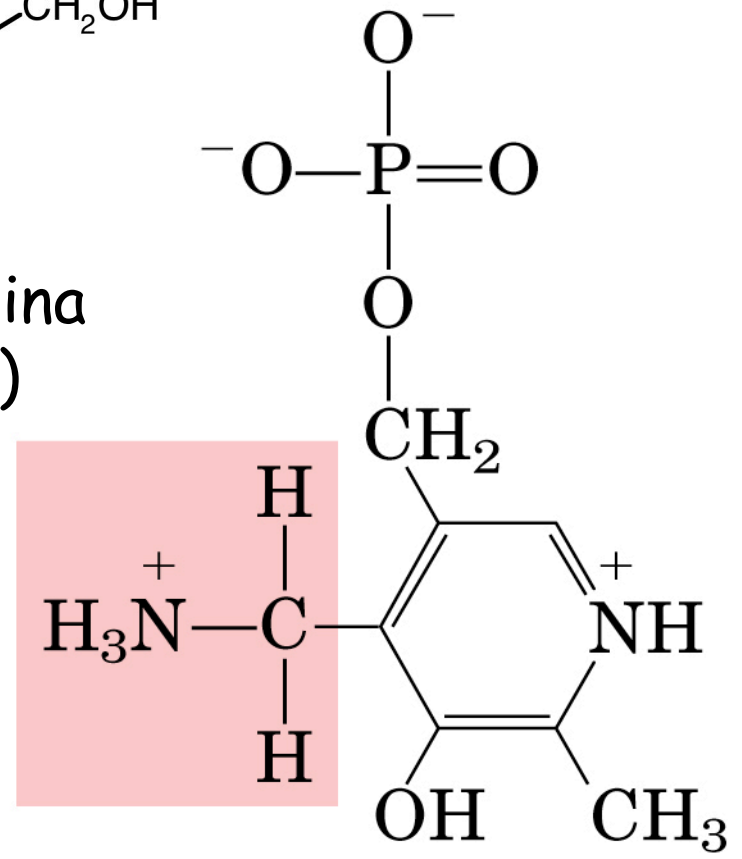
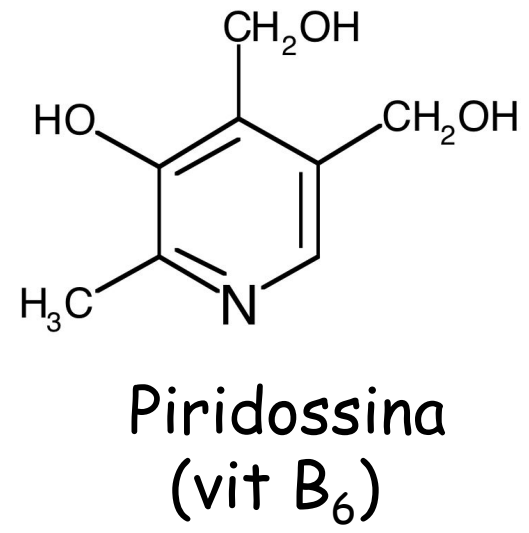


B Aspartato amminotransferasi

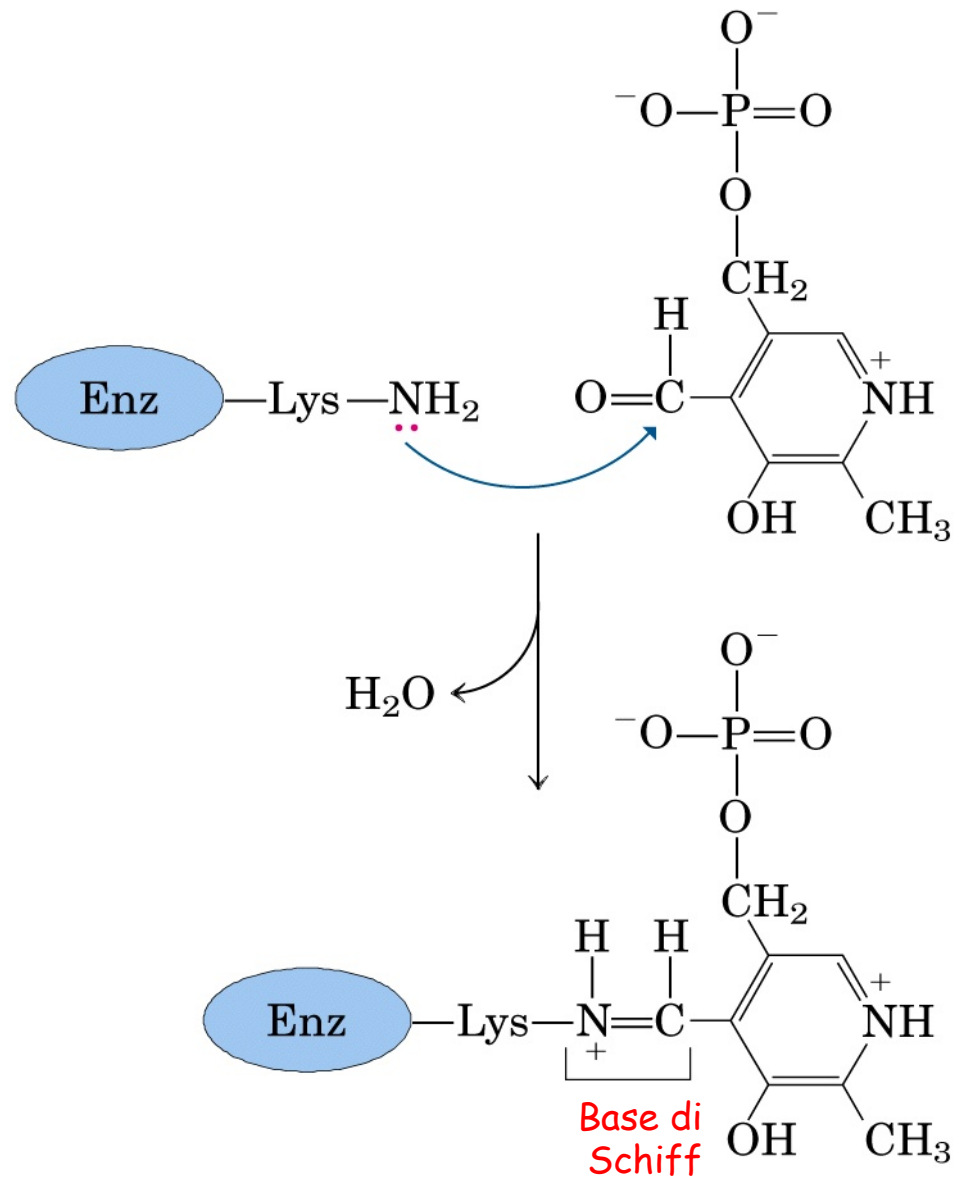


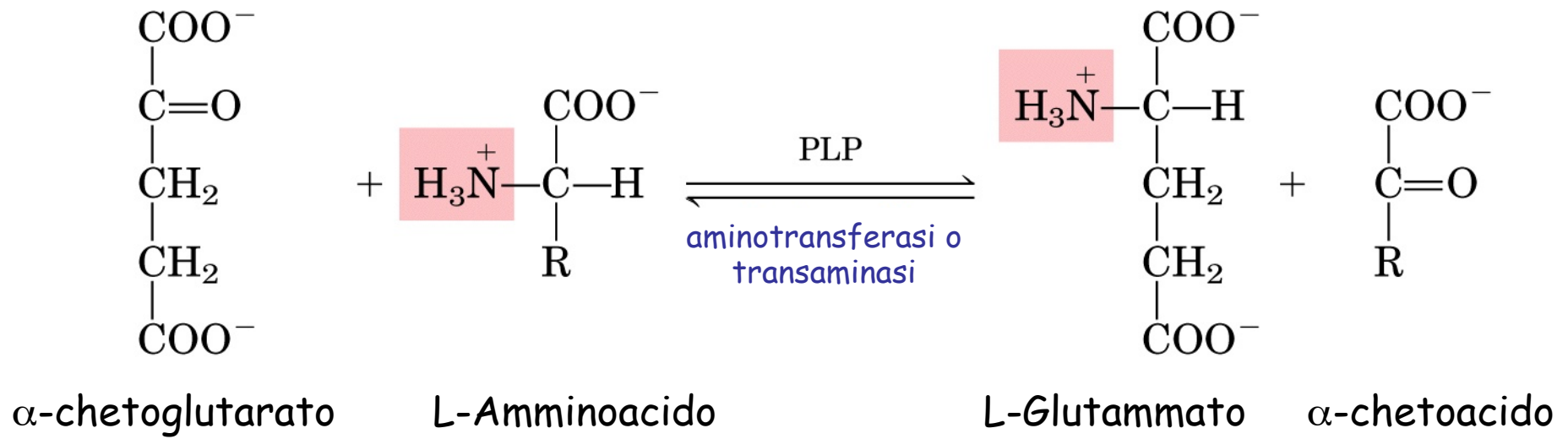


Piridossal fosfato
(PLP) **Forma coenzimatica**

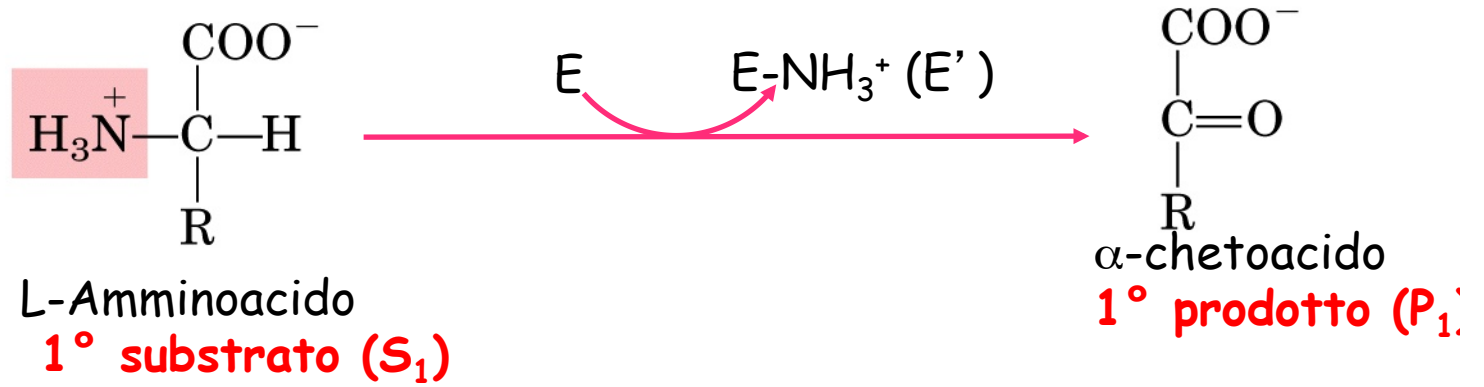


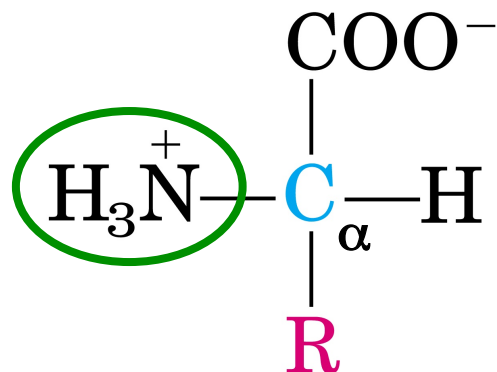
Piridossamina fosfato
Forma coenzimatica



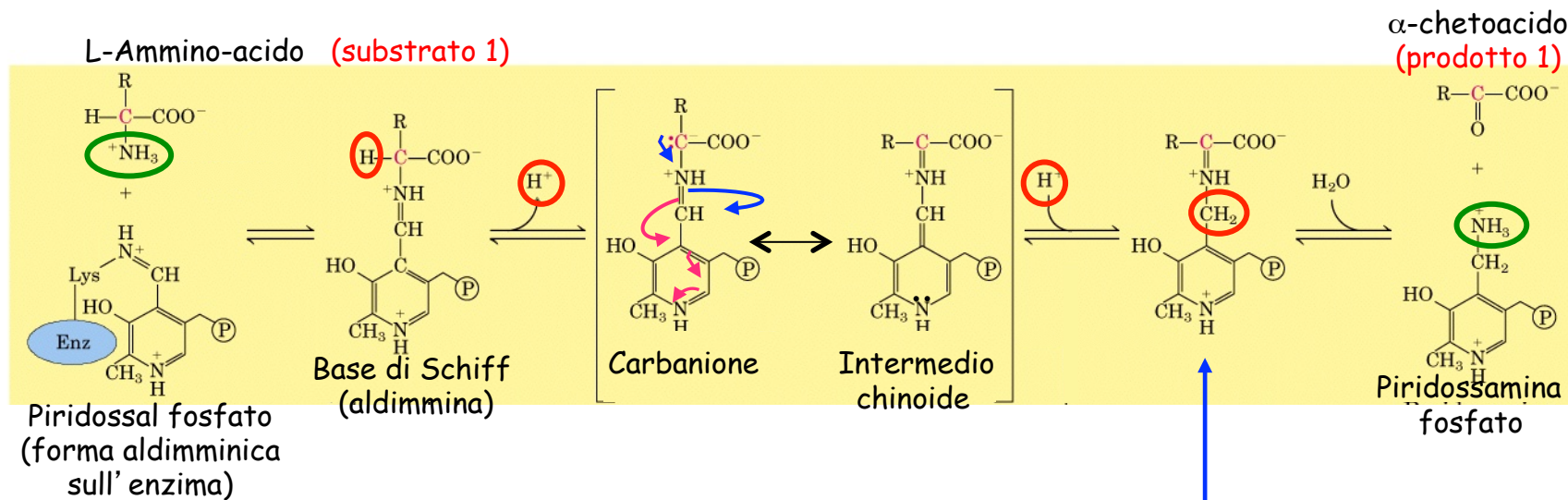


Primo stadio →



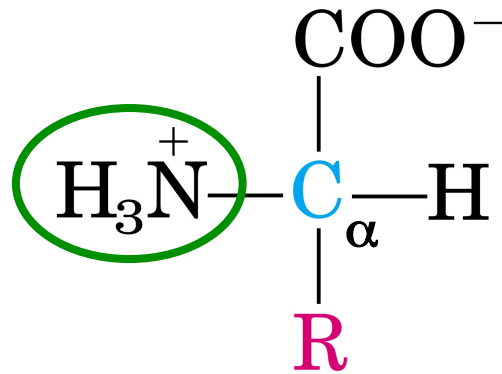


Primo stadio

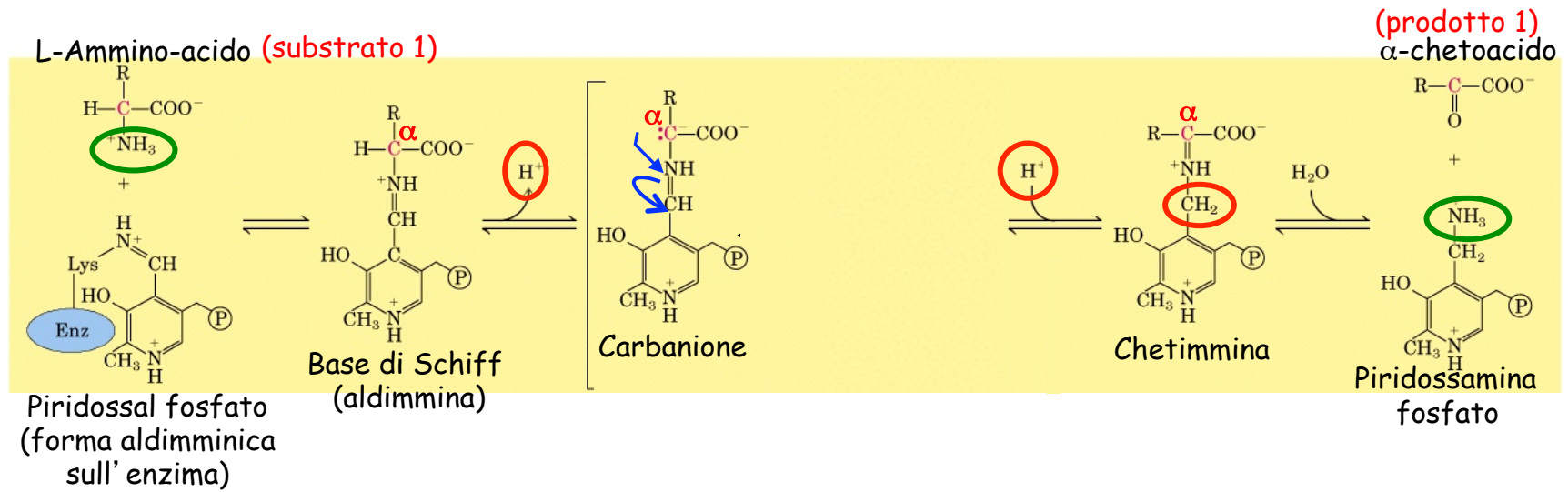


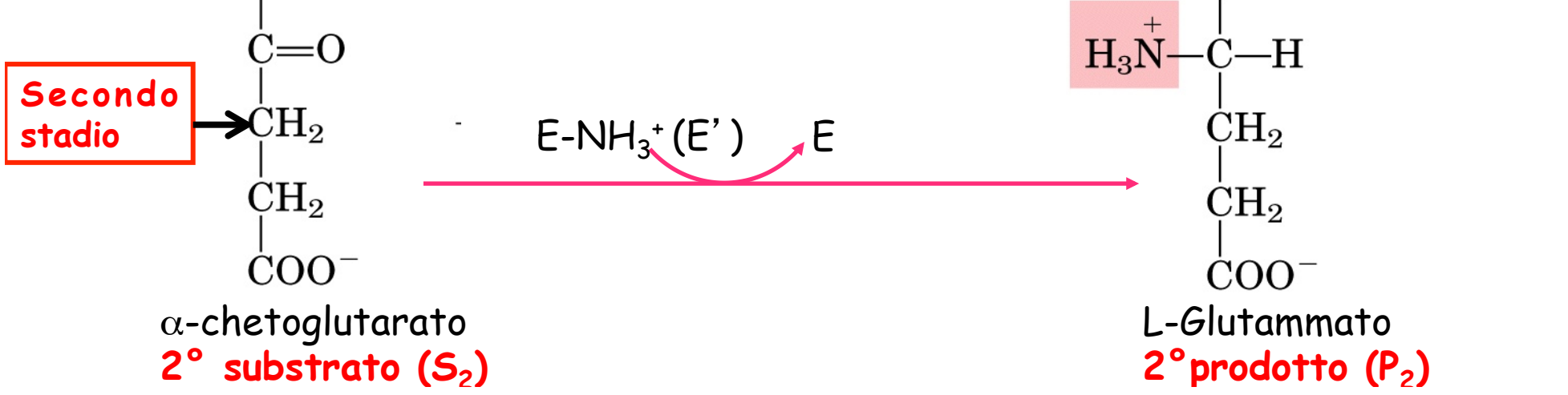
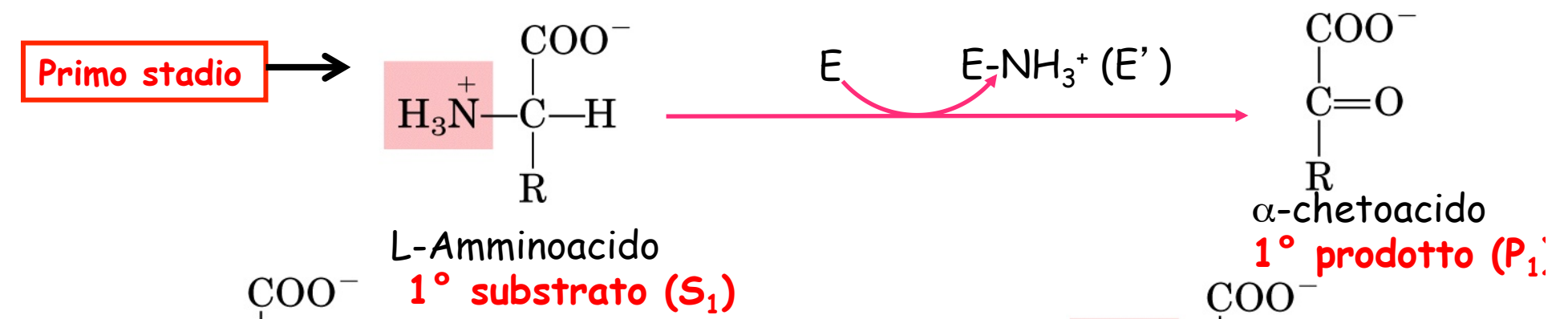
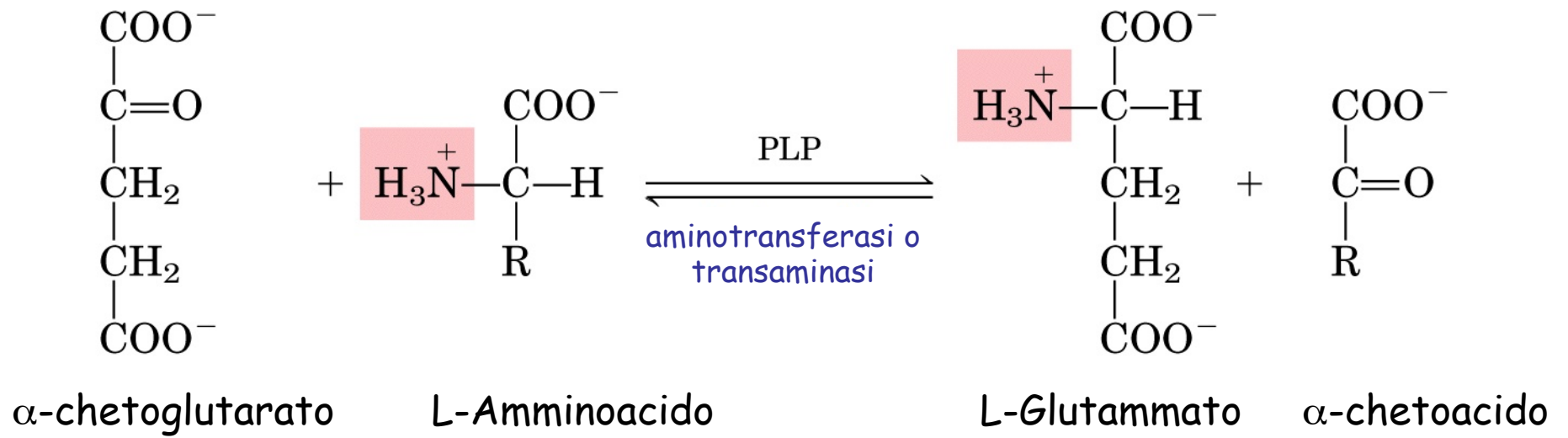
→ Stabilizzazione per risonanza

→ Intermedio che genera il prodotto



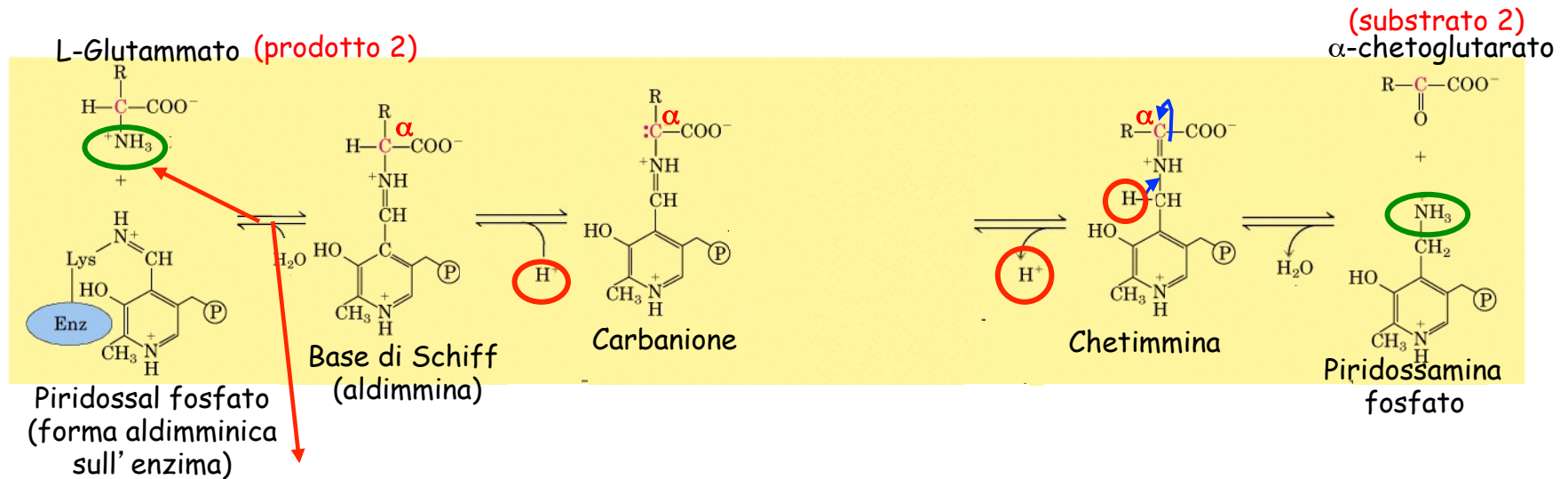
Primo stadio





Secondo stadio

La reazione procede da destra verso sinistra con il **substrato 2** (α -chetoglutarato) formando il **prodotto 2** (glutammato)

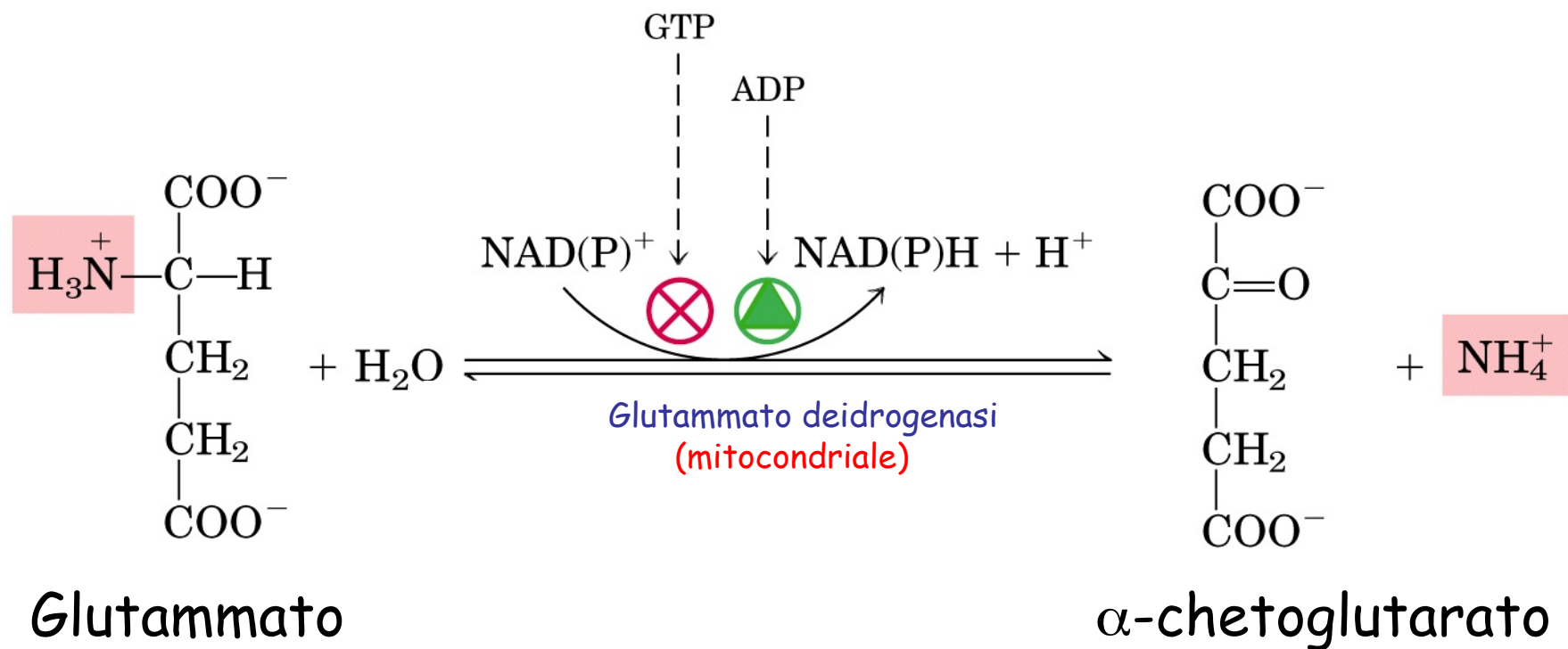


Piridossal fosfato si lega all' ϵ -ammino gruppo della lisina dell'enzima

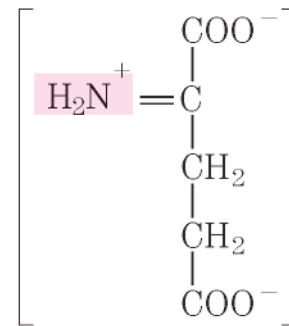
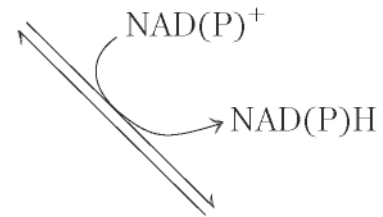
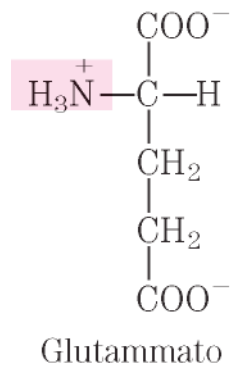
CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)
- Eliminazione ammoniacca
 - transamminazione + **deamminazione**
 - invio al fegato
 - sintesi ed eliminazione di urea
- Catabolismo dello scheletro carbonioso

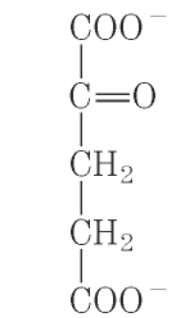
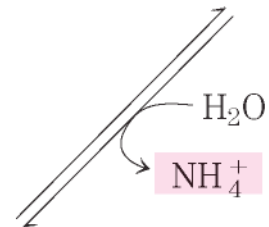
DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA DEL GLUTAMMATO



Questa reazione può anche avvenire in senso inverso ovvero nella direzione della sintesi di glutammato

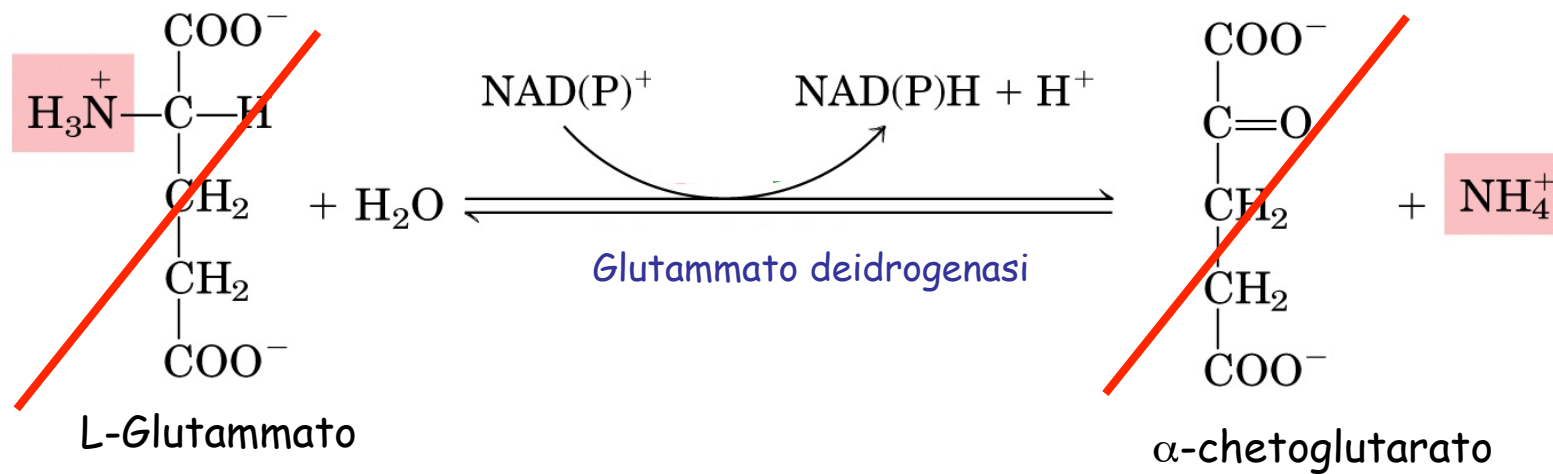
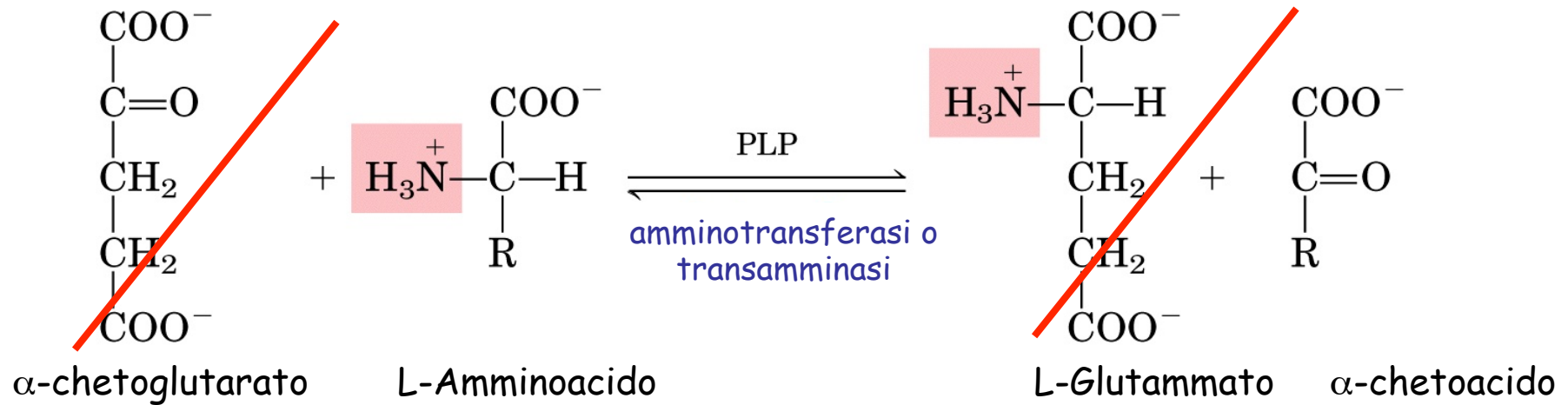


α -imminoglutarato

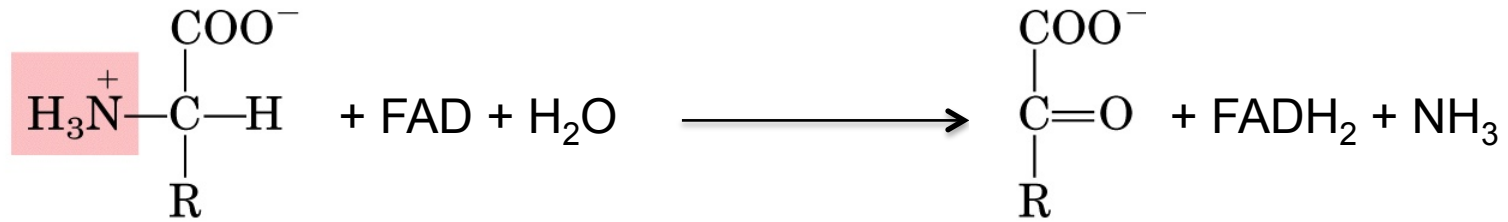


α -Chetoglutarato

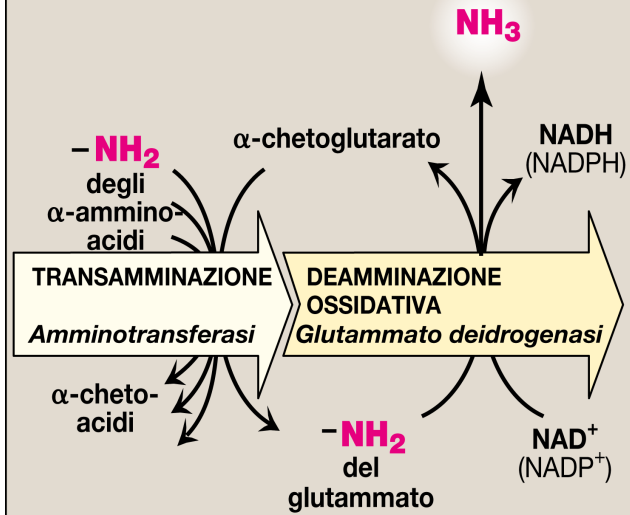
TRANSDEAMMINAZIONE (transamminazione + deamminazione)



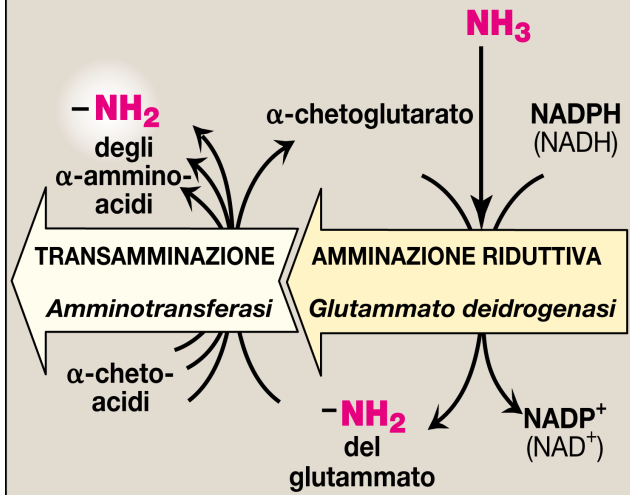
L-amminoacido ossidasi



A Smaltimento degli aminoacidi



B Sintesi degli aminoacidi



CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

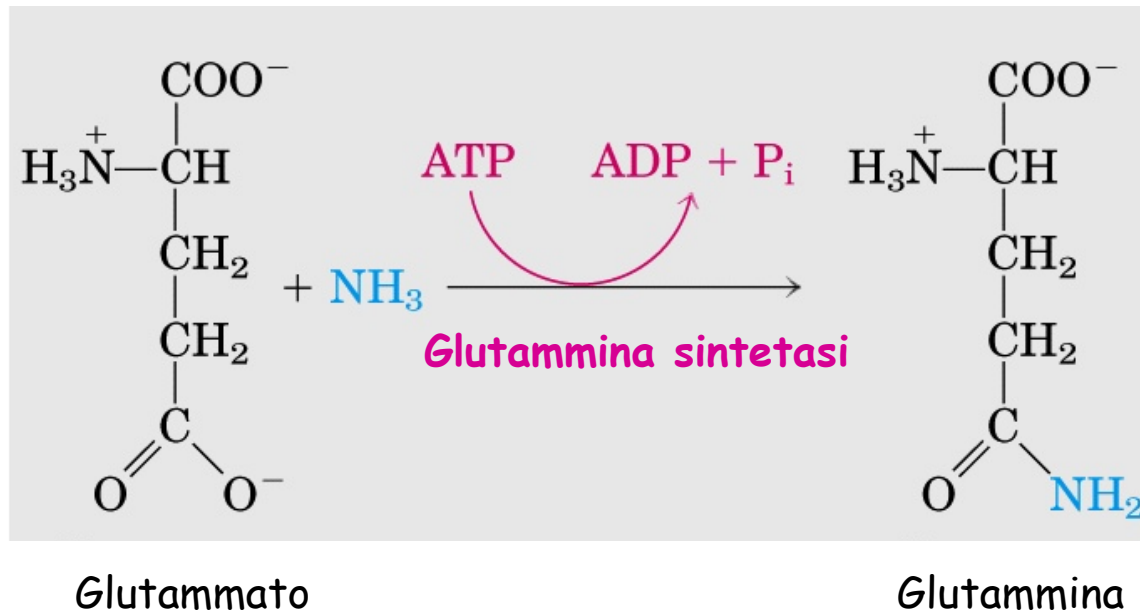
- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)

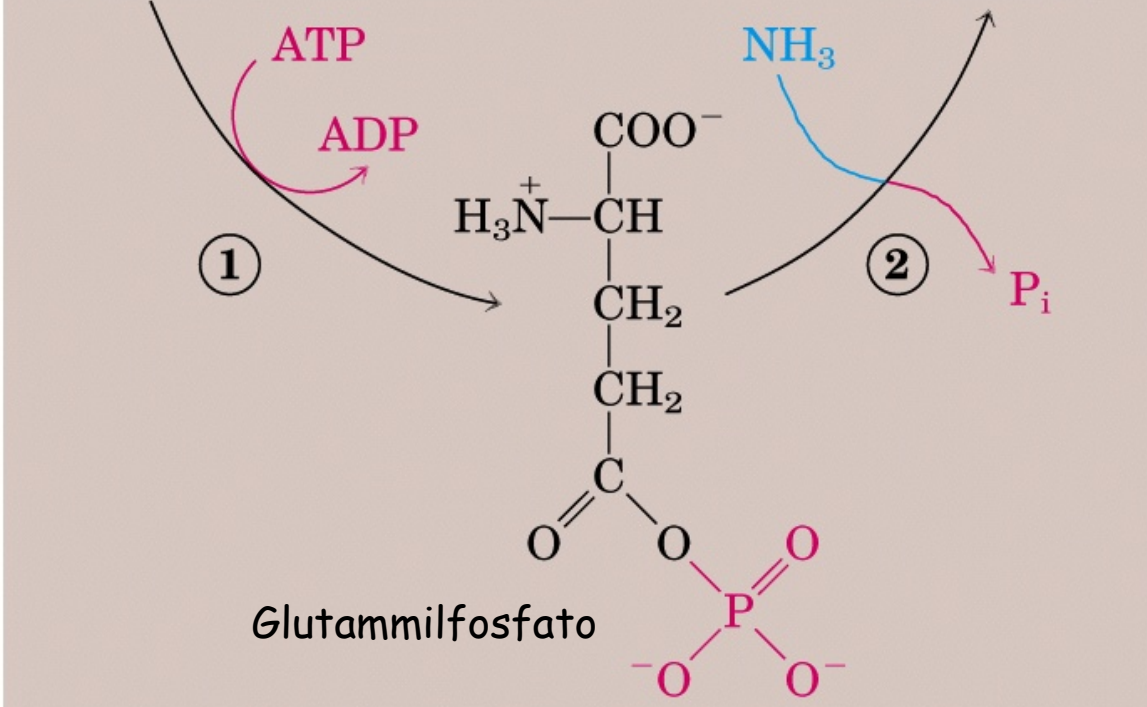
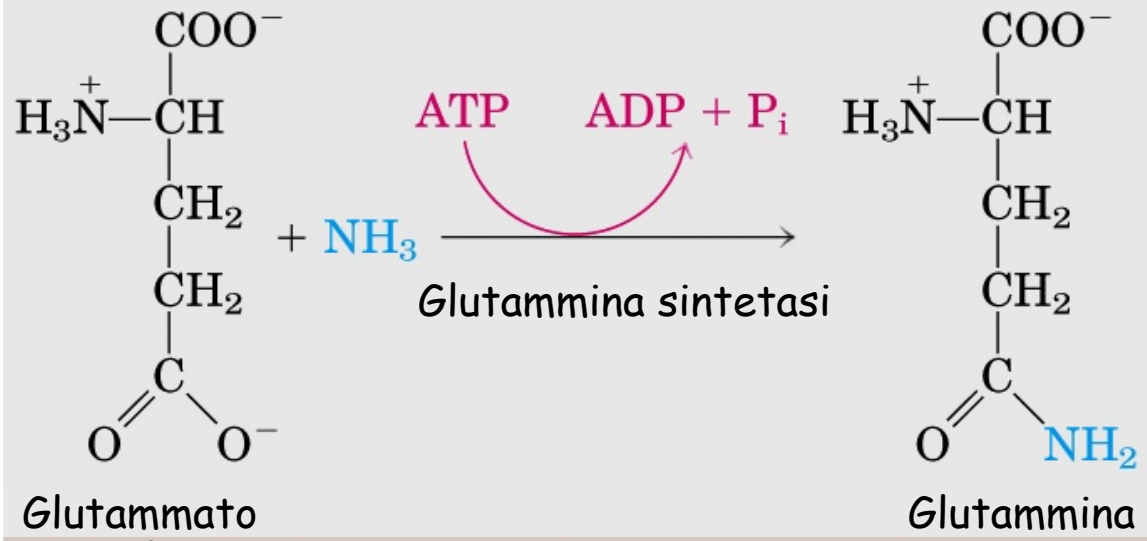
- Eliminazione ammoniacca
 - transamminazione + deamminazione
 - **invio al fegato**
 - sintesi ed eliminazione di urea

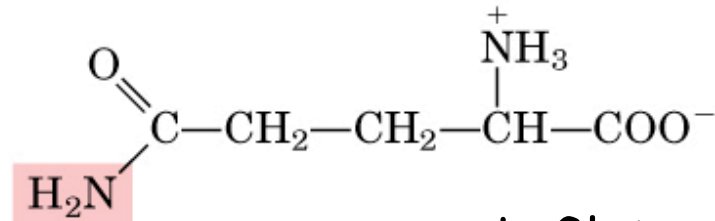
- Catabolismo dello scheletro carbonioso

I tessuti periferici inviano **ammoniaca** al fegato sotto forma di **glutammina** ed **alanina**

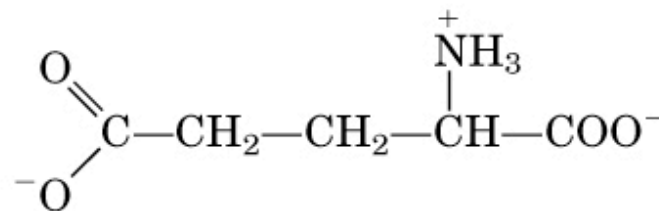
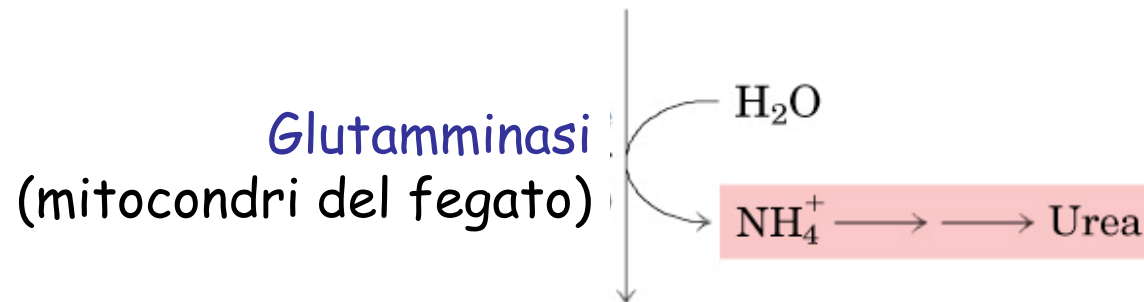
Nella maggior parte dei tessuti extraepatici







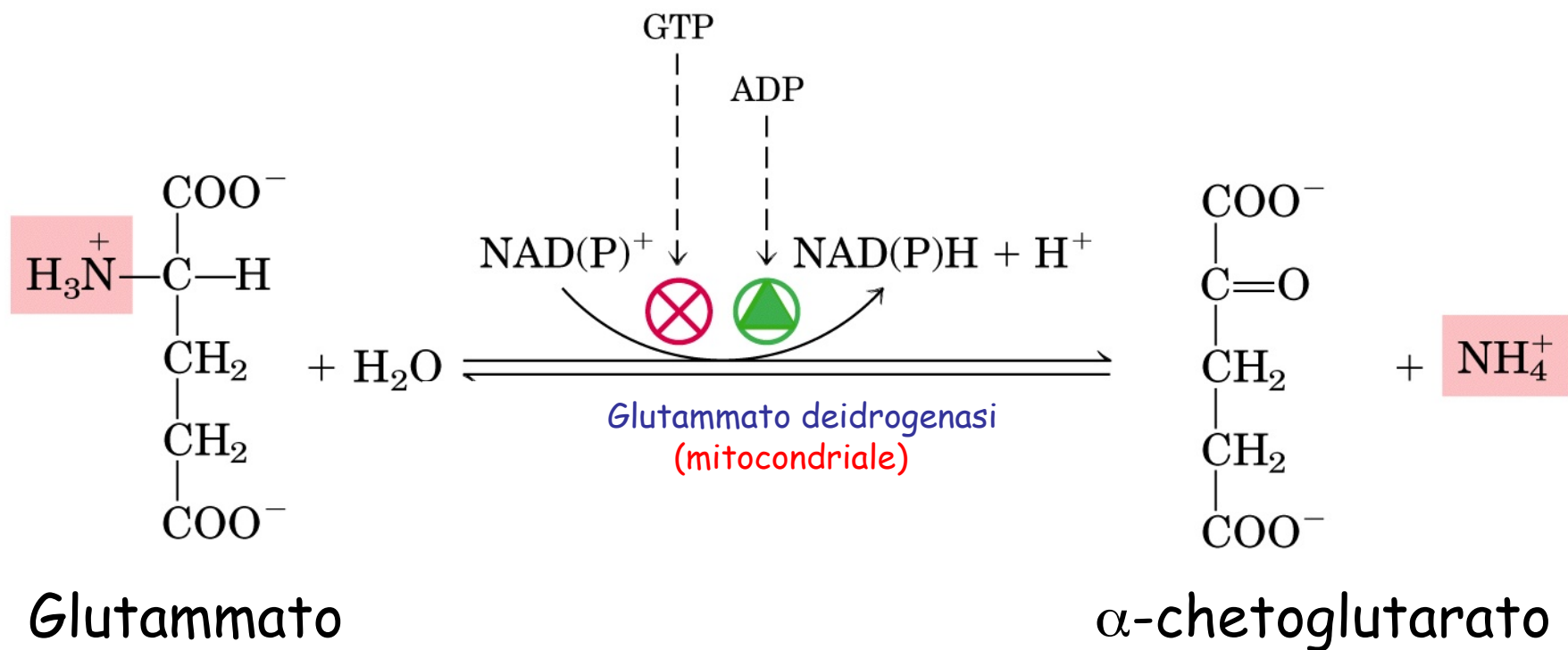
L-Glutammina



L-Glutammato

Glutamminasi è presente anche nei reni che eliminano l'ammoniaca direttamente con le urine

DEAMMINAZIONE OSSIDATIVA DEL GLUTAMMATO

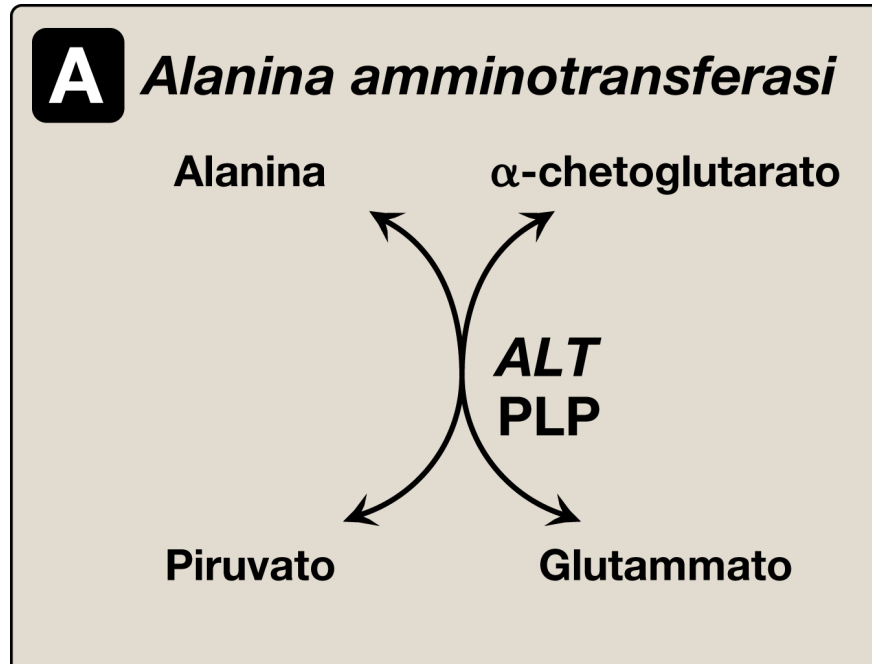


Il muscolo invia **ammoniaca** al fegato, tramite **glutammina** e principalmente tramite **alanina**

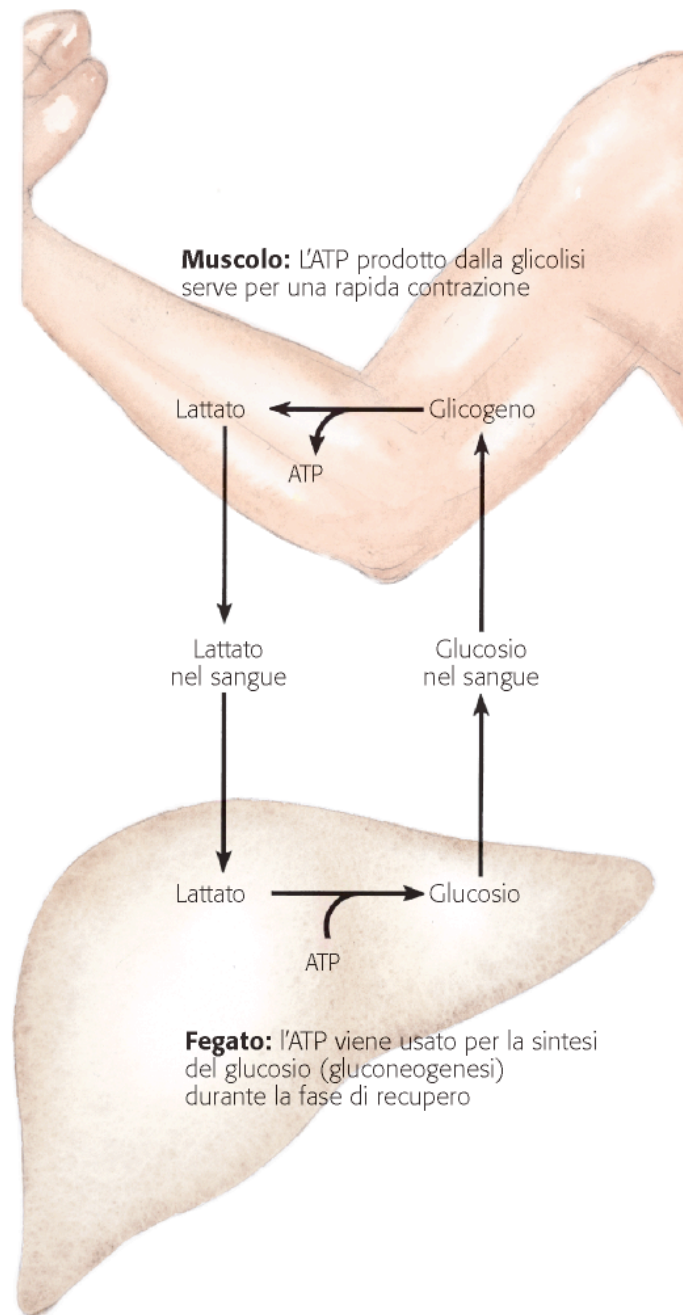
Ciclo del glucosio-alanina



LE PIU' IMPORTANTI
AMMINOTRANSFERSI

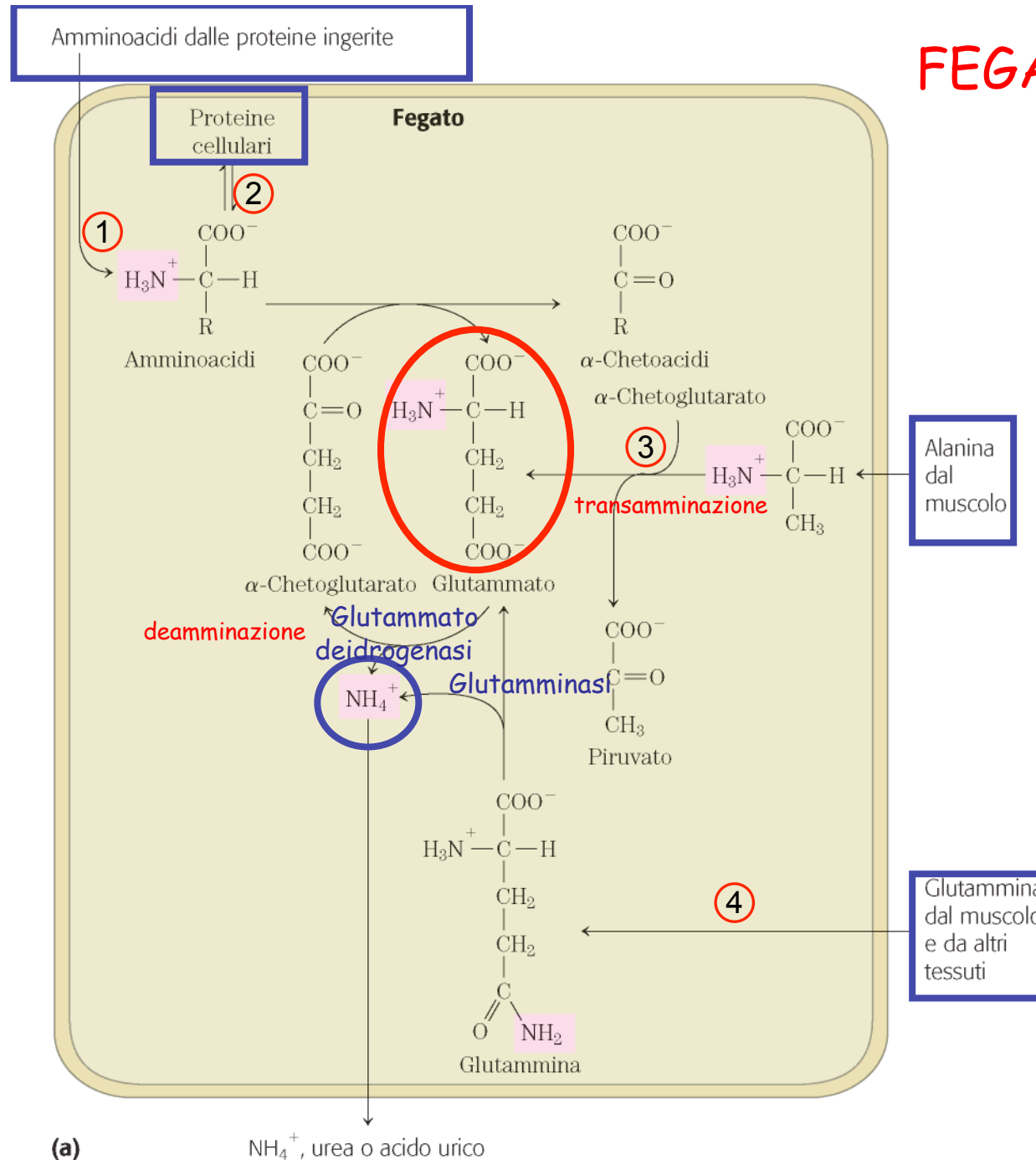


Ciclo di Cori



FEGATO

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



(a)

NH_4^+ , urea o acido urico

CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

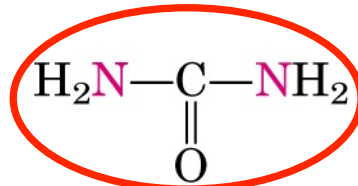
- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)

- Eliminazione ammoniacca
 - transamminazione + deamminazione
 - invio al fegato
 - **sintesi ed eliminazione di urea**

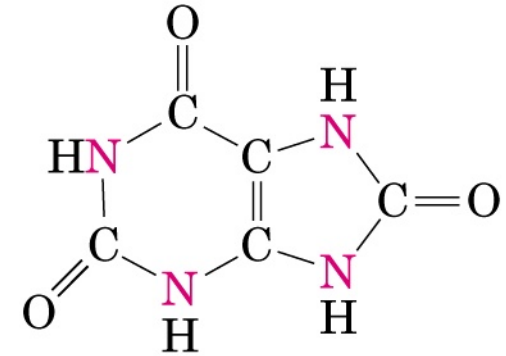
- Catabolismo dello scheletro carbonioso



Ammoniaca
(sotto forma di ione
ammonio)



Urea



Acido urico

Animali ammoniotelici: la maggior parte dei vertebrati acquatici, come i pesci ossei, e le larve degli anfibi

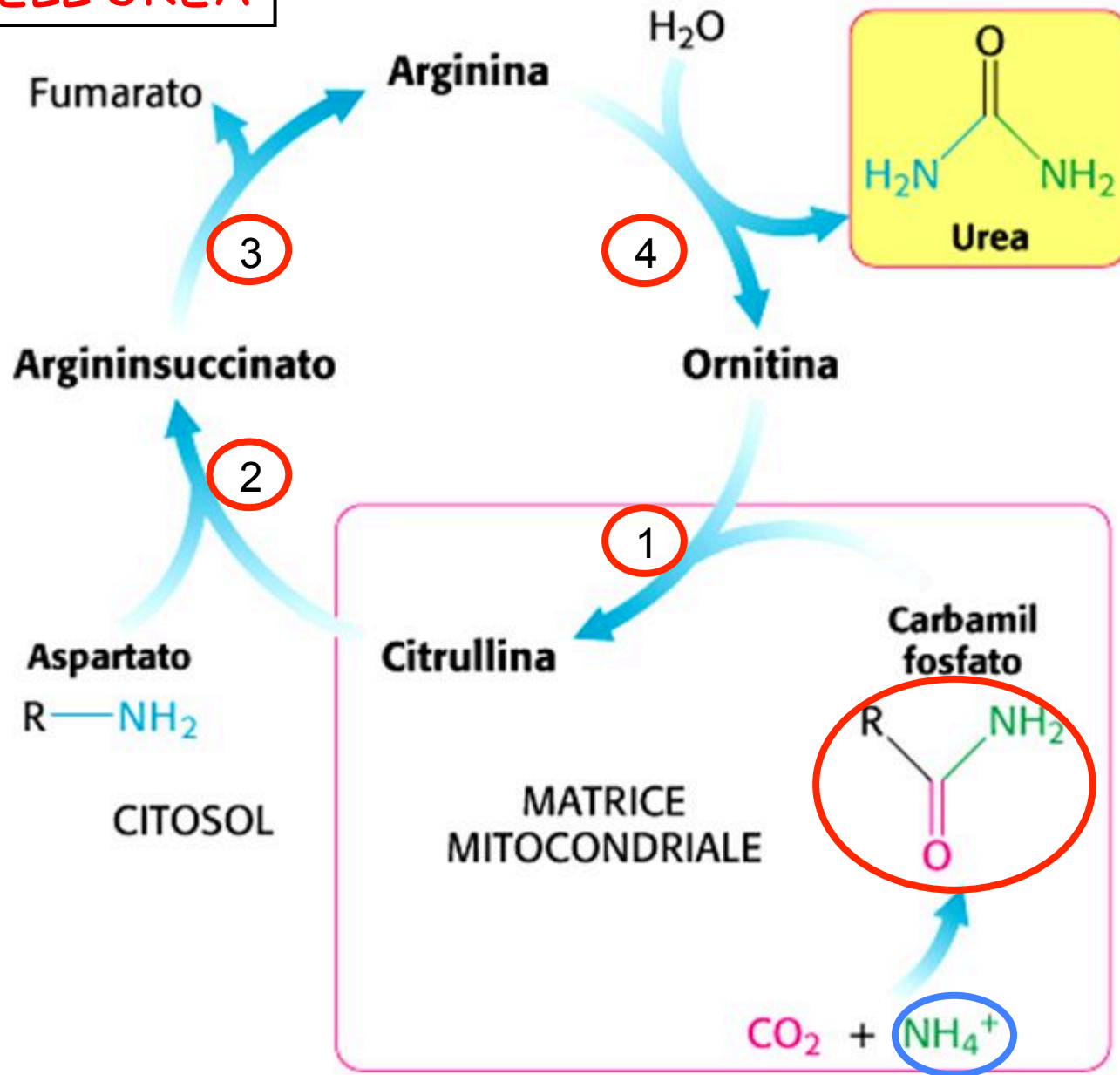
Animali ureotelici: la maggior parte dei vertebrati terrestri; anche gli squali

Animali uricotelici: uccelli e rettili

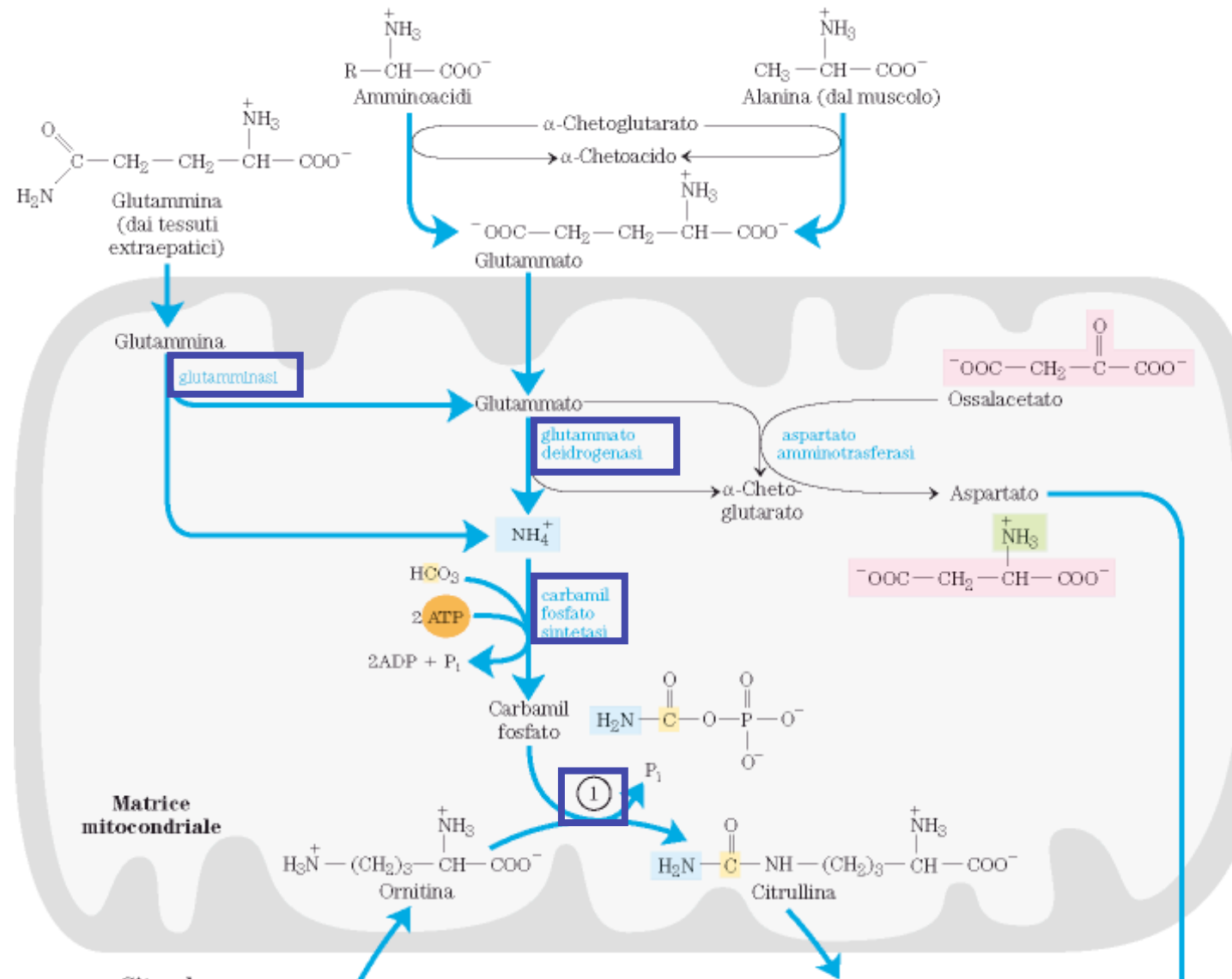
SINTESI DELL'UREA

- Avviene con una via ciclica: il ciclo dell'urea
- Nel fegato ed in parte anche nel rene
- 4 reazioni nel ciclo: 3 citosoliche ed 1 mitocondriale

CICLO DELL'UREA



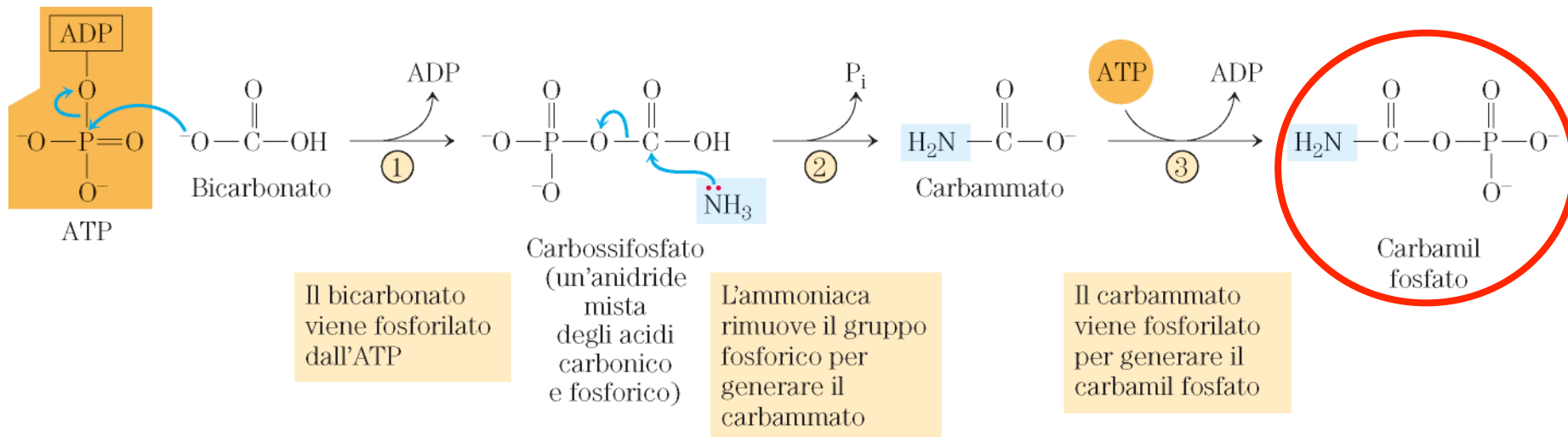
MITOCONDRI EPATICI



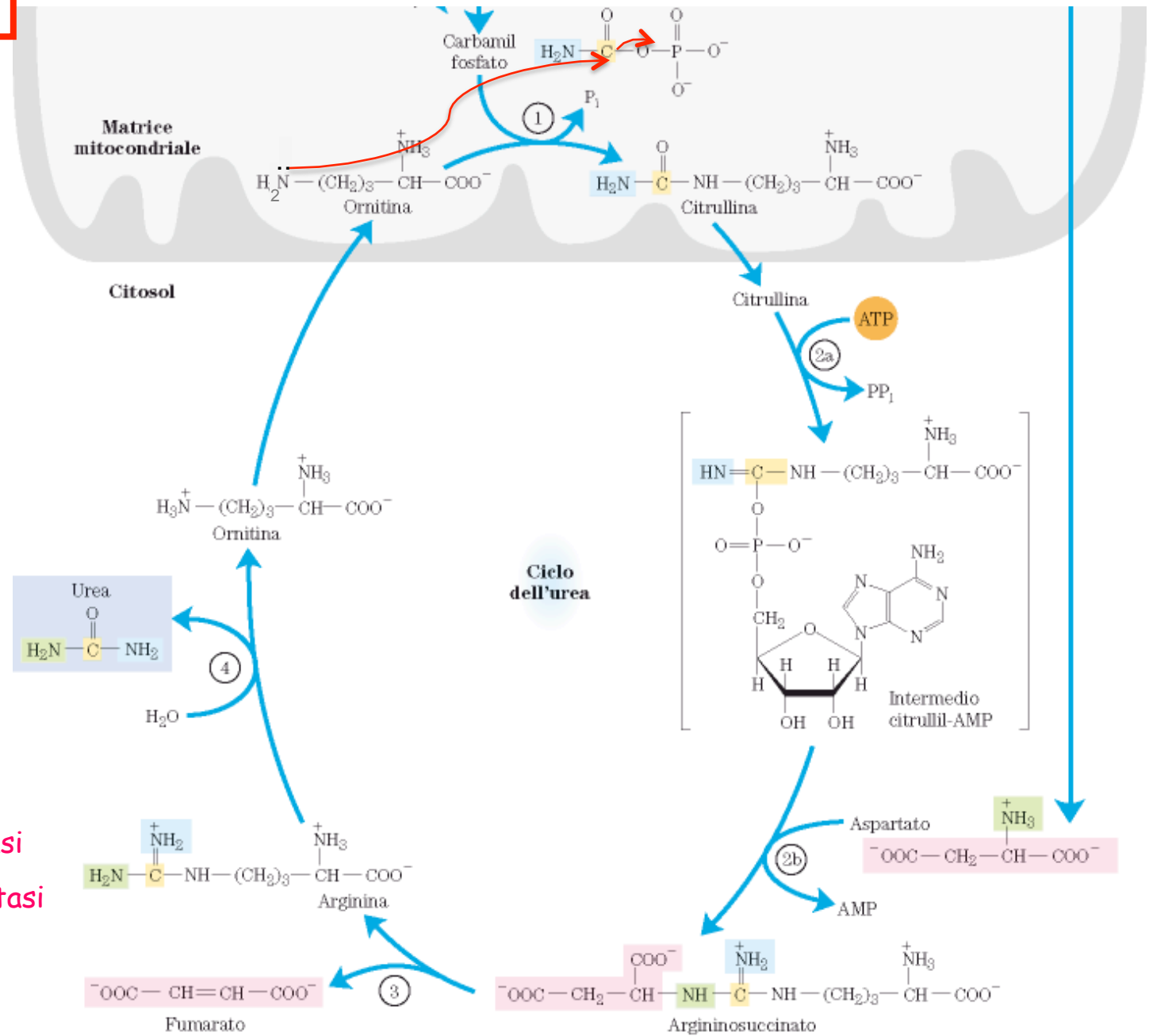
MITOCONDRI EPATICI

SINTESI DEL CARBAMILFOSFATO

Carbamil fosfato sintetasi I



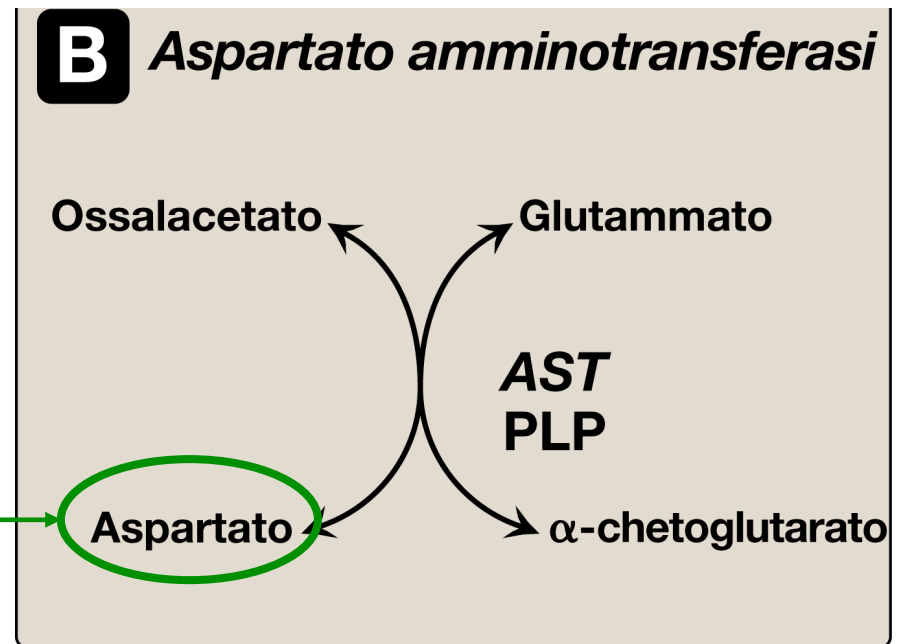
EPATOCITA



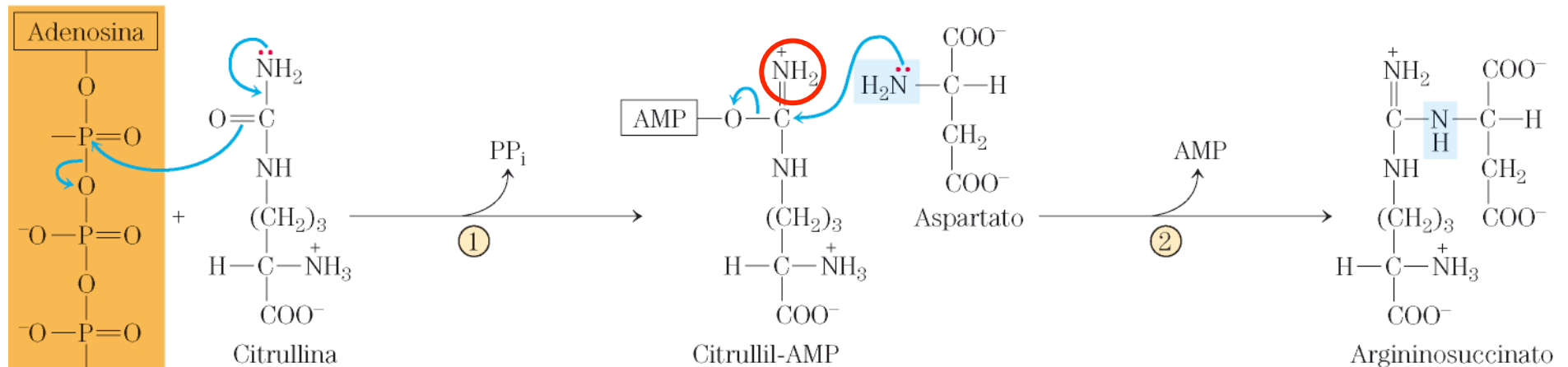
- ① Ornitina transcarbamilasi
- ② Argininosuccinato sintetasi
- ③ Argininosuccinato liasi
- ④ Arginasi

LE PIU' IMPORTANTI AMMINOTRANSFERSI

Il gruppo amminico viene trasferito dal glutammato all' α -chetoacido, ossalacetato, e l'aspartato entra nella sintesi dell'urea

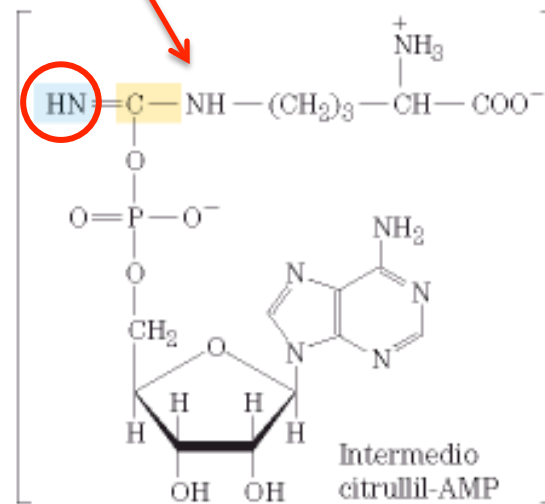


Reazione 2

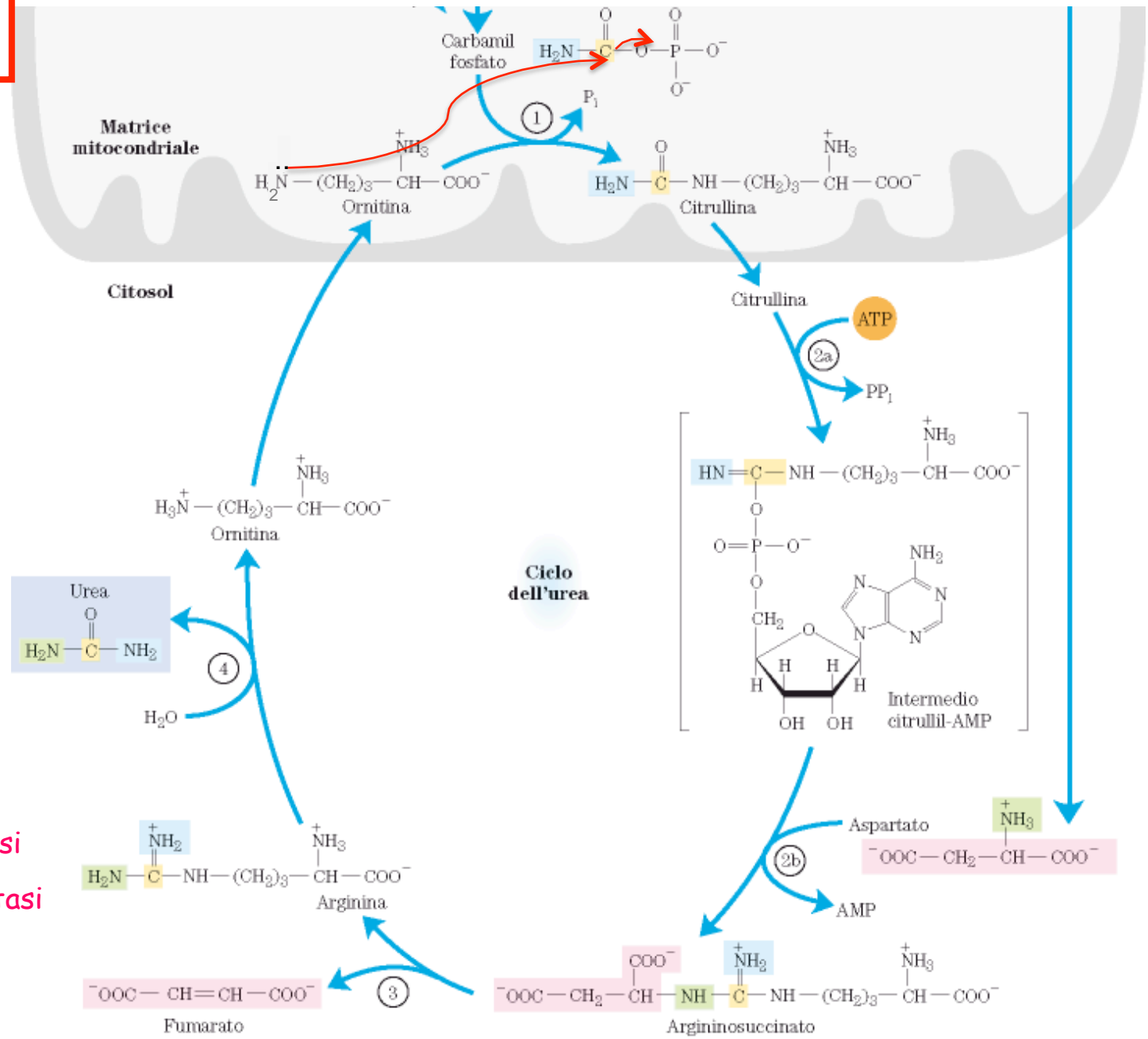


Un riarrangiamento porta all'aggiunta di AMP, con attivazione dell'ossigeno carbonilico della citrullina

L'aggiunta dell'aspartato porta al distacco dell'AMP

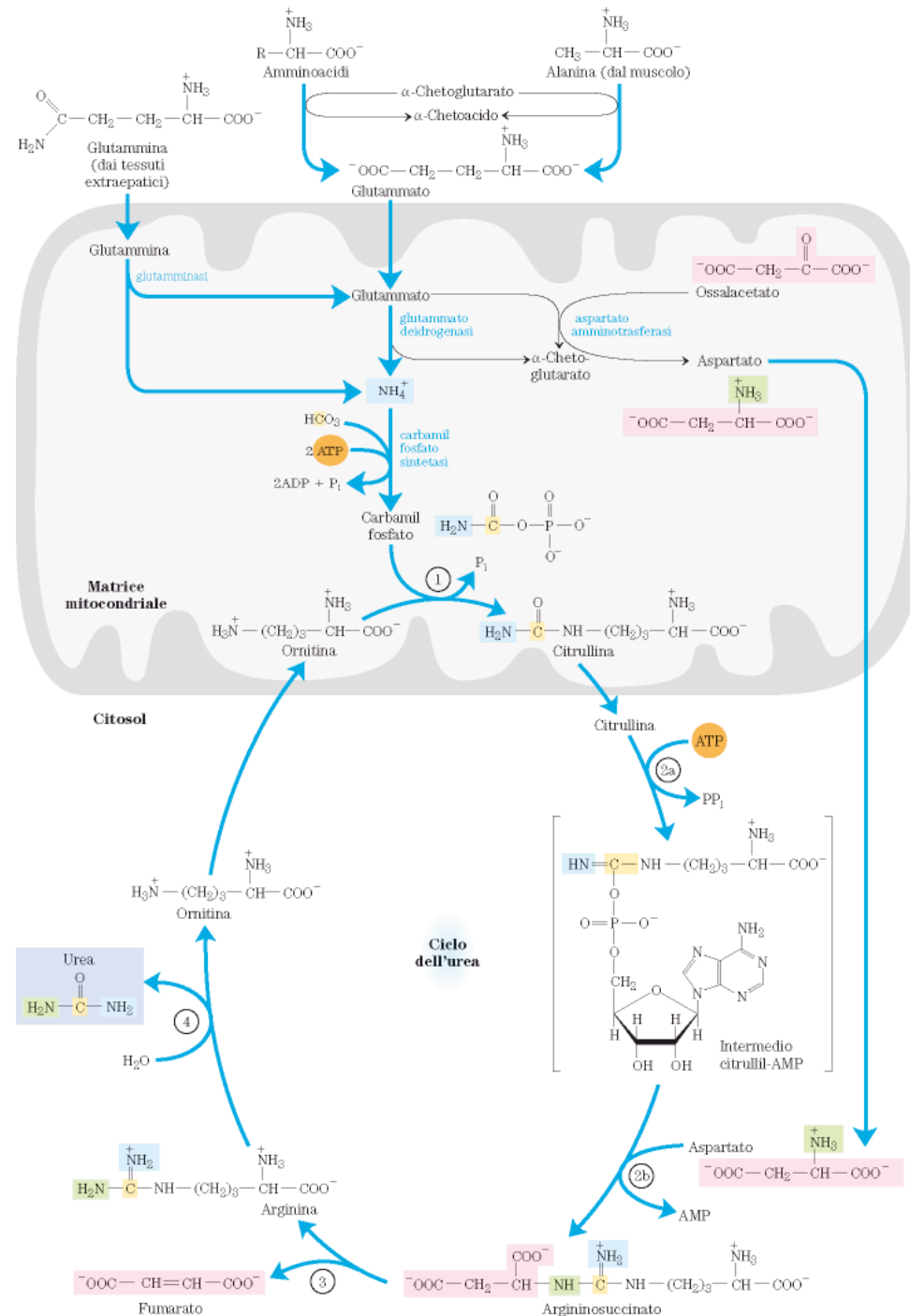


EPATOCITA



- ① Ornitina transcarbamilasi
- ② Argininosuccinato sintetasi
- ③ Argininosuccinato liasi
- ④ Arginasi

EPATOCITA

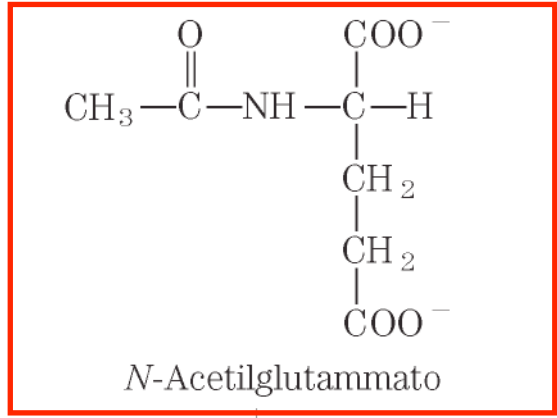
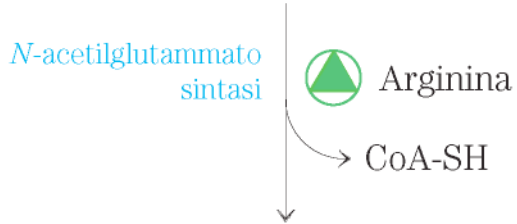
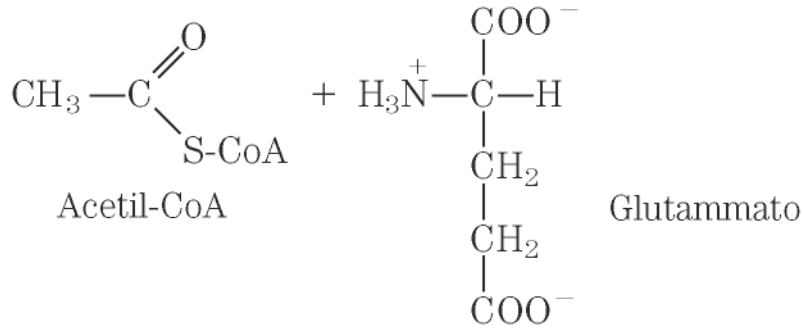


- ① **Ornitina transcarbamilasi**
- ② **Argininosuccinato sintetasi**
- ③ **Argininosuccinato liasi**
- ④ **Arginasi**

Regolazione del ciclo dell'urea

- Lungo termine: sintesi degli enzimi del ciclo dell'urea (digiuno e alimentazione ricca di proteine)
- Breve termine: regolazione allosterica della carbamilfosfato sintetasi I

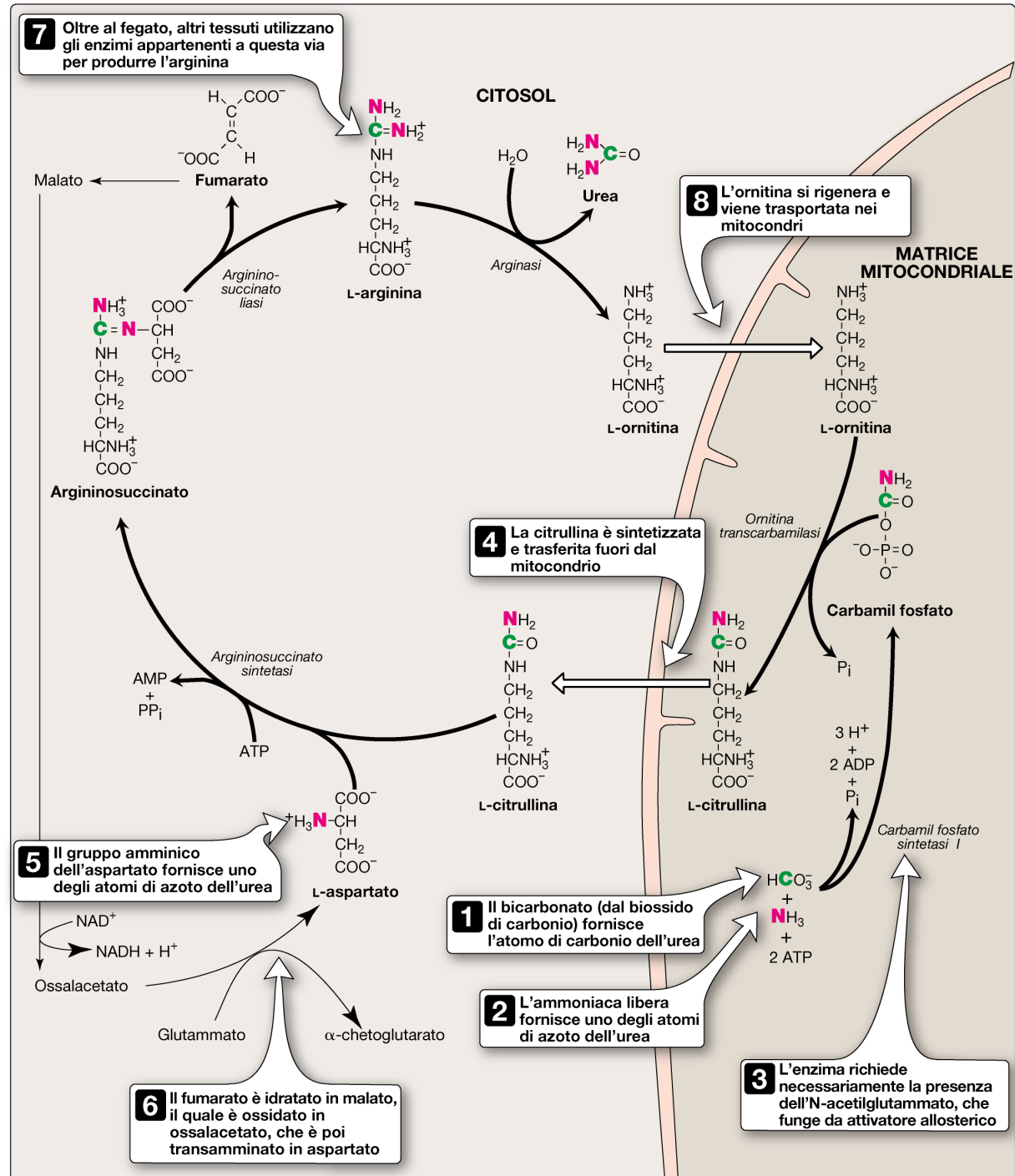
Regolazione del ciclo dell'urea

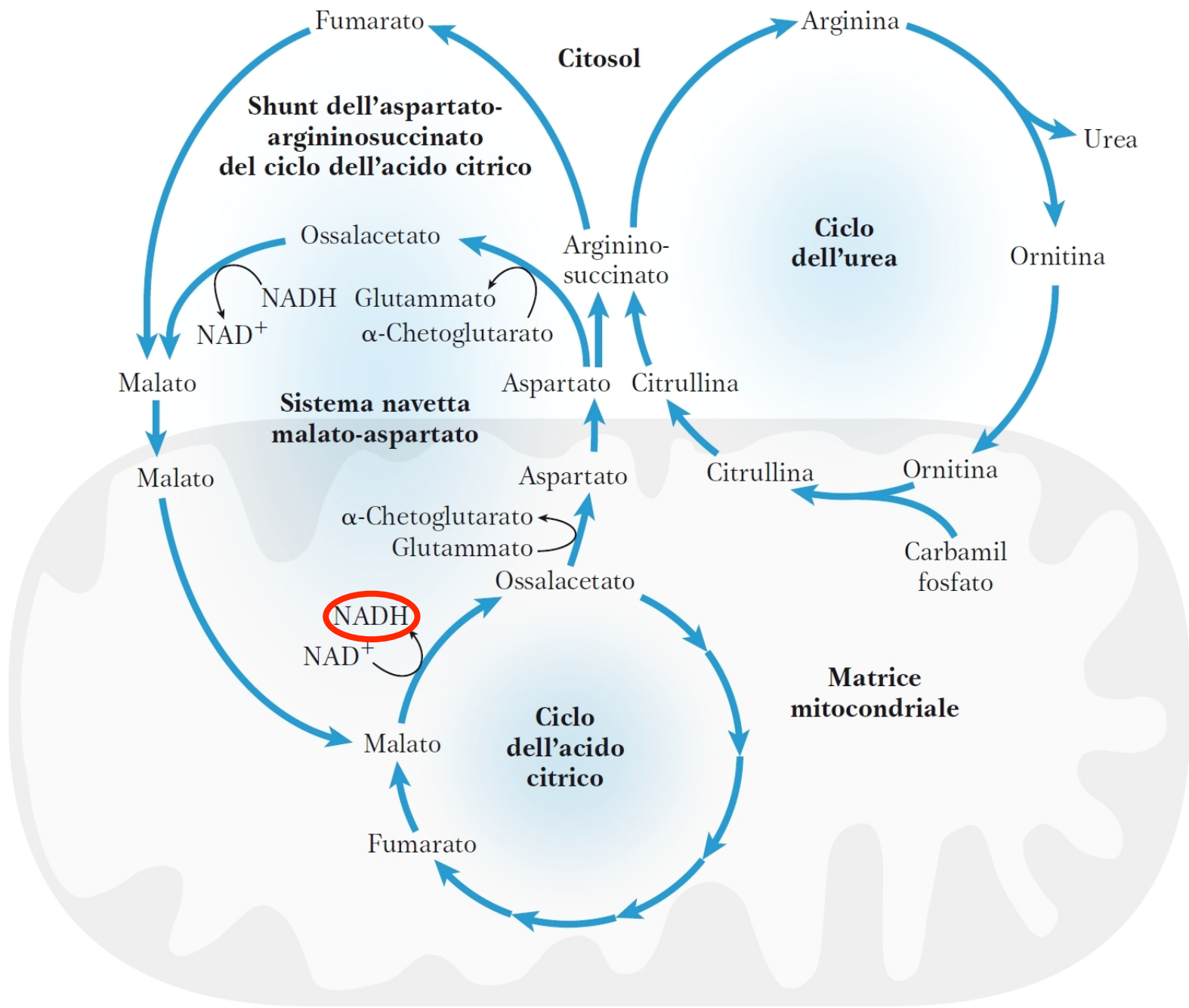


CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)
- Eliminazione ammoniacca
 - transamminazione (in tutte le cellule si forma glutammato) + deamminazione (del glutammato nel fegato)
 - invio al fegato (tramite glutamina ed alanina)
 - sintesi ed eliminazione di urea
- Catabolismo dello scheletro carbonioso

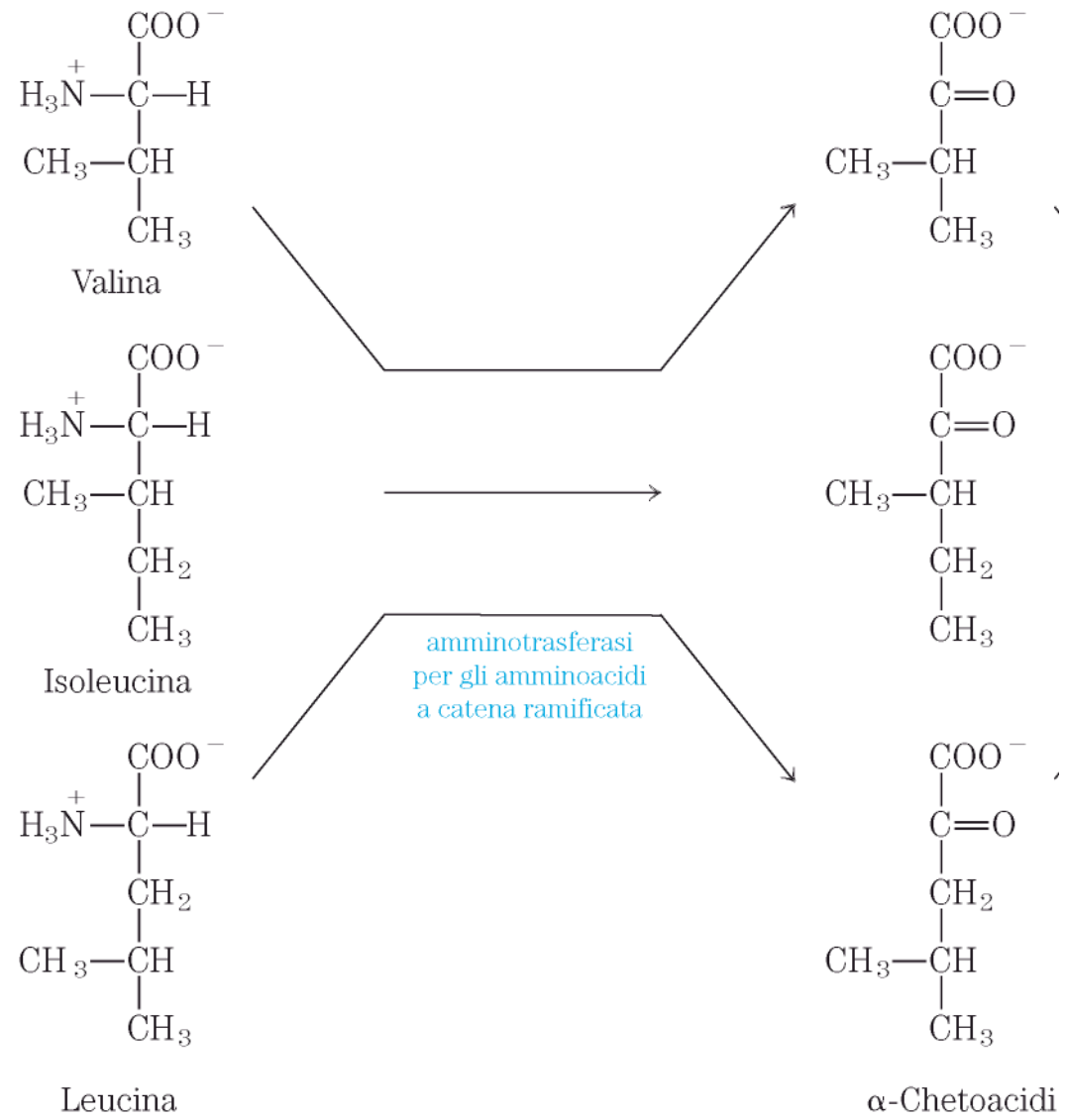
EPATOCITA



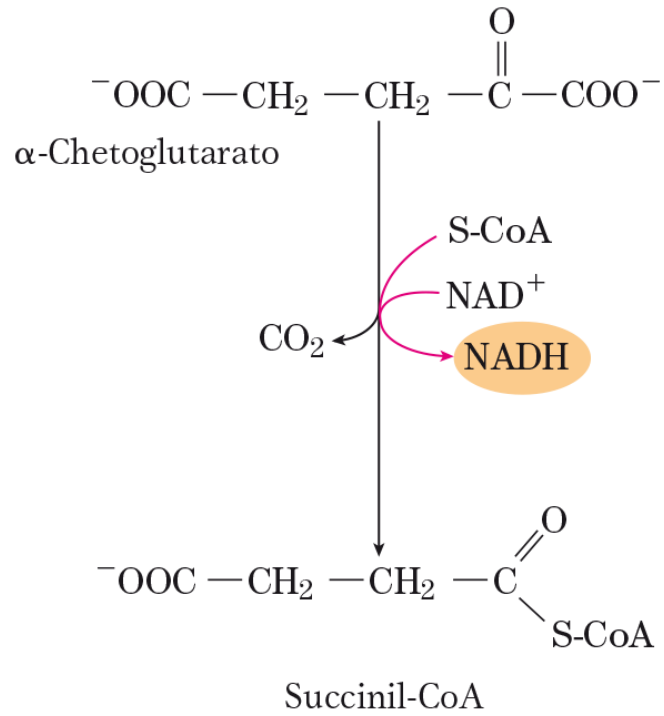


CATABOLISMO DEGLI AMMINOACIDI

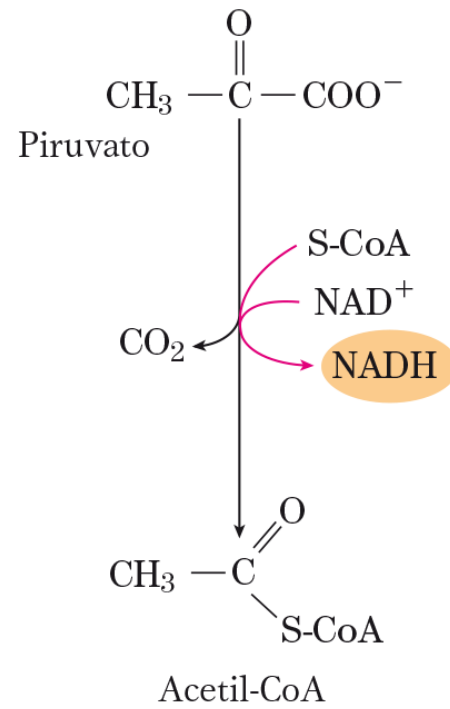
- Amminoacidi sono fonte di energia:
 - se sono in eccesso nella dieta
 - in caso di digiuno (provengono principalmente dalla proteolisi delle proteine del muscolo)
- Eliminazione ammoniacca
 - transamminazione + deamminazione
 - invio al fegato
 - sintesi ed eliminazione di urea
- **Catabolismo dello scheletro carbonioso**



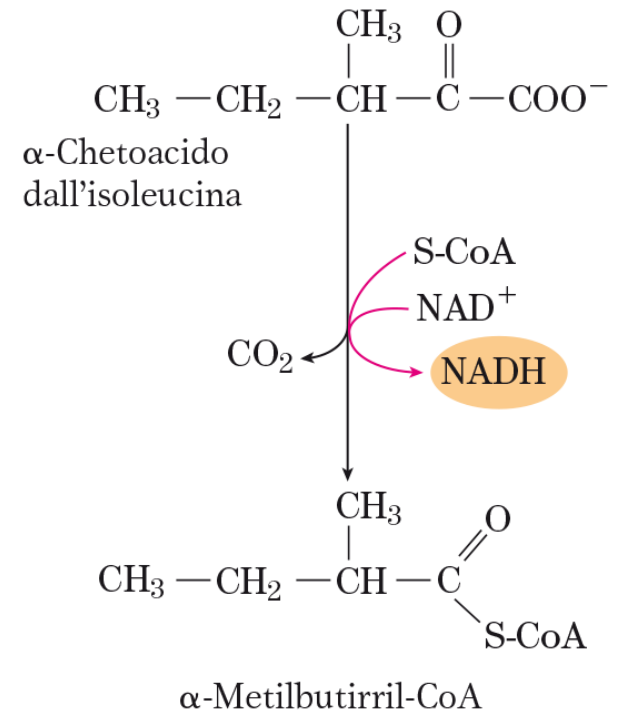
Ciclo dell'acido citrico



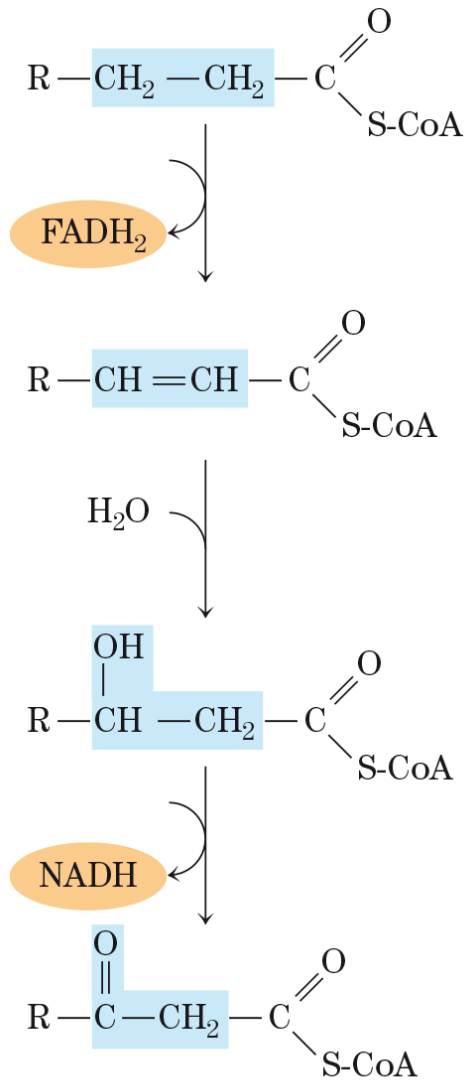
Complesso della piruvato deidrogenasi



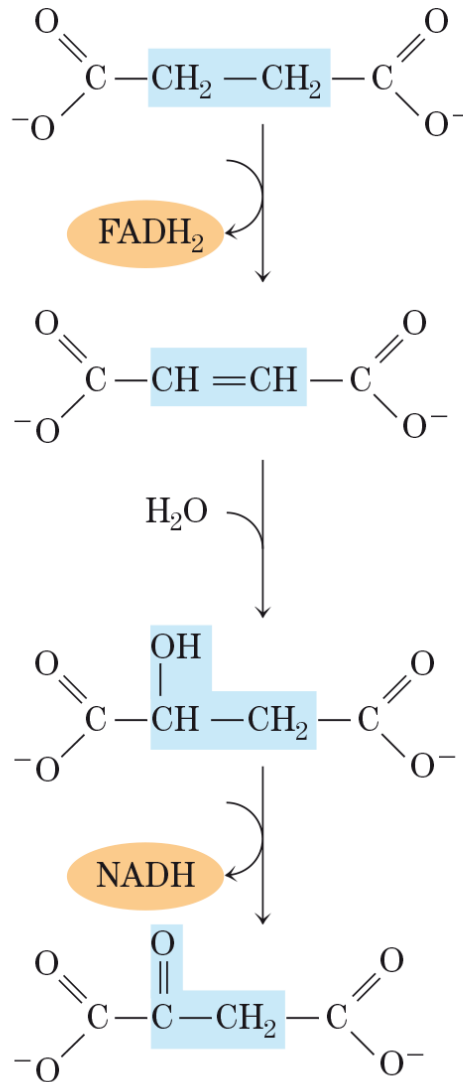
Ossidazione dell'isoleucina (leucina, valina)



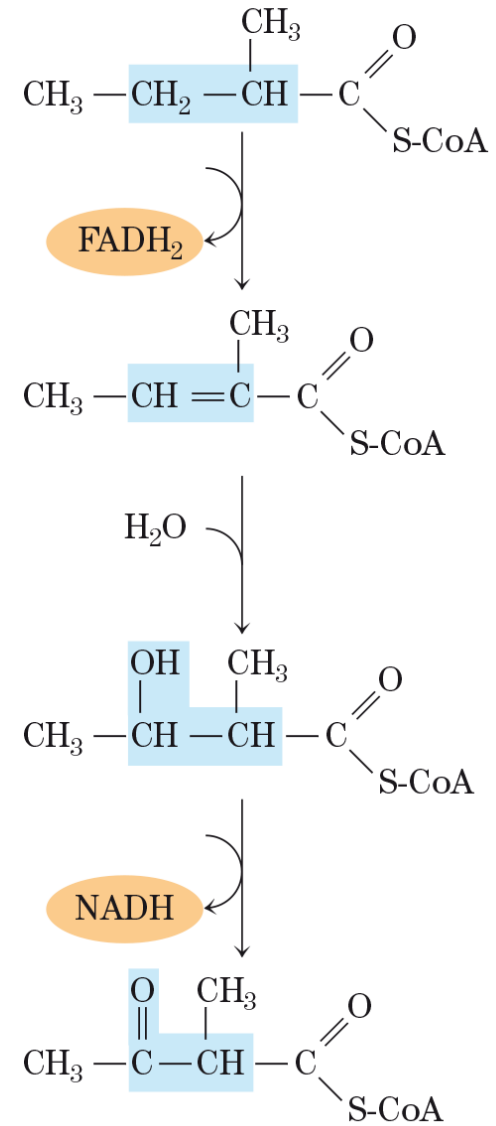
β Ossidazione

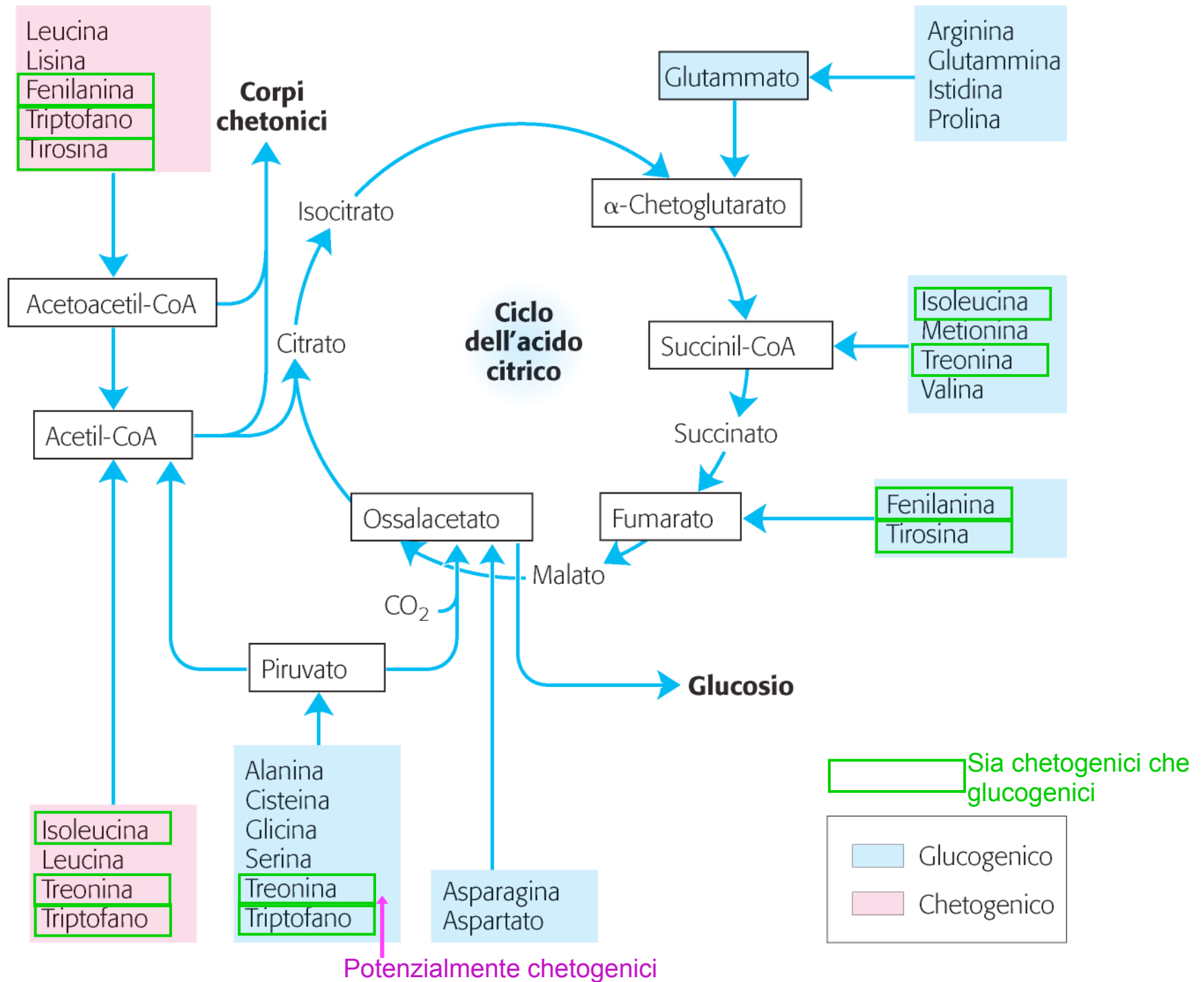


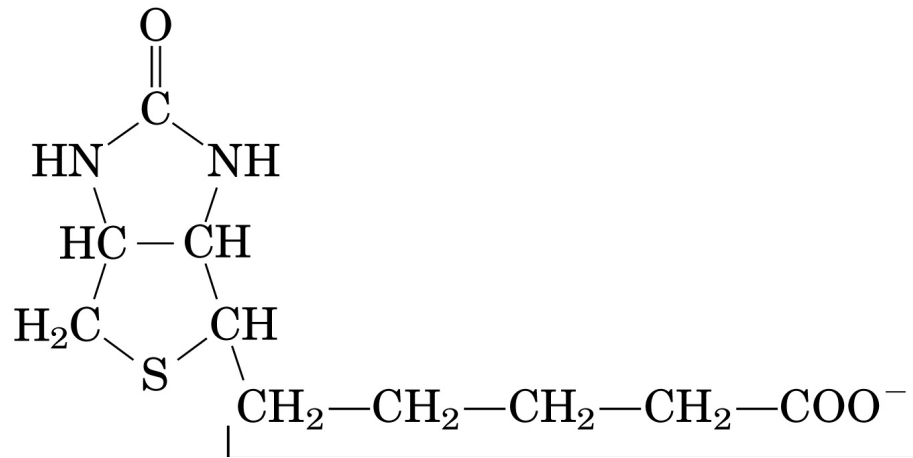
Ciclo dell'acido citrico



Ossidazione di isoleucina (leucina e valina)



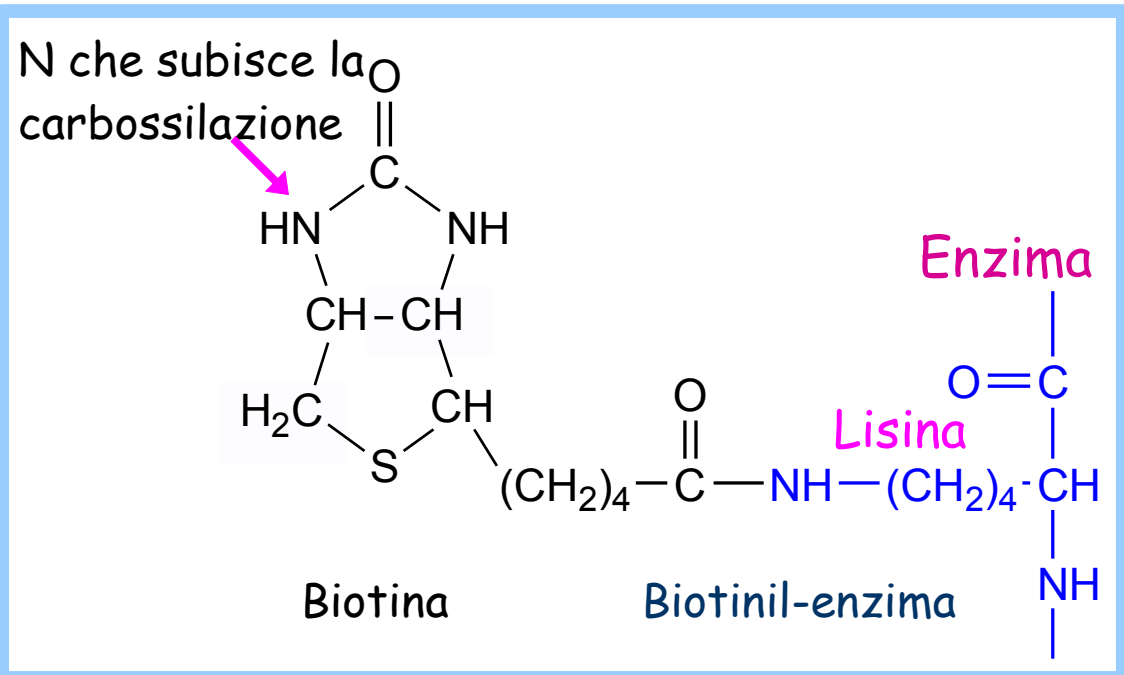




Valerianato

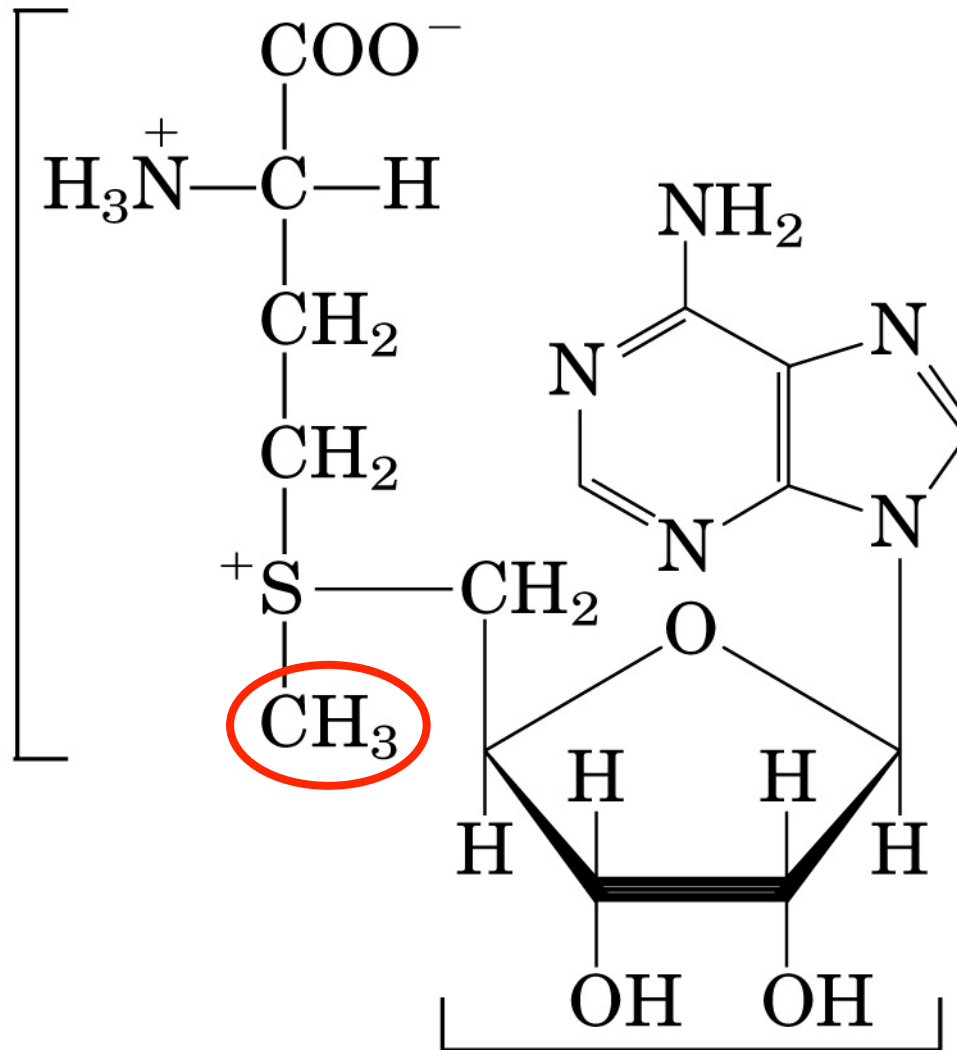
Biotina
(vitamina B8)

Trasportatore di unità
monocarboniosa:
Biotina



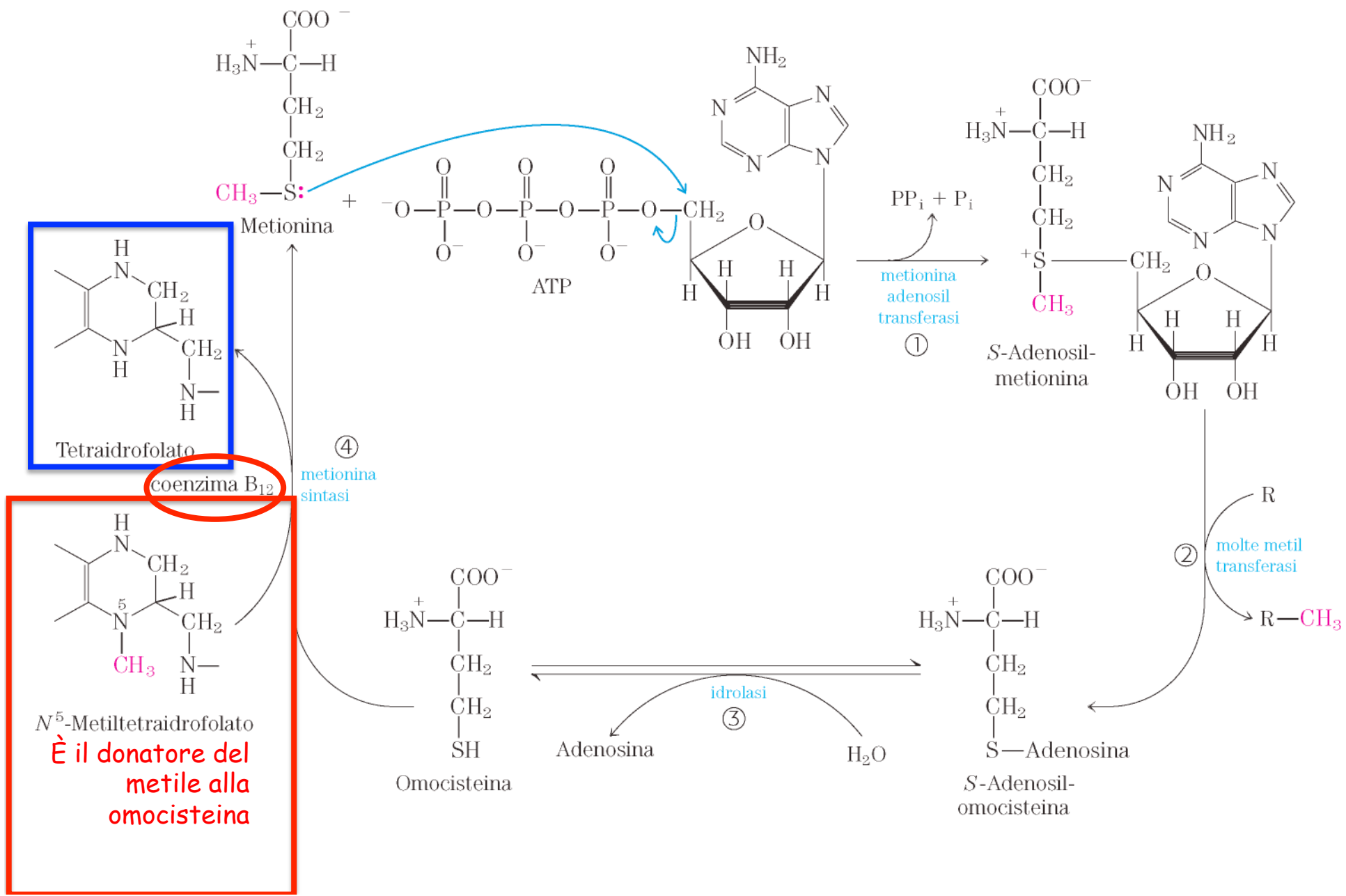
Trasportatore di unità
monocarboniosa:
S-adenosilmetionina
(SAM)

metionina

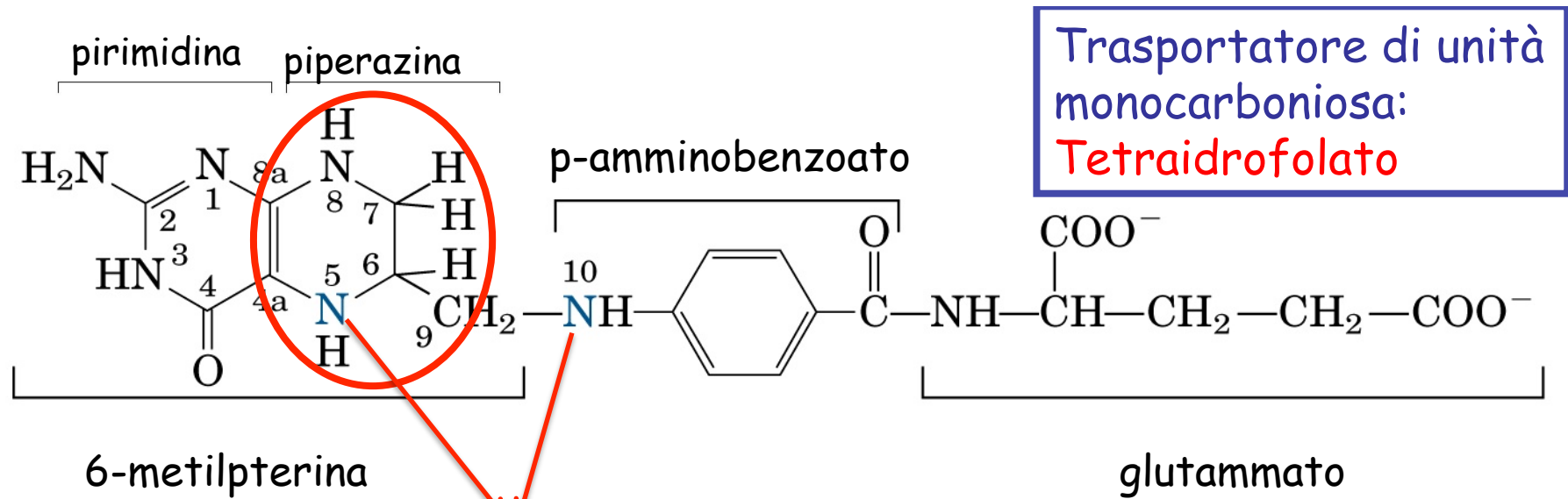


S-Adenosilmetionina (adoMet)
(SAM)

adenosina

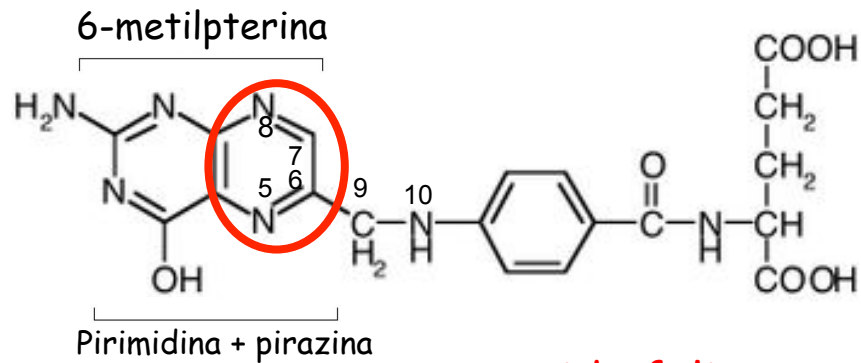


N⁵-Metiltetraidrofolato
È il donatore del metile alla omocisteina



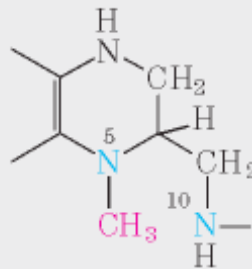
Gli atomi di N 5 e 10 legano le unità monocarboniose

Tetraidrofolato (H₄ folato)



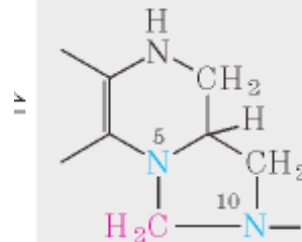
Trasportatore di unità monocarboniosa: **acido folico (vitamina B9)**

Stato di ossidazione
(gruppo trasferito)



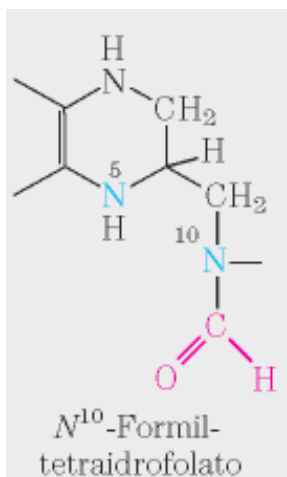
N^5 -Metil-tetraidrofolato

$-\text{CH}_3$
(più ridotto)

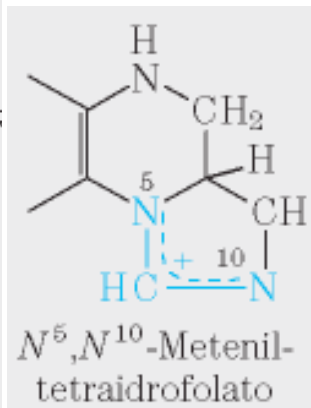


N^6, N^{10} -Metilene-tetraidrofolato

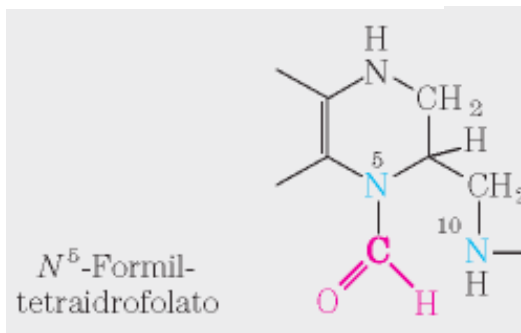
$-\text{CH}_2\text{OH}$



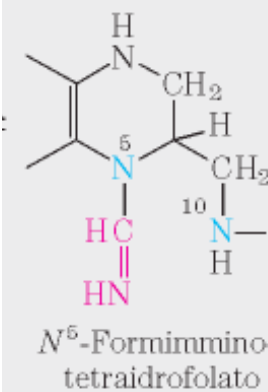
N^{10} -Formil-tetraidrofolato



N^5, N^{10} -Metenil-tetraidrofolato

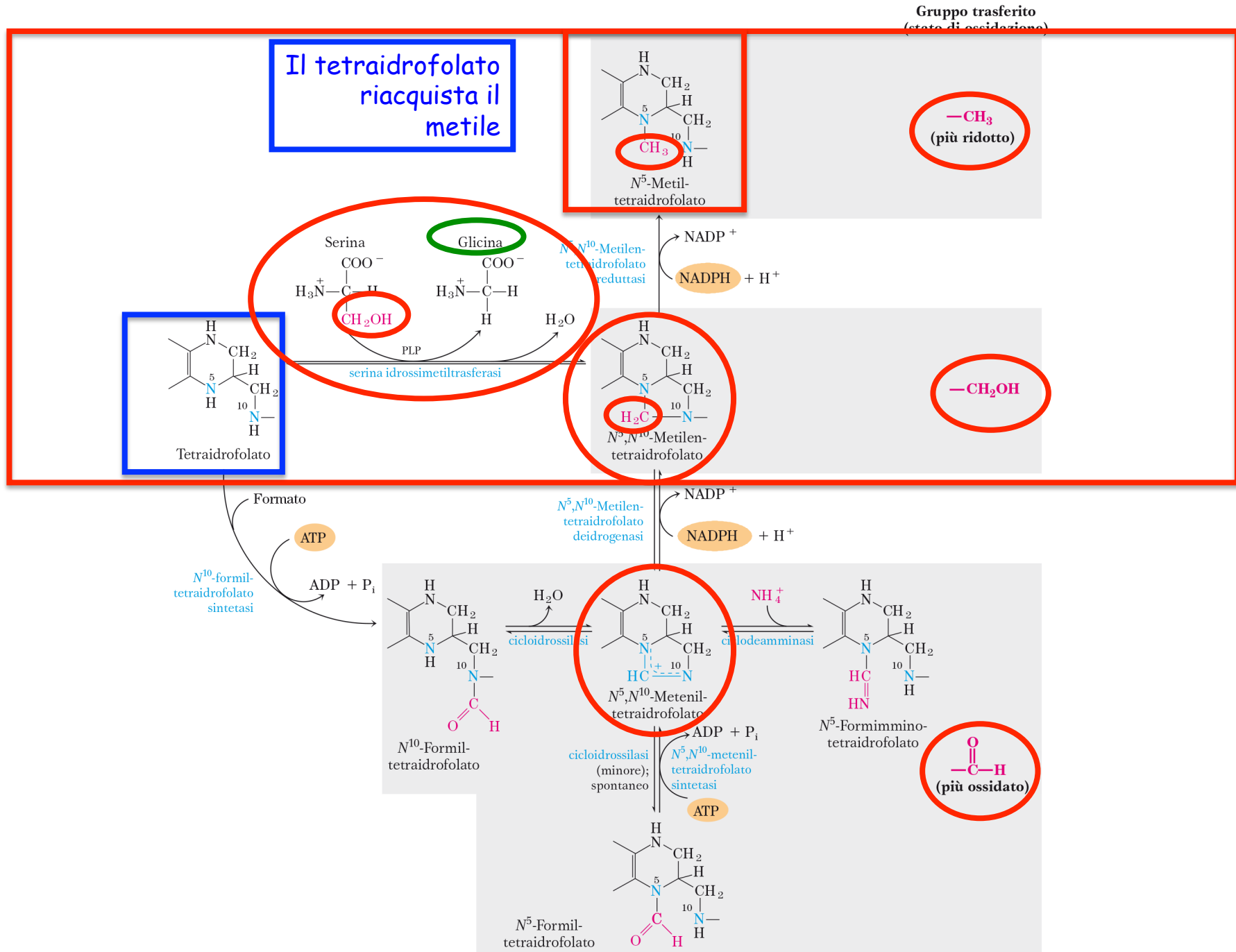


N^5 -Formil-tetraidrofolato



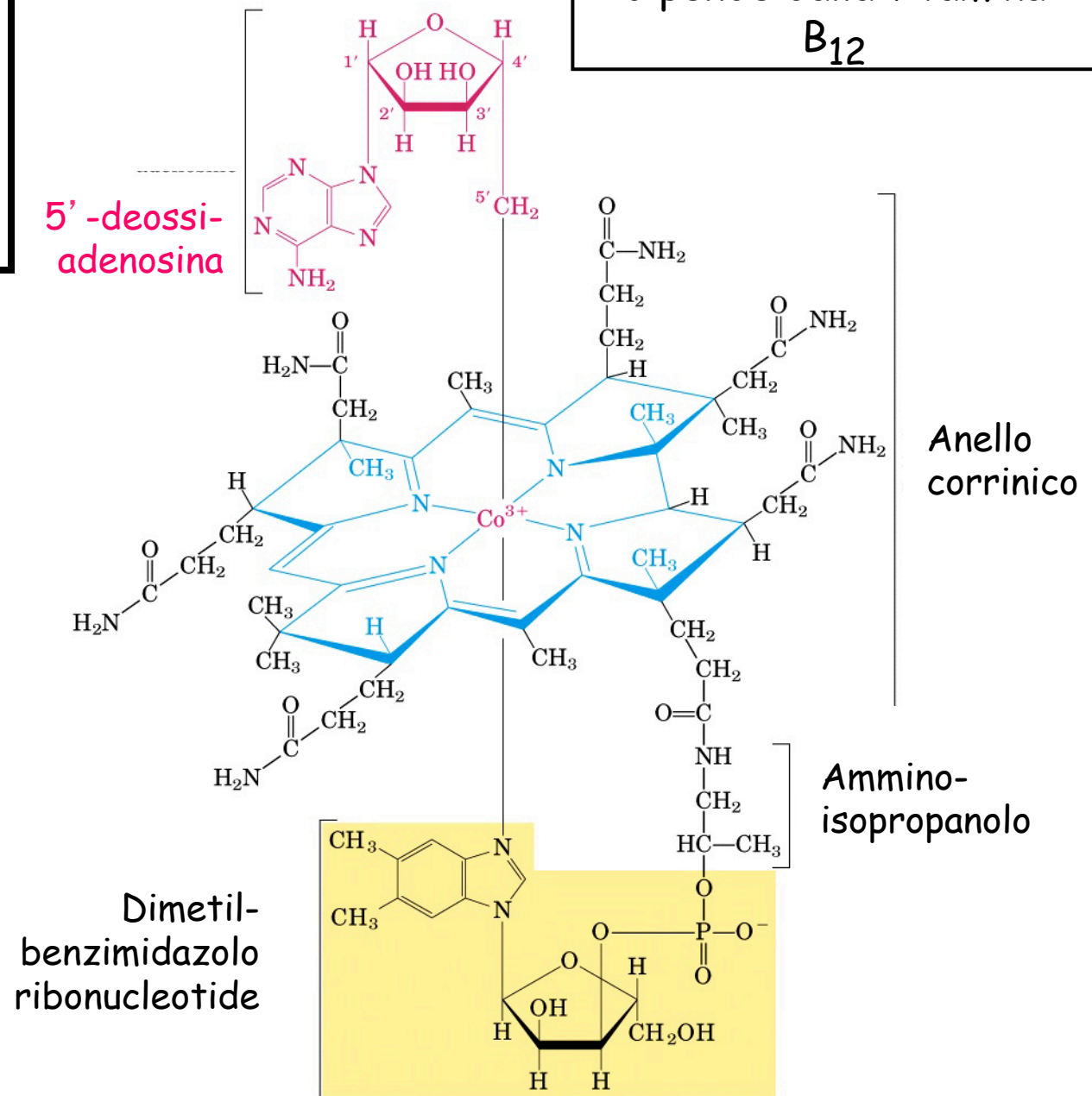
N^5 -Formimino-tetraidrofolato

$-\text{C}=\text{O}$
(più ossidato)



Il gruppo metilico dal tetraidrofolato viene prima trasferito alla cobalammina (derivata dal coenzima B₁₂) e si forma la metilcobalammina che lo trasferisce all'omocisteina

Seconda reazione che dipende dalla vitamina B₁₂



Amminoacidi essenziali e non essenziali per l' uomo

Non essenziali

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

Essenziali

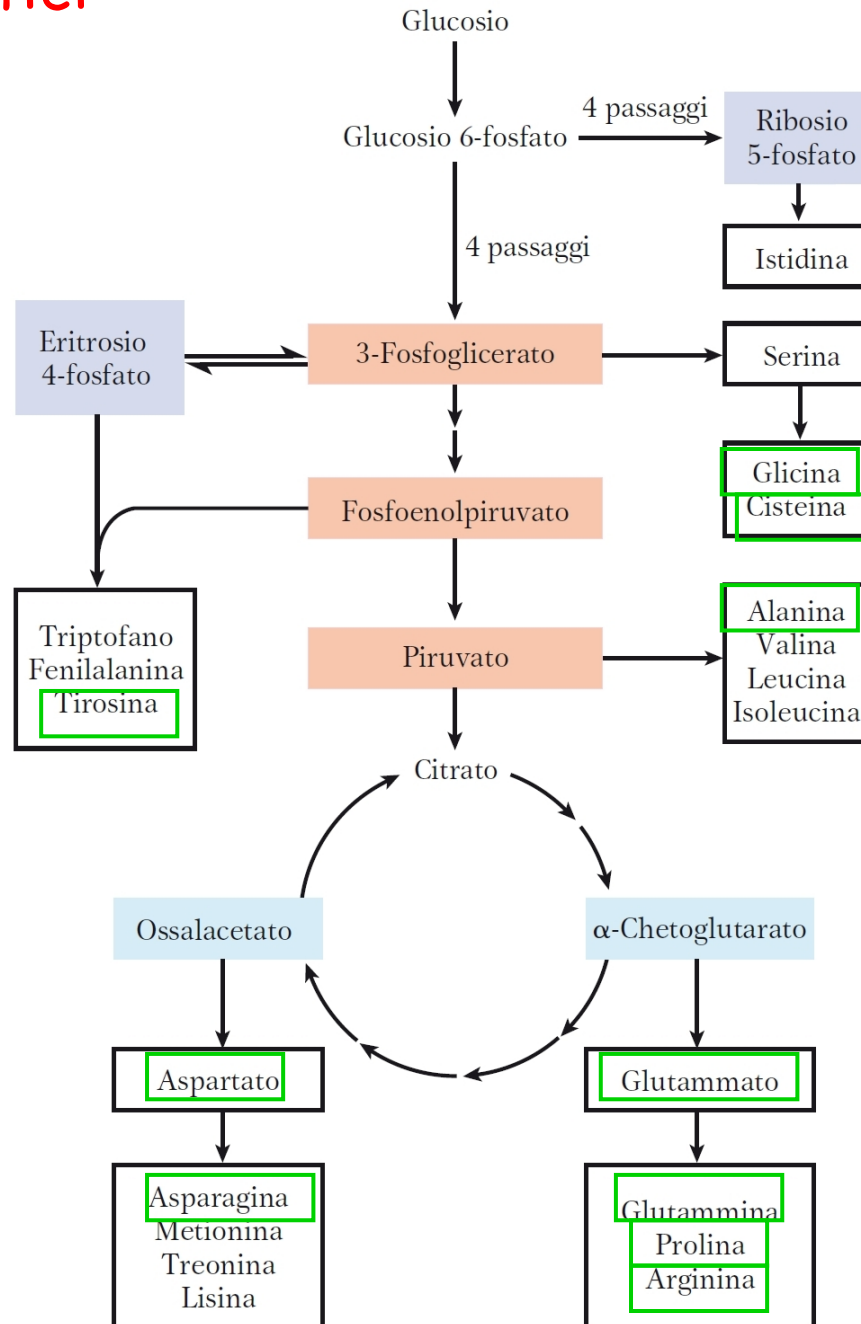
Istidina
Lisina
Valina
Isoleucina
Leucina
Metionina
Treonina
Fenilalanina
Tryptofano

* Essenziali negli organismi giovani in crescita o in caso di alcune malattie

Precursori biosintetici degli amminoacidi

Non essenziali

- Alanina
- Asparagina
- Aspartato
- Glutamato
- Serina
- Glicina
- *Prolina
- *Tirosina
- *Arginina
- *Cisteina
- *Glutammina

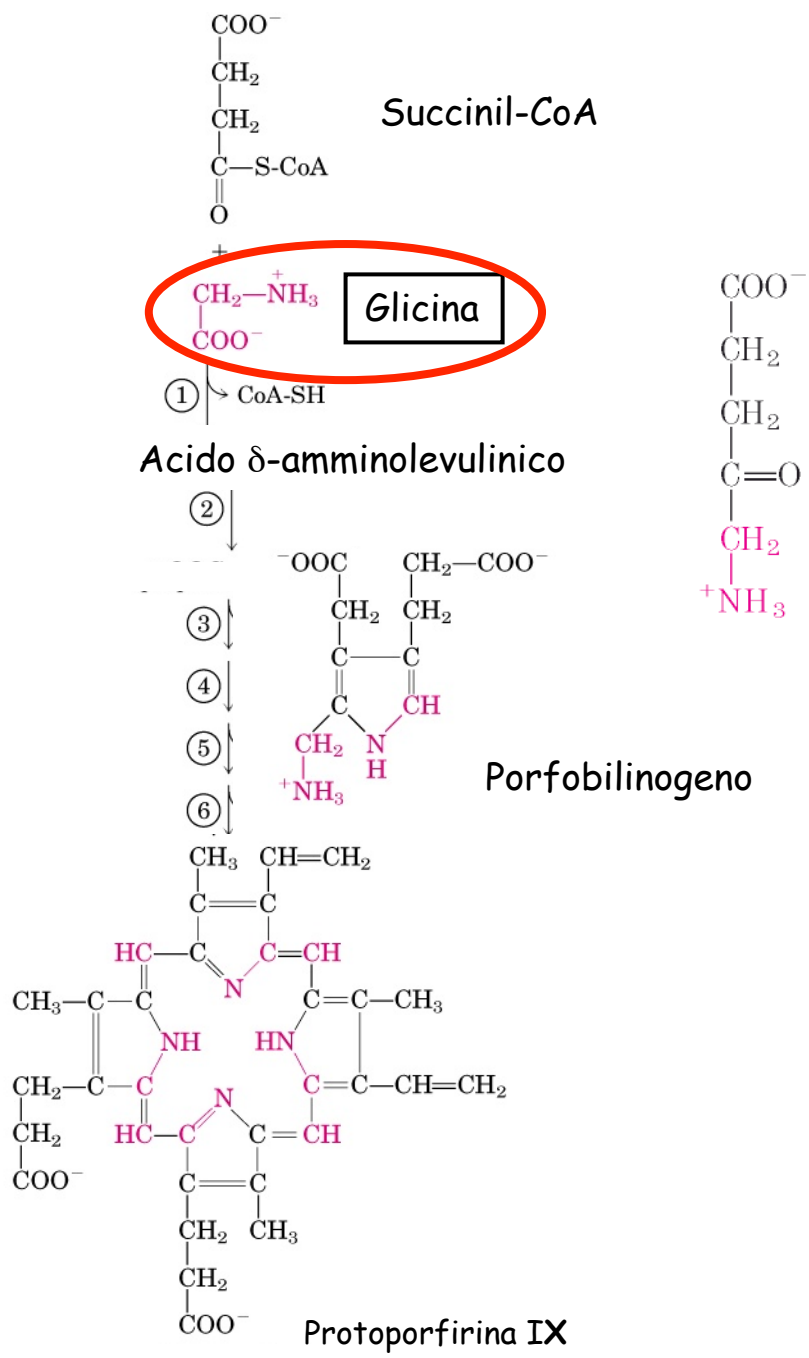


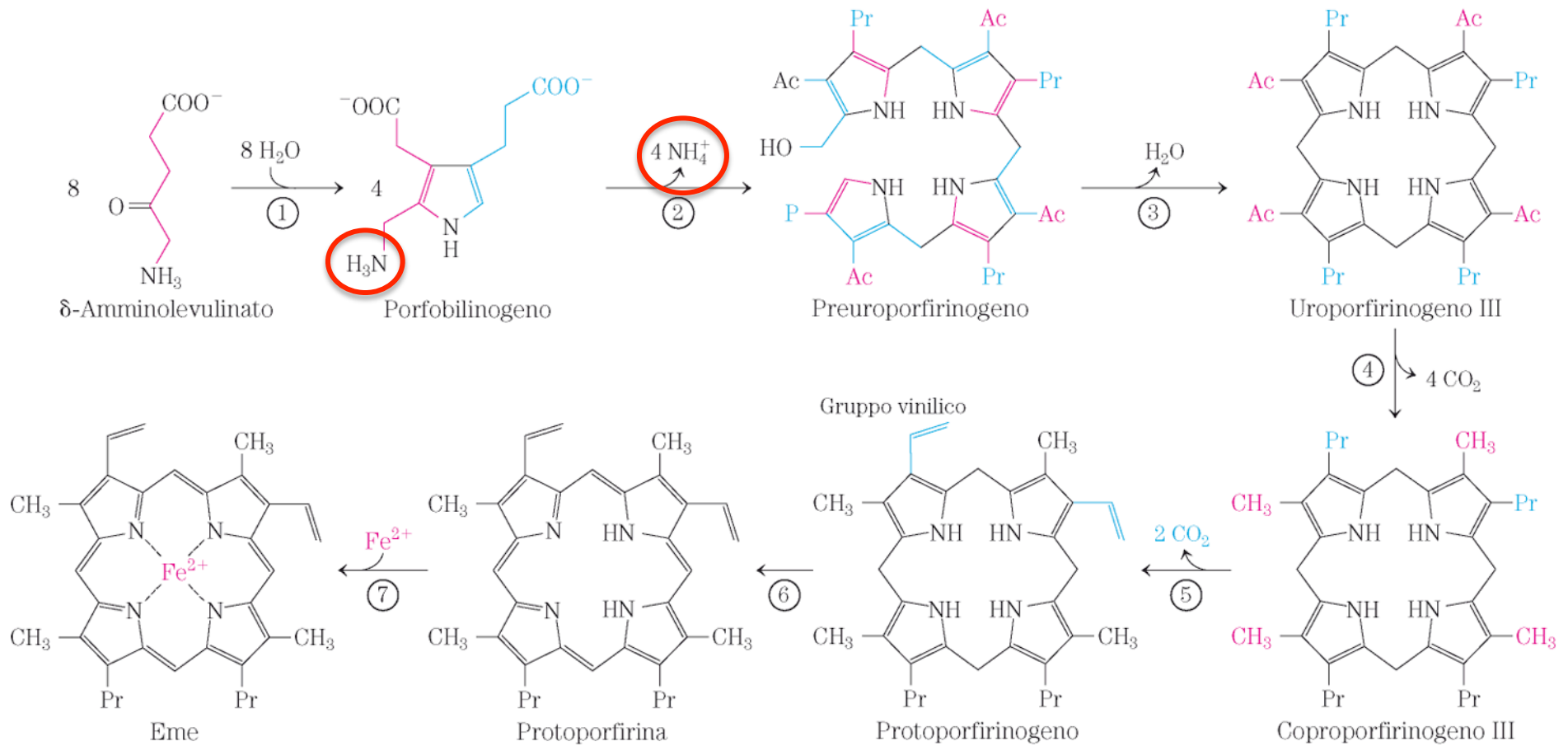
POOL DEGLI AMMINOACIDI LIBERI

- E' l'insieme di tutti gli amminoacidi presenti in tutto l'organismo: cellule, sangue e fluidi extracellulari
- E' alimentato da tre fonti:
 - Amminoacidi provenienti dalla degradazione di proteine endogene (la gran parte riutilizzati)
 - Amminoacidi provenienti da proteine esogene (introdotte con l'alimentazione)
 - Gli amminoacidi non essenziali sintetizzati da intermedi semplici
- E' impoverito da tre vie:
 - Sintesi di proteine corporee
 - Conversione in glucosio, acidi grassi, corpi chetonici e loro ossidazione per ricavare energia
 - • Sintesi di molecole azotate

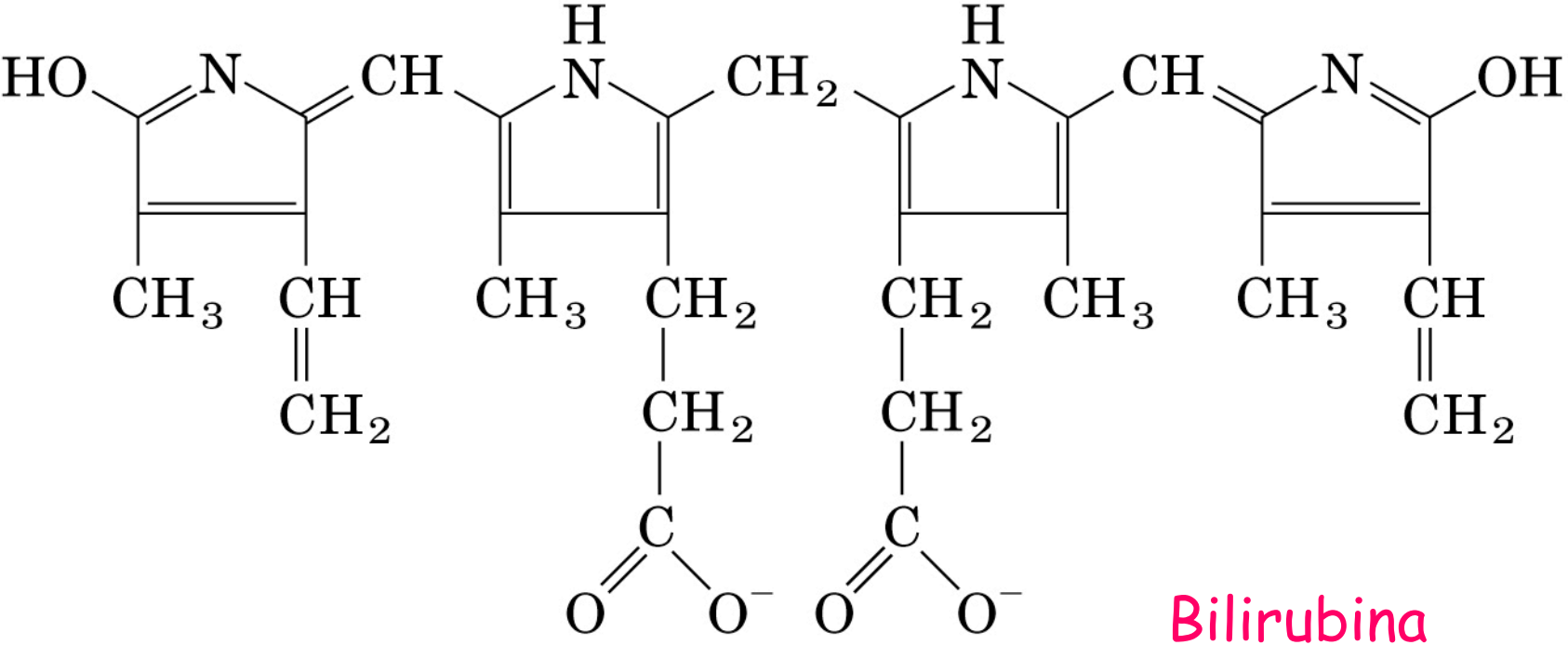
Gli amminoacidi sono i precursori biosintetici di molte molecole azotate

- Gruppo eme
- Glutathione
- Creatina
- Monossido d'azoto
- Neurotrasmettitori
- Ormoni peptidici



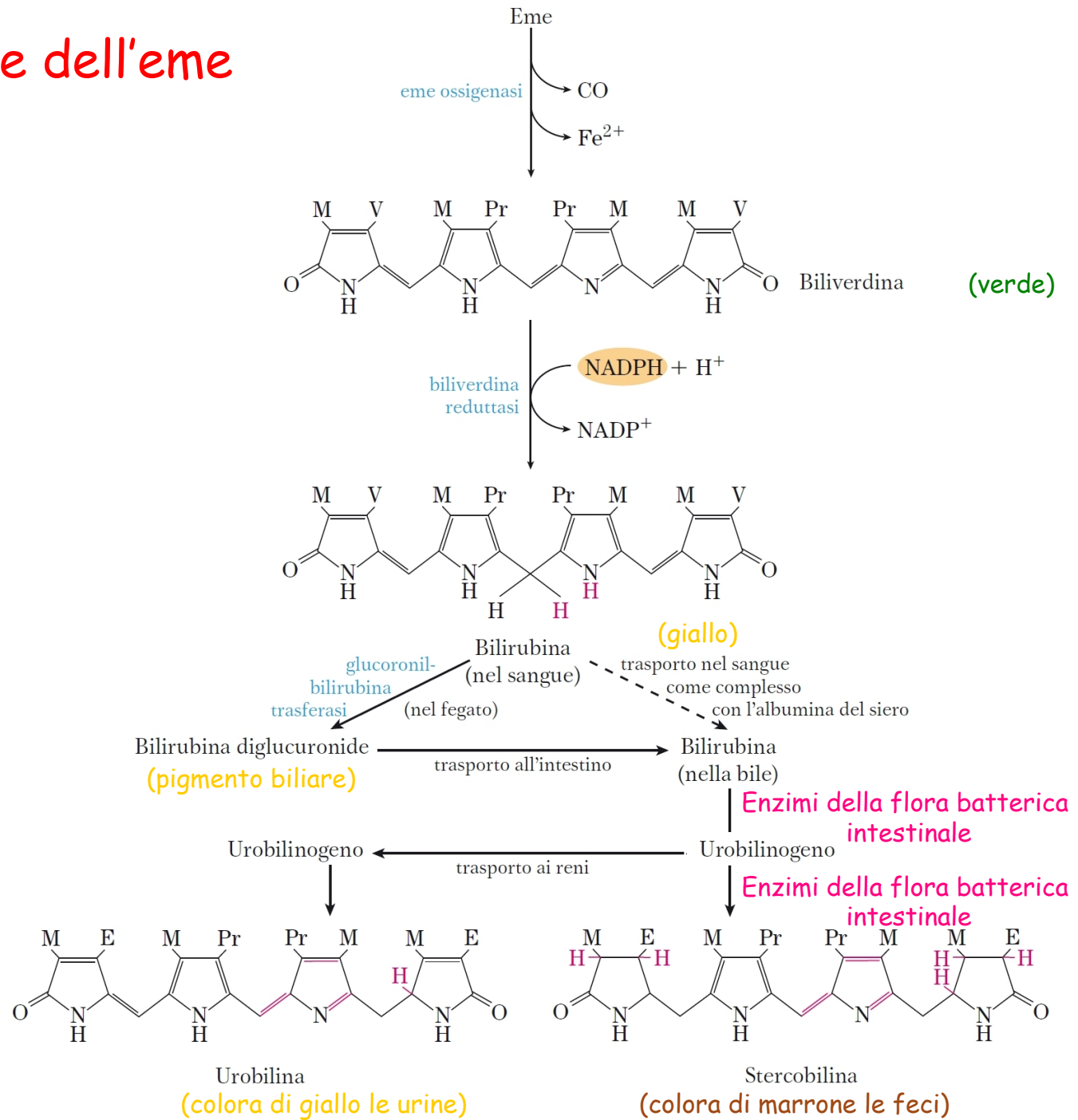


- | | |
|---|---------------------------------|
| ① | porfobilinogeno sintasi |
| ② | uroporfirinogeno sintasi |
| ③ | uroporfirinogeno III cosintasi |
| ④ | uroporfirinogeno decarbossilasi |
| ⑤ | coproporfirinogeno ossidasi |
| ⑥ | protoporfirinogeno ossidasi |
| ⑦ | ferrochelatasi |

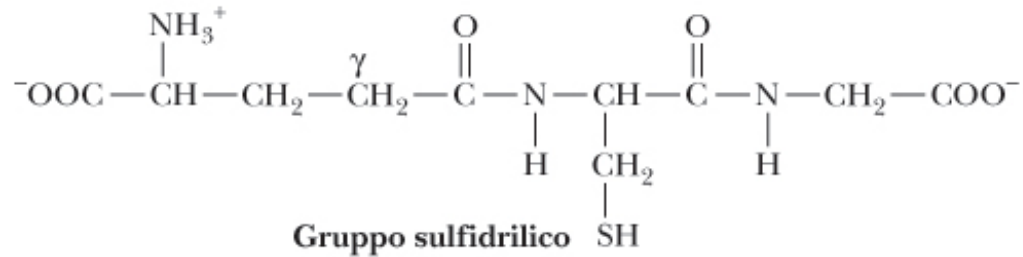


Bilirubina

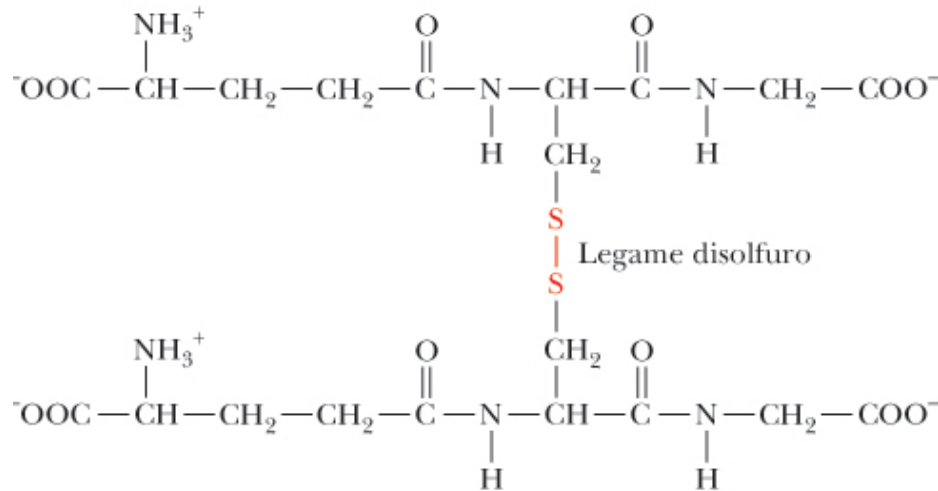
Degradazione dell'eme



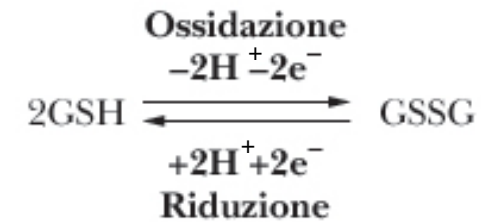
Glutazione



GSH (Glutazione ridotto) ($\gamma\text{Glu}-\text{Cys}-\text{Gly}$) (γ -Glutamilmcisteinilglicina)



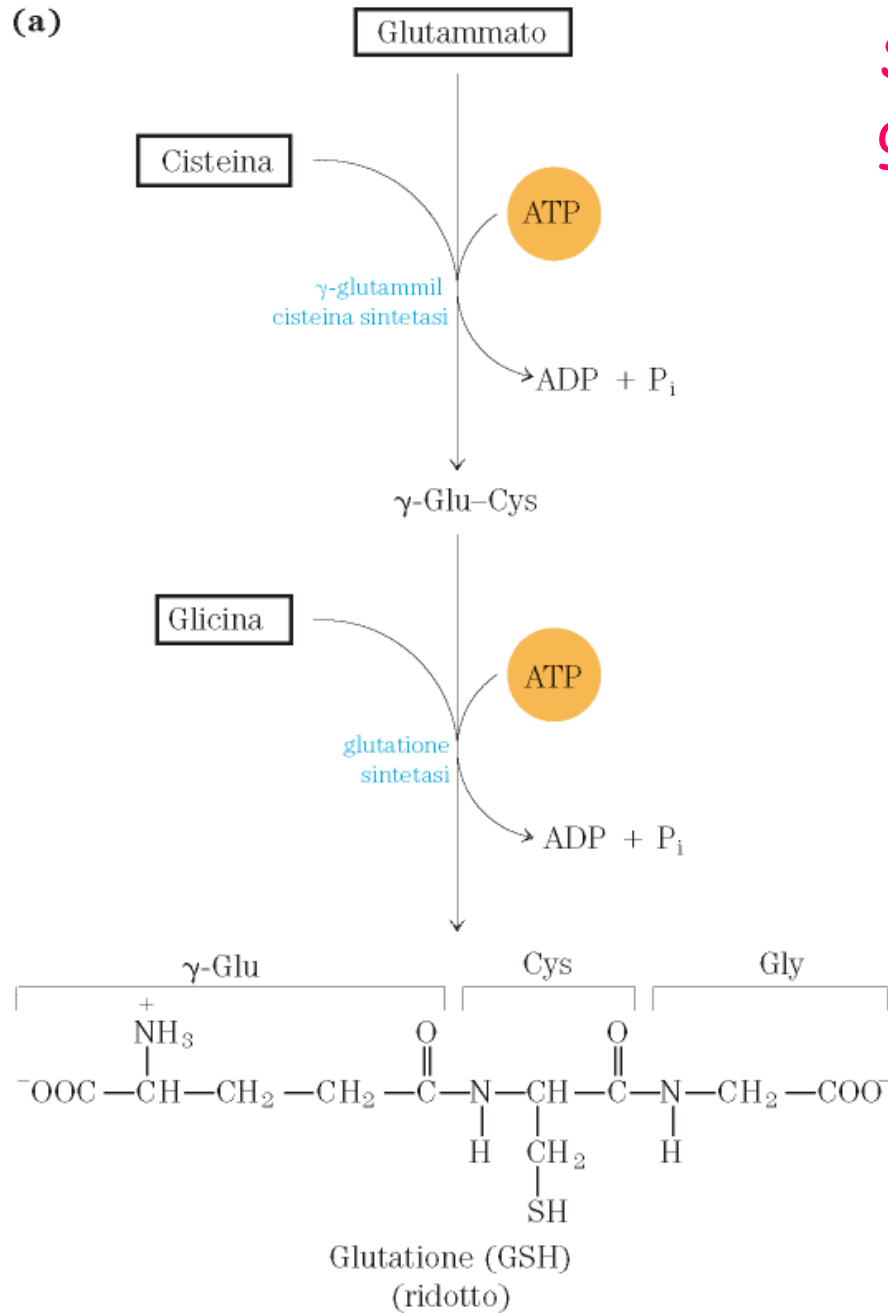
GSSG (Glutazione ossidato) ($\gamma\text{Glu}-\text{Cys}-\text{Gly}$)



Reazione di 2 GSH per dare GSSG

Sintesi del glutathione

(a)



Sintesi del fosfocreatina

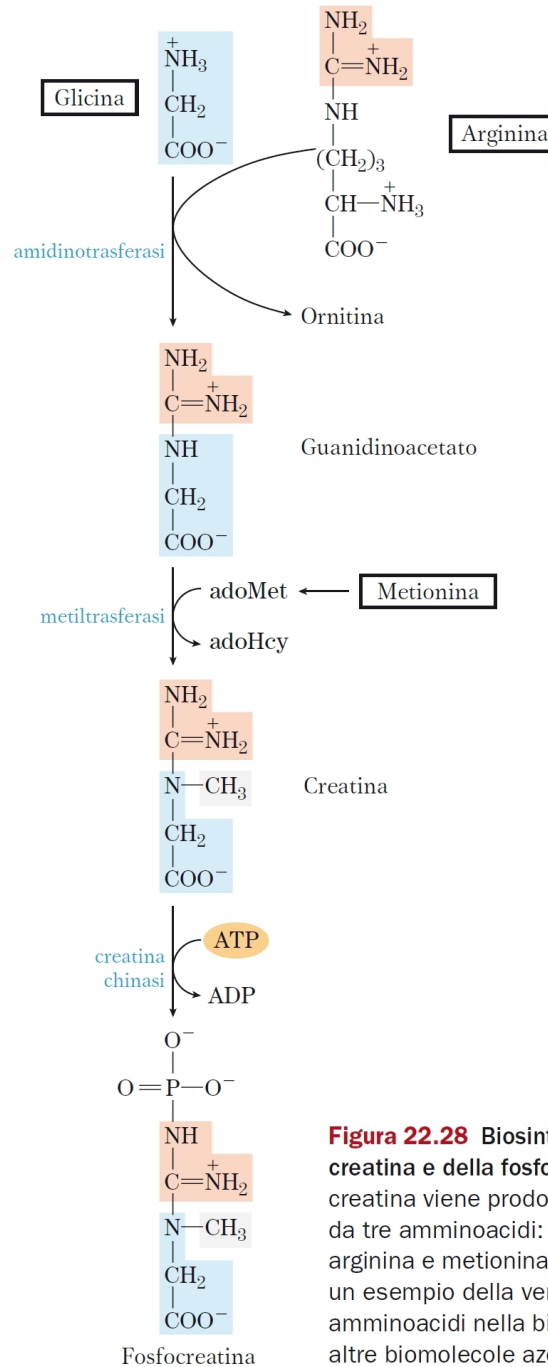
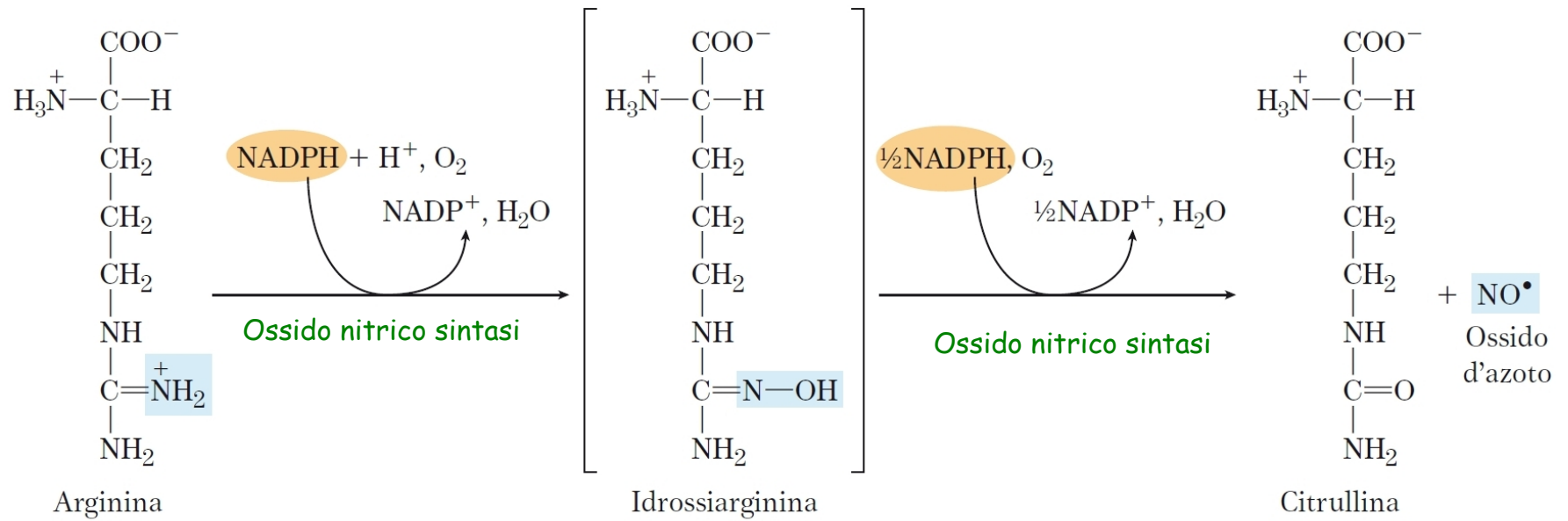
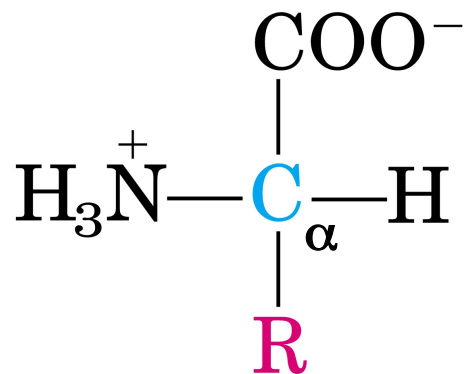


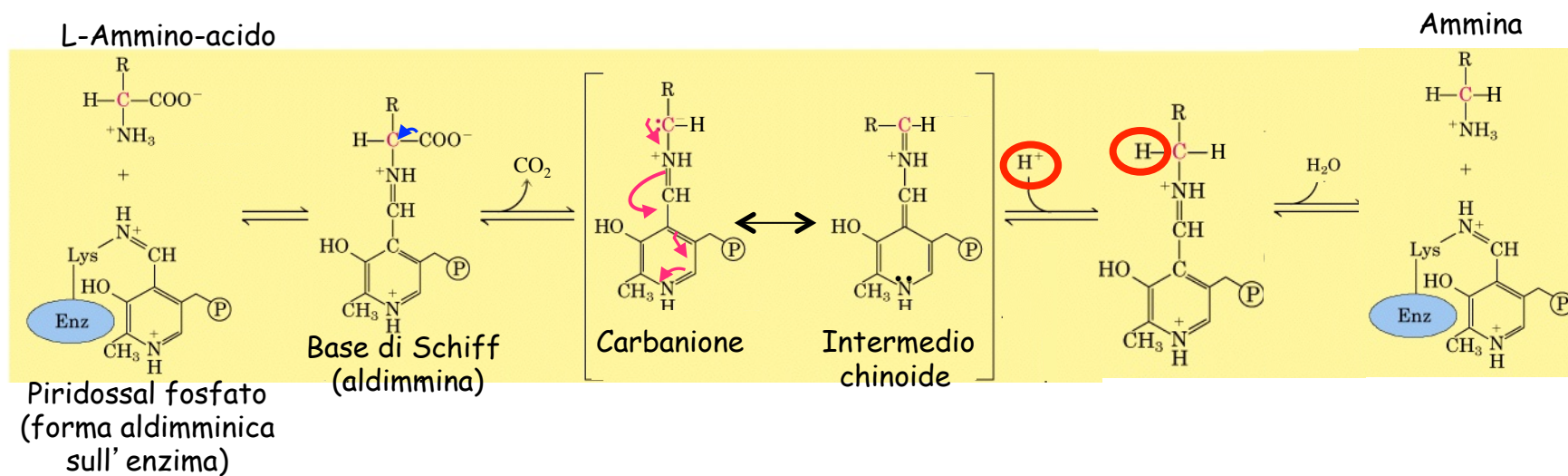
Figura 22.28 Biosintesi della creatina e della fosfocreatina. La creatina viene prodotta a partire da tre amminoacidi: glicina, arginina e metionina. Questa via è un esempio della versatilità degli amminoacidi nella biosintesi di altre biomolecole azotate.

Sintesi del monossido d'azoto



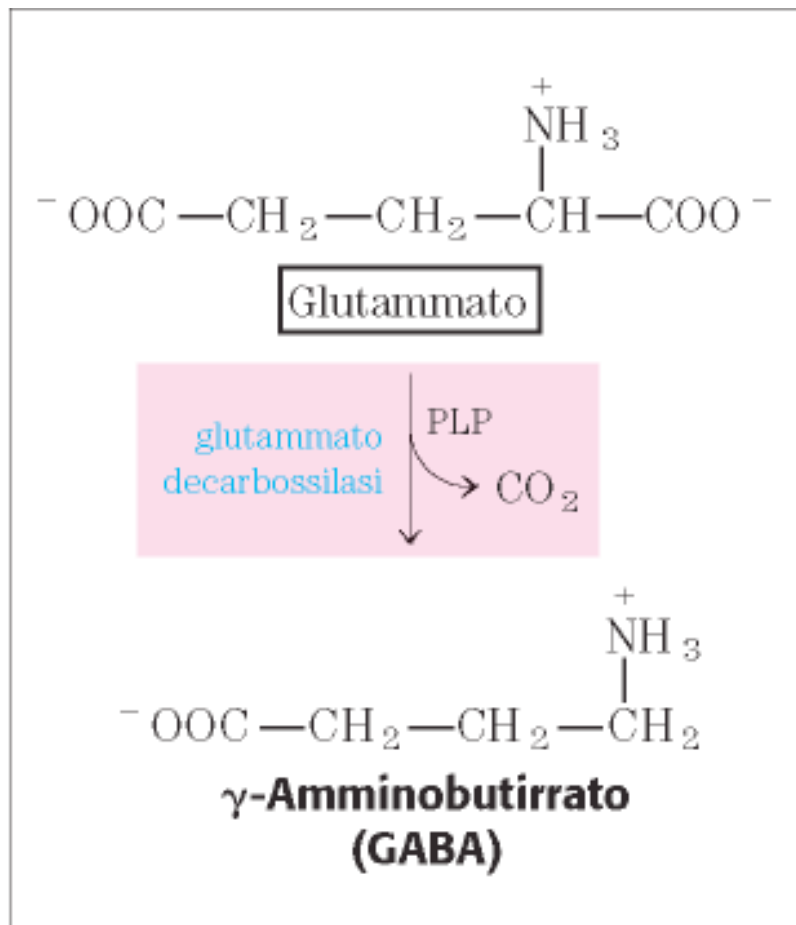


Decarbossilazione di un aminoacido

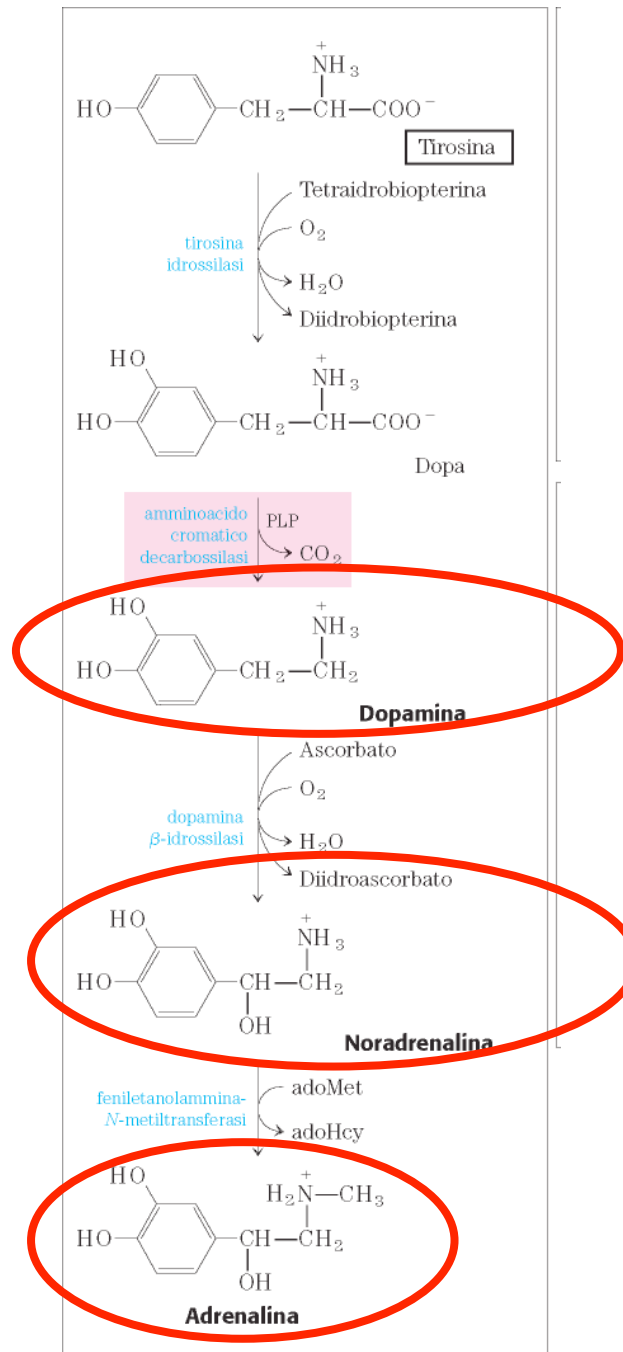


→ Stabilizzazione per risonanza

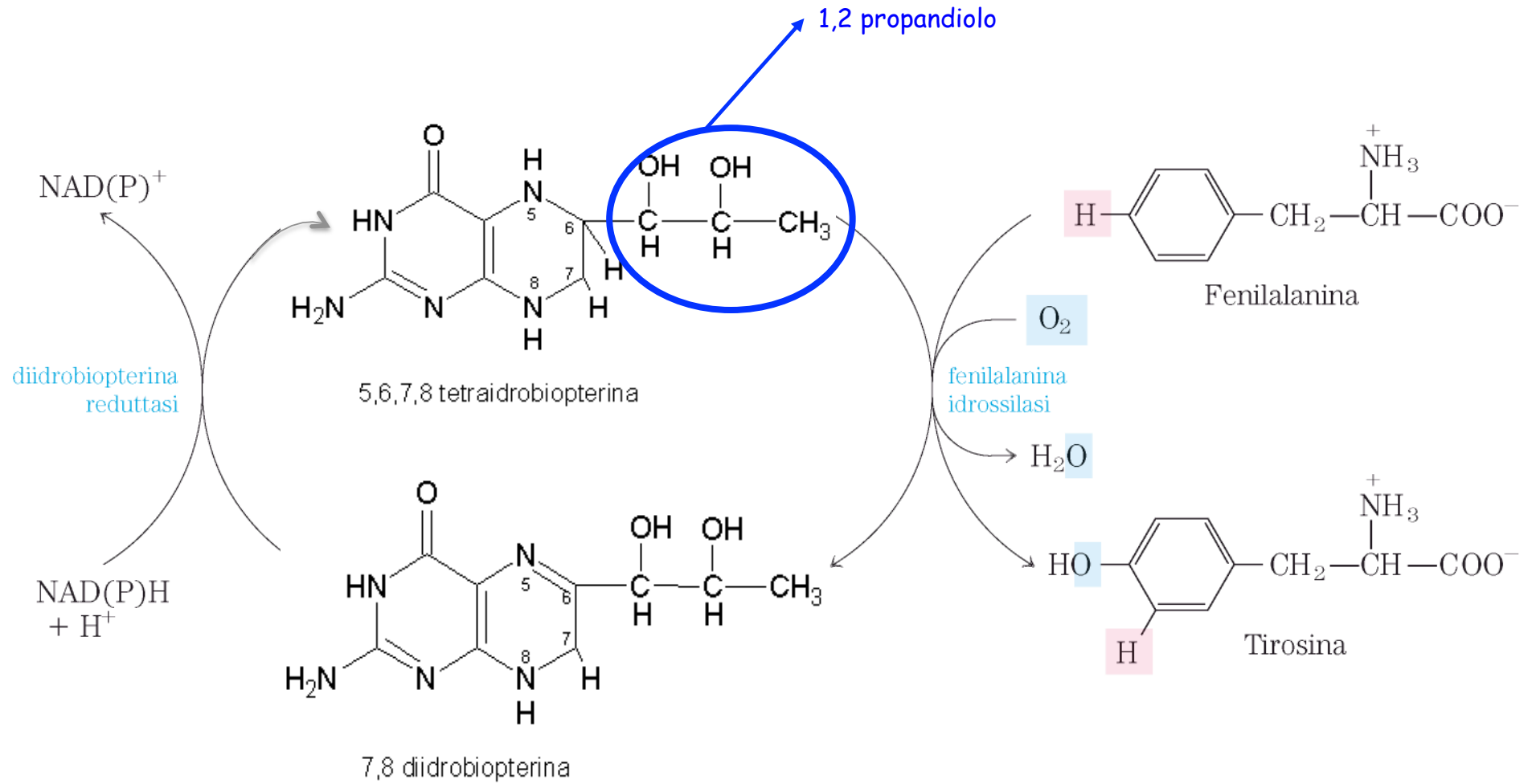
GABA

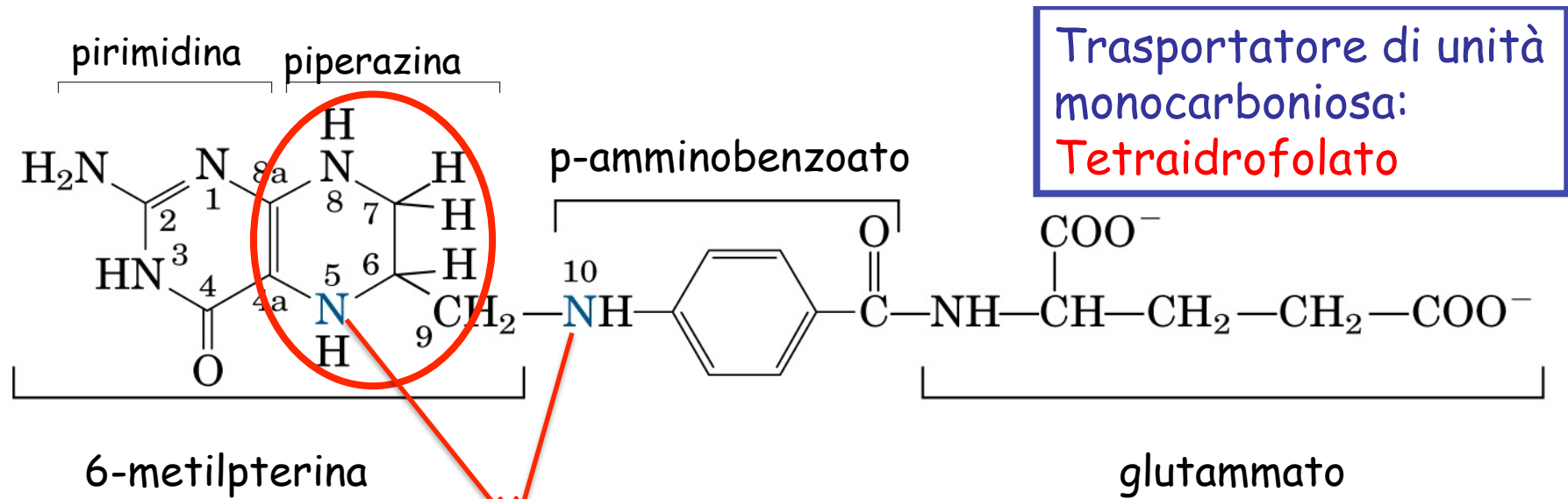


Sintesi delle catecolammine



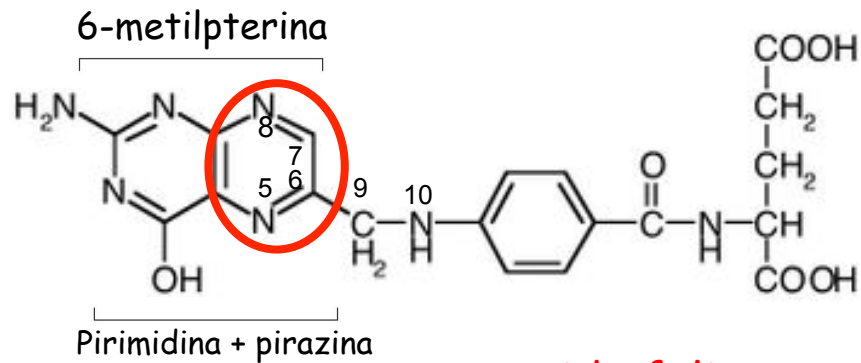
Tetraidrobioterina



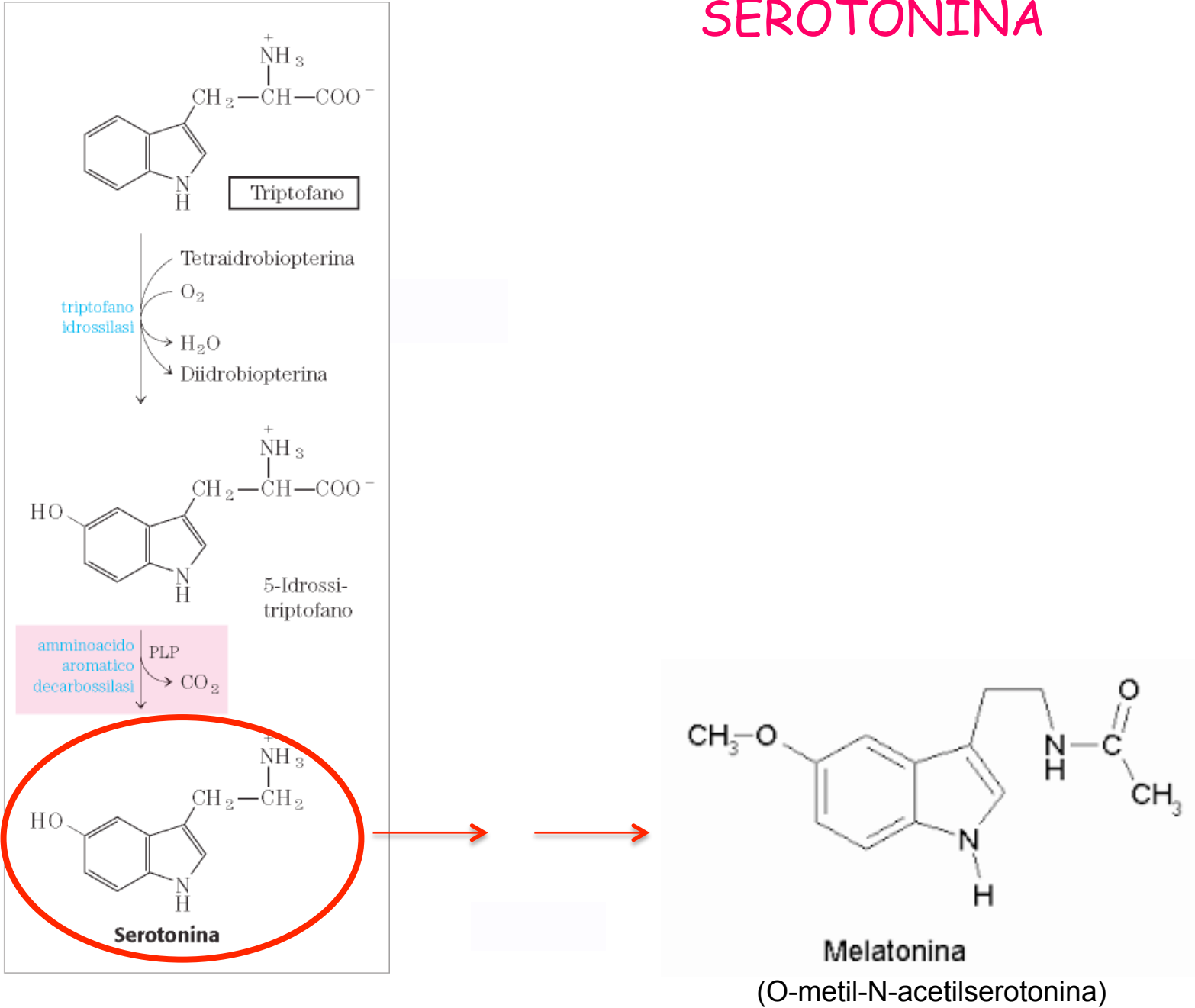


Gli atomi di N 5 e 10 legano le unità monocarboniose

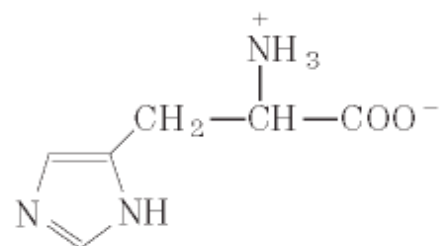
Tetraidrofolato (H₄ folato)



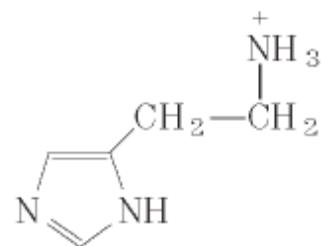
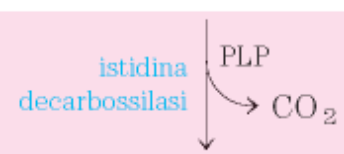
SEROTONINA



ISTAMINA



Istidina



Istamina