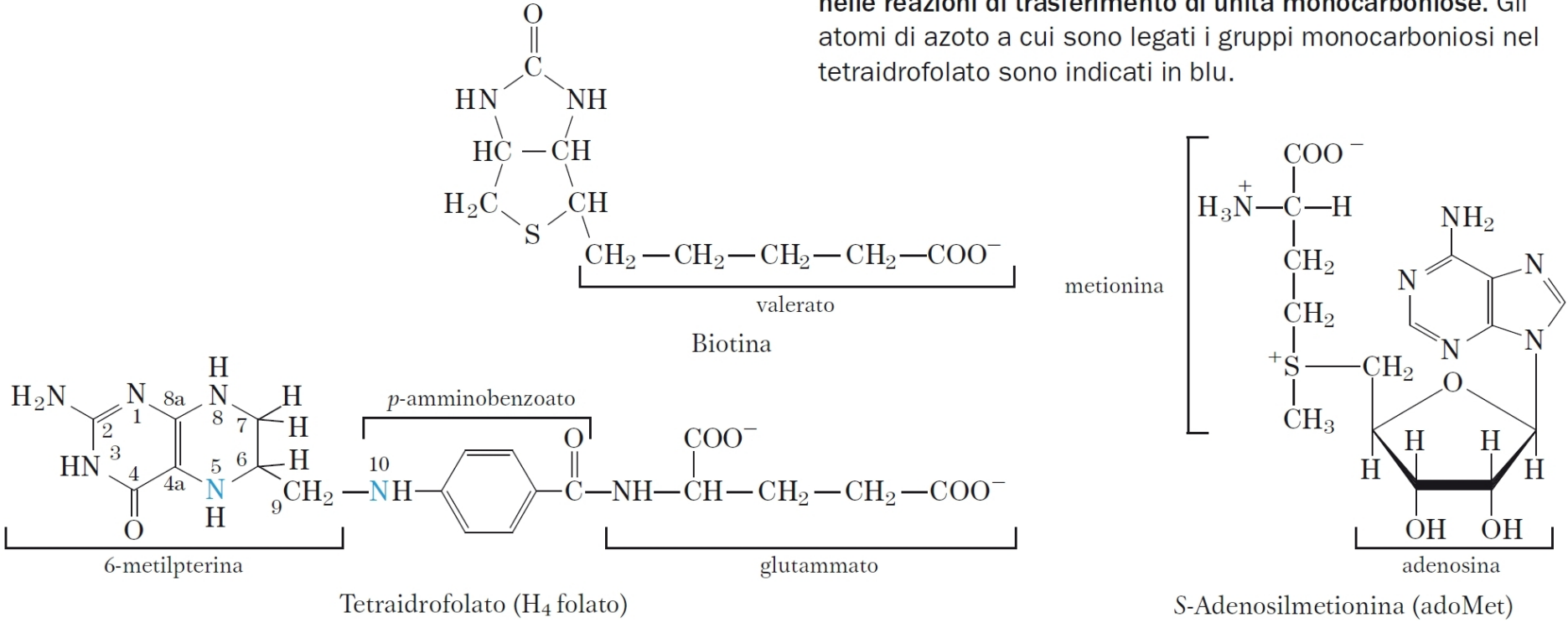


Figura 18.15 Schema del catabolismo degli amminoacidi. Gli amminoacidi sono qui raggruppati in funzione del loro principale prodotto finale di degradazione. Alcuni amminoacidi sono elencati più volte in quanto parti del loro scheletro carbonioso sono degradate in prodotti finali differenti. La figura mostra le più importanti vie cataboliche nei vertebrati, ma tra le varie specie di vertebrati vi possono essere piccole variazioni. La treonina, per esempio, viene degradata attraverso almeno due vie (vedi le Figure 18.19

e 18.27), e l'importanza di una data via può dipendere dall'organismo e dalle sue condizioni metaboliche. Nella figura sono anche evidenziati, con una ombreggiatura di diverso colore, gli amminoacidi glucogenici e chetogenici. Si noti che cinque amminoacidi sono sia glucogenici sia chetogenici. Gli amminoacidi degradati a piruvato sono anch'essi potenzialmente chetogenici; solo due, la leucina e la lisina, sono esclusivamente chetogenici.

Figura 18.16 Strutture dei cofattori enzimatici importanti nelle reazioni di trasferimento di unità monocarbossiose. Gli atomi di azoto a cui sono legati i gruppi monocarbossiose nel tetraidrofolato sono indicati in blu.



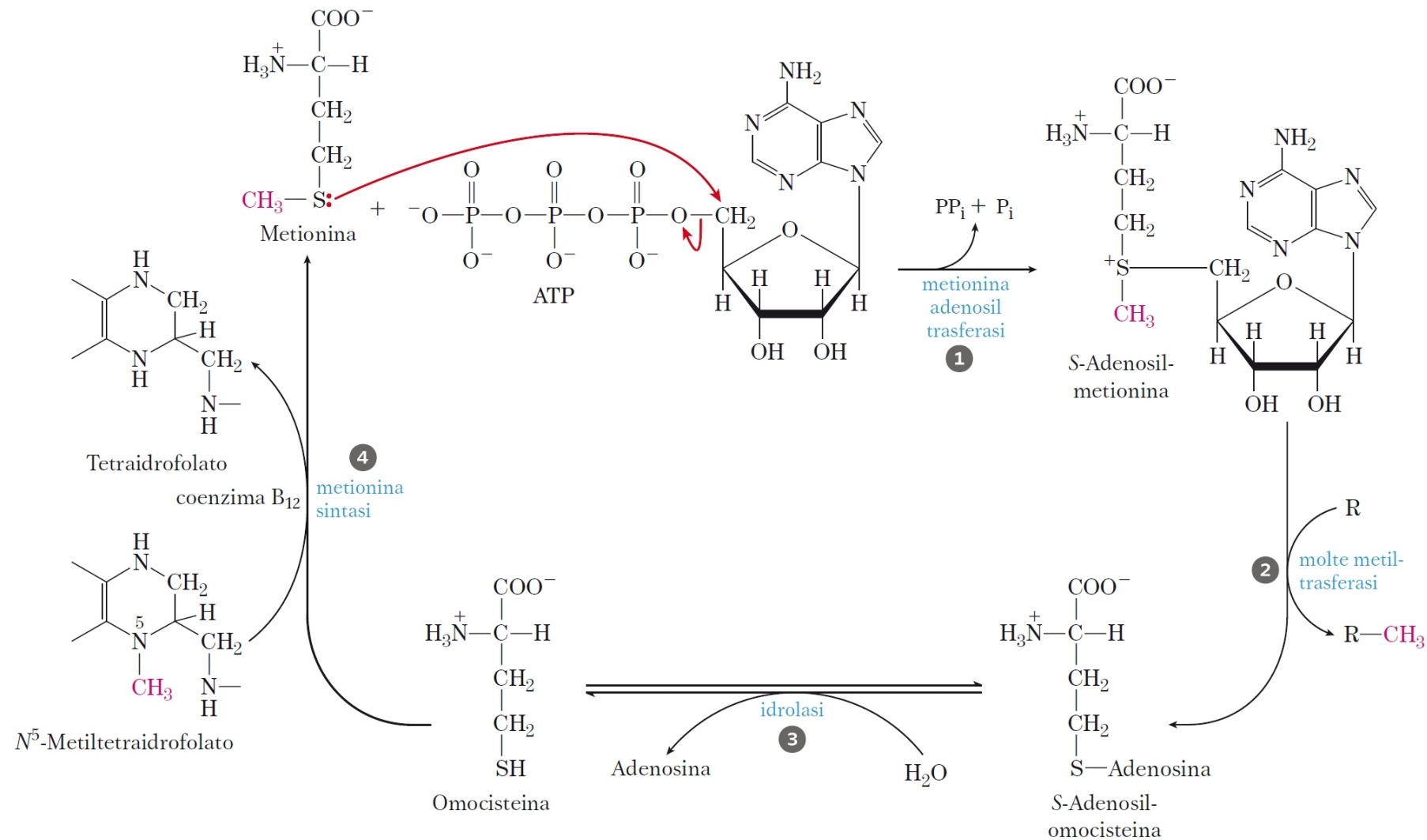


Figura 18.18 Sintesi della metionina e dell'S-adenosil-metionina in un ciclo del gruppo metilico attivato. Le tappe sono descritte nel testo. Nella reazione della metionina sintasi (tappa 4) il gruppo metilico viene trasferito alla cobalammina formando metilcobalammina, che ora diventa il donatore del

gruppo metilico nella metionina sintasi. L'S-adenosilmetionina, che ha una carica positiva sull'atomo di zolfo (e quindi è uno ione solfonio), è un potente agente metilante che partecipa a diverse reazioni biosintetiche. L'accettore del gruppo metilico (tappa 2) è indicato con R.

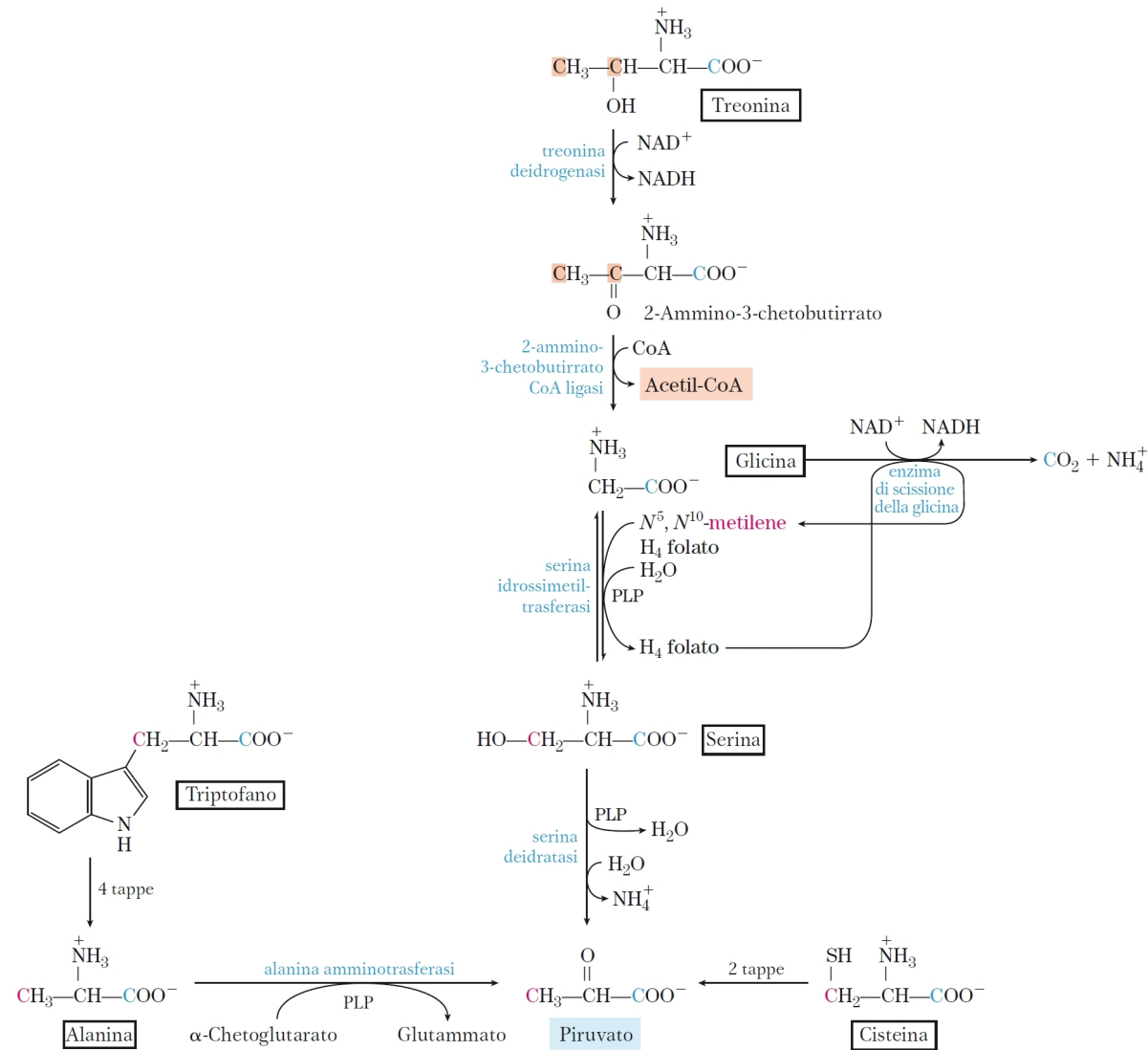


Figura 18.19 Vie cataboliche di alanina, glicina, serina, cisteina, triptofano e treonina. Il destino del gruppo indolico del triptofano è mostrato nella Figura 18.21. I dettagli delle reazioni che interessano glicina e serina sono riportati nella Figura 18.20. La via di degradazione della treonina qui illustrata interessa solo un terzo circa del catabolismo della treonina (per una via alternativa

vedi la Figura 18.27). Per la degradazione della cisteina vi sono molte vie, e tutte producono piruvato. Lo zolfo della cisteina ha diversi destini alternativi: uno di questi è mostrato nella Figura 22.17. Gli atomi di carbonio sono mostrati in colore in questa e nelle figure seguenti per poter seguire il loro destino metabolico.

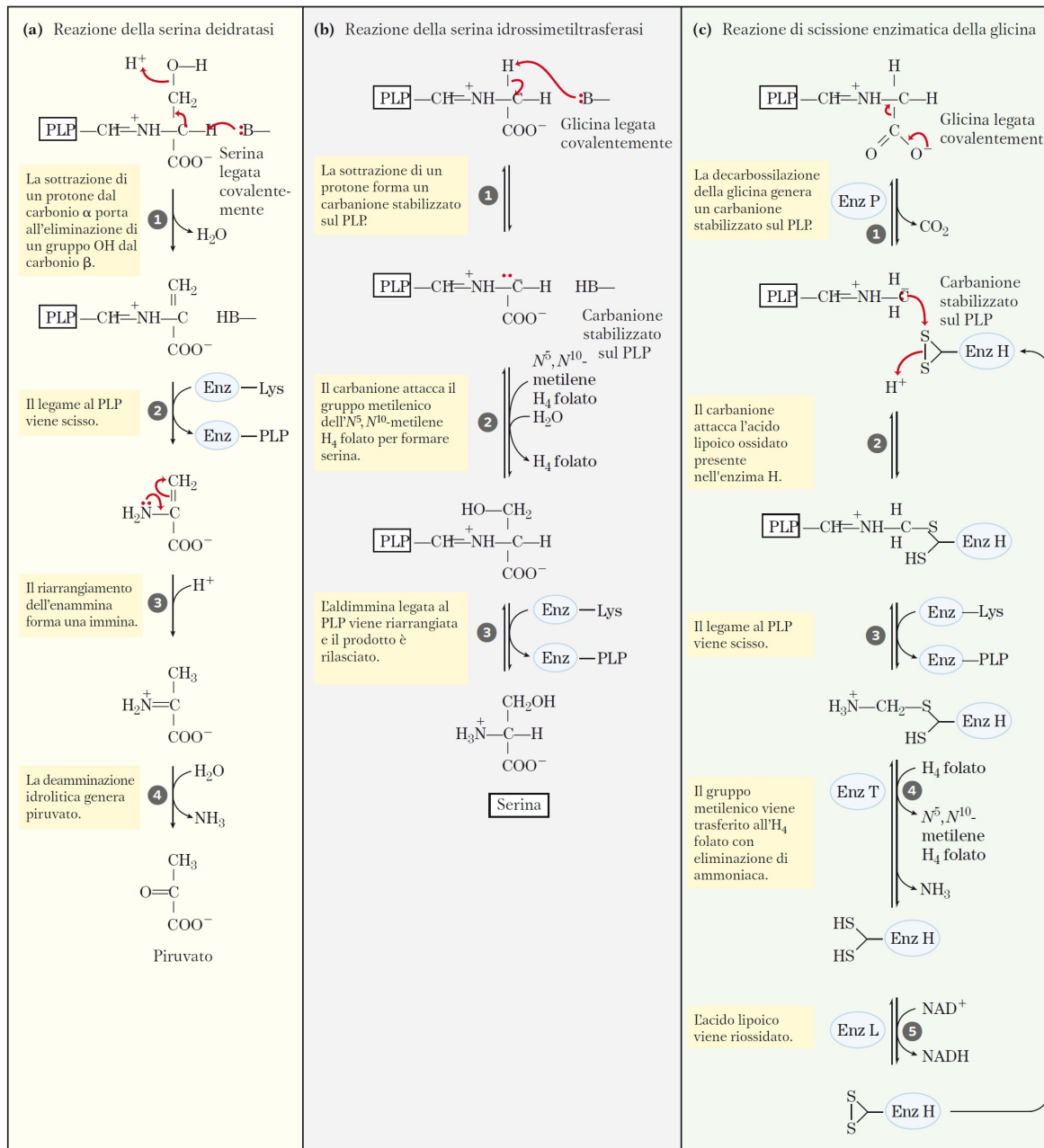


Figura 18.20 **MECCANISMO D'AZIONE** Il ruolo correlato dei cofattori piridossal fosfato e tetraidrofolato nel metabolismo della serina e della glicina. La prima tappa (non mostrata) in ciascuna di queste serie di reazioni comporta la formazione di un legame imminico covalente tra il PLP legato all'enzima e l'amminoacido substrato: serina in (a), glicina in (b) e (c). (a) L'eliminazione della molecola di acqua che si ha nella reazione della serina deidratasi a cui partecipa il PLP (tappa 1) dà inizio alla via del piruvato. (b) Nella reazione della serina idrossimetiltrasferasi, si forma un carbanione stabilizzato legato al PLP (prodotto nella tappa 1) che è un intermedio fondamentale nel trasferimento del gruppo metileno (come $-\text{CH}_2-\text{OH}$) dall' N^5, N^{10} -metilentetraidrofolato per formare serina. Questa reazione è reversibile. (c) L'enzima di scissione della glicina è un complesso multienzimatico, i cui componenti sono P, H, T ed L. La reazione reversibile complessiva converte la glicina in CO_2 e NH_4^+ , col secondo atomo di carbonio della glicina inglobato nel tetraidrofolato per formare l' N^5, N^{10} -metilentetraidrofolato. Il piridossal fosfato attiva il carbonio α degli amminoacidi nelle fasi cruciali di tutte queste reazioni e il tetraidrofolato trasporta le unità monocarboniose in due di esse (vedi le Figure 18.6 e 18.17).

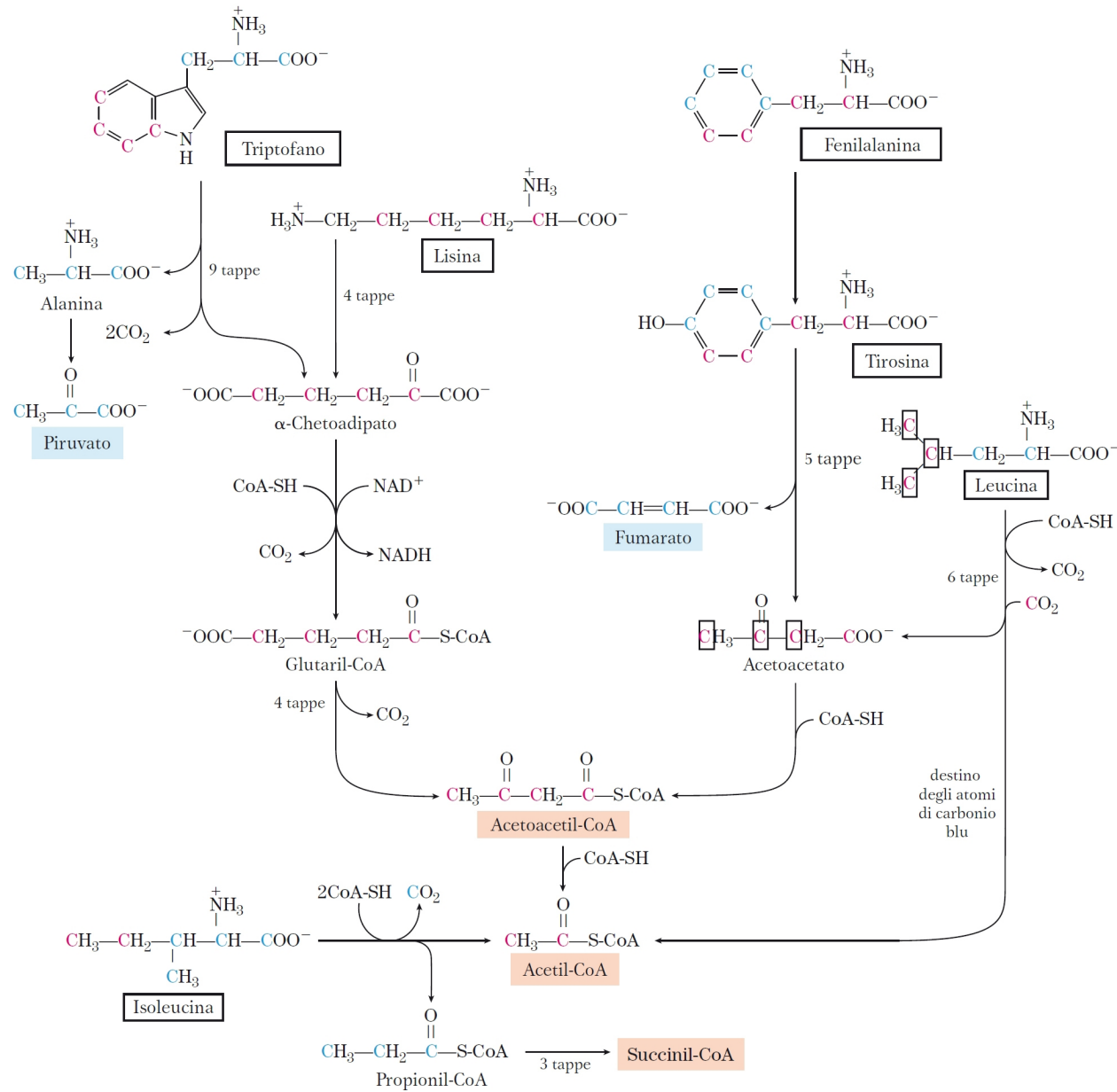


Figura 18.21 Vie cataboliche per triptofano, lisina, fenilalanina, tirosina, leucina e isoleucina. Questi aminoacidi rilasciano alcuni dei loro atomi di carbonio (quelli in rosso) sotto forma di acetil-CoA. Alcuni atomi di carbonio (in blu) del triptofano, della fenilalanina, della tirosina e dell'isoleucina sono convertiti in piruvato o in intermedi del ciclo dell'acido citrico. La via della fenilalanina è descritta in dettaglio nella Figura 18.23. In questo schema non è indicato il destino degli atomi di azoto; nella maggior parte dei casi l'azoto amminico viene trasferito all' α -chetoglutarato per formare glutammato.

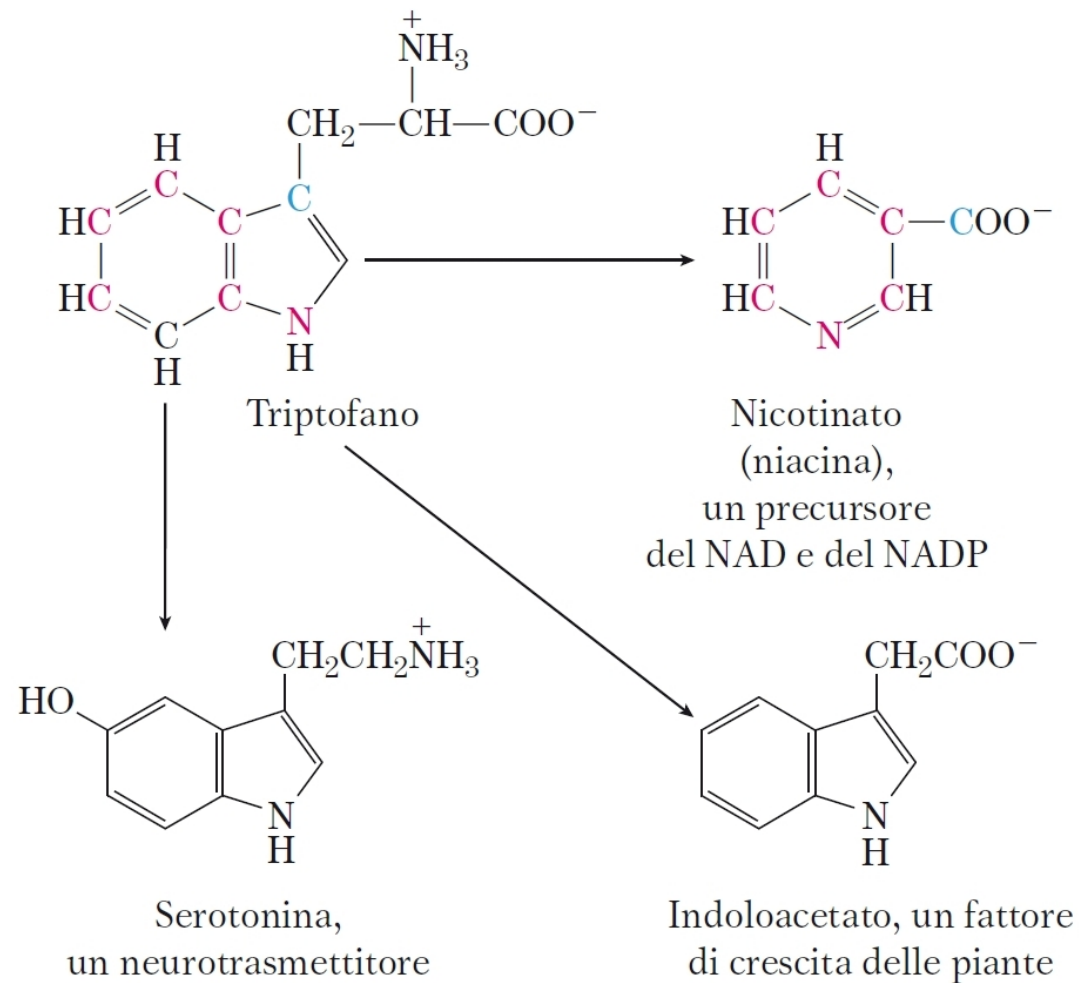


Figura 18.22 Il triptofano come precursore. Gli anelli aromatici del triptofano sono precursori di nicotinato (niacina), indoloacetato e serotonina. Gli atomi colorati servono da tracciante per poter indicare la fonte degli atomi di carbonio presenti nell'anello del nicotinato.

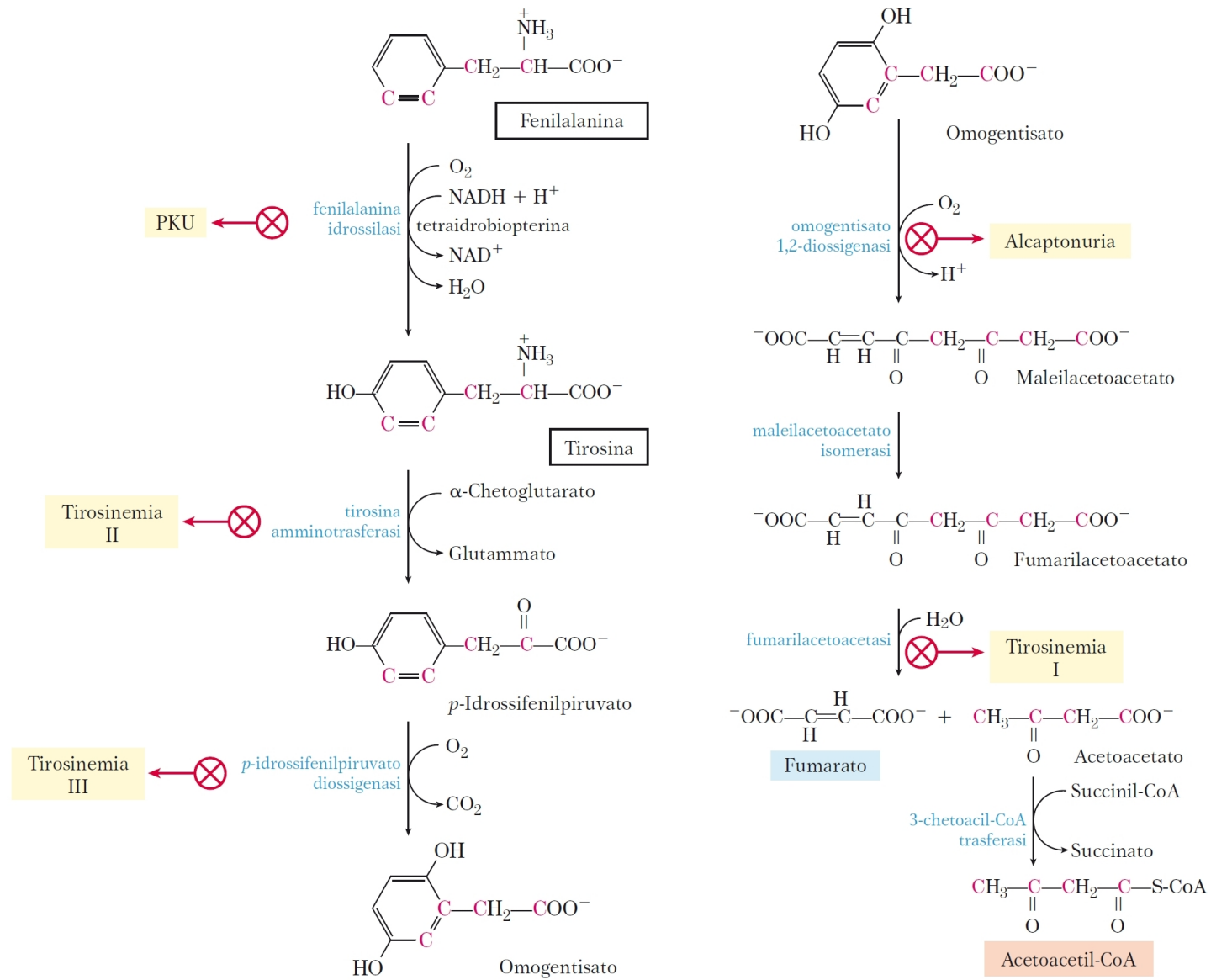


Figura 18.23 Vie cataboliche della fenilalanina e della tirosina. Nell'uomo questi amminoacidi sono normalmente convertiti in acetoacetyl-CoA e in fumarato. Difetti genetici in molti di questi enzimi portano alla comparsa nell'uomo di malattie ereditarie (ombreggiate in giallo).

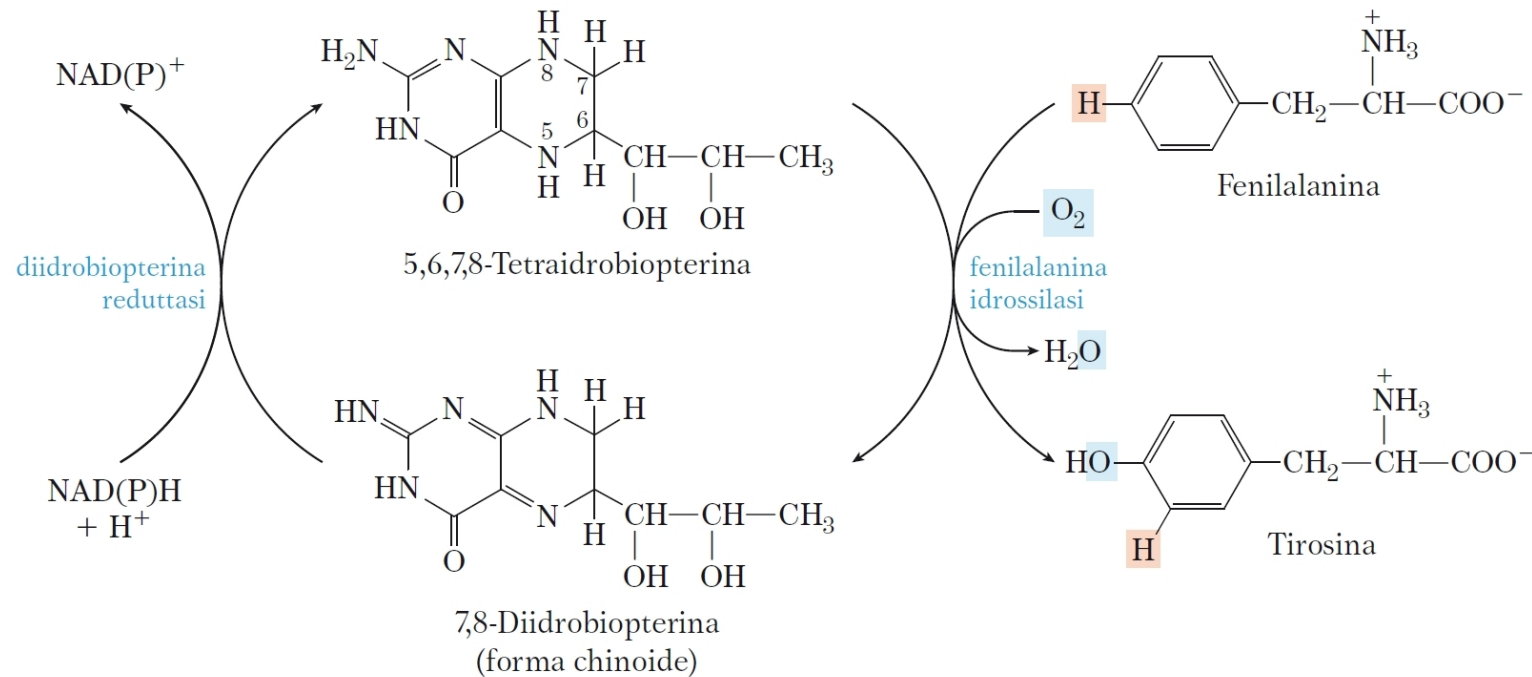


Figura 18.24 Funzione della tetraidrobioterina nella reazione della fenilalanina idrossilasi. Nella reazione della fenilalanina idrossilasi l'atomo H ombreggiato in rosa viene trasferito

direttamente dal carbonio C-4 al C-3. Questa caratteristica, scoperta presso gli Istituti Nazionali di Sanità degli USA (NIH), viene detta *NIH shift* (spostamento NIH).

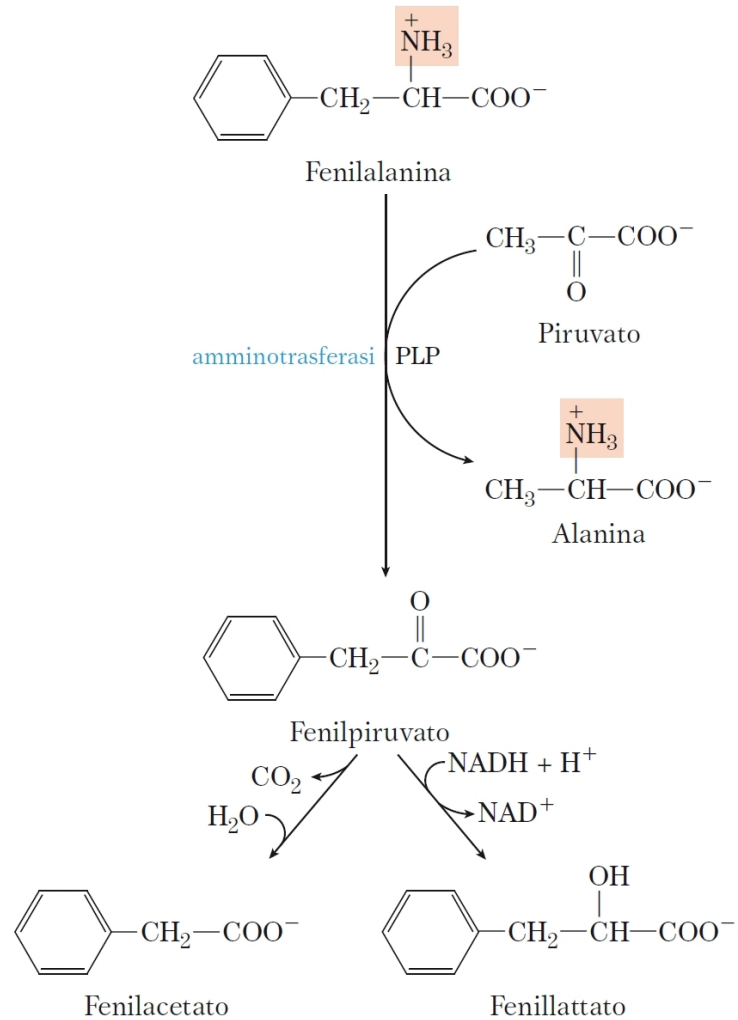


Figura 18.25 Vie alternative del catabolismo della fenilalanina nella fenilchetonuria. Nella PKU il fenilpiruvato si accumula nei tessuti, nel sangue e nelle urine. Il fenilacetato e il fenillattato possono essere presenti anche nell'urina.

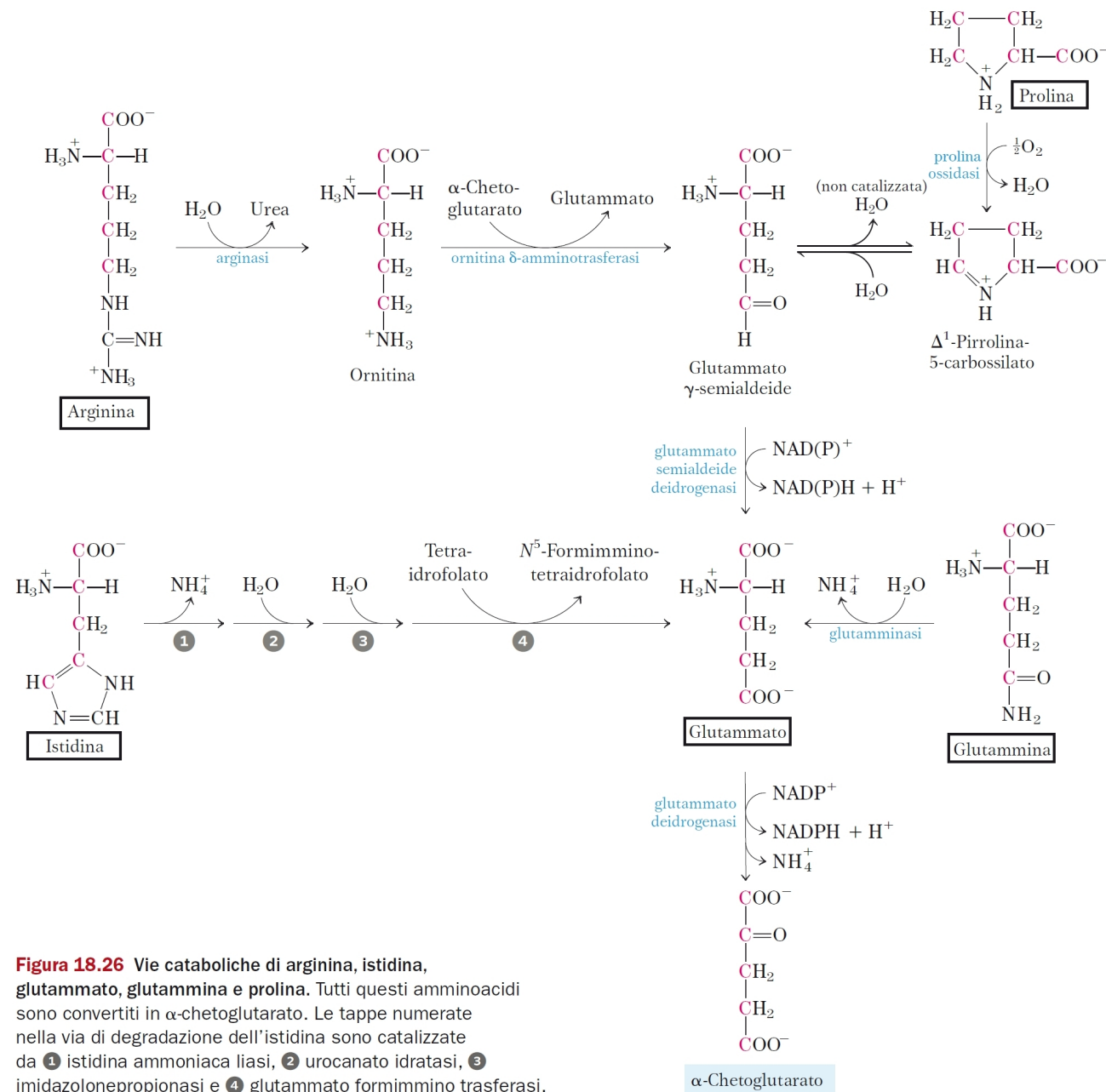
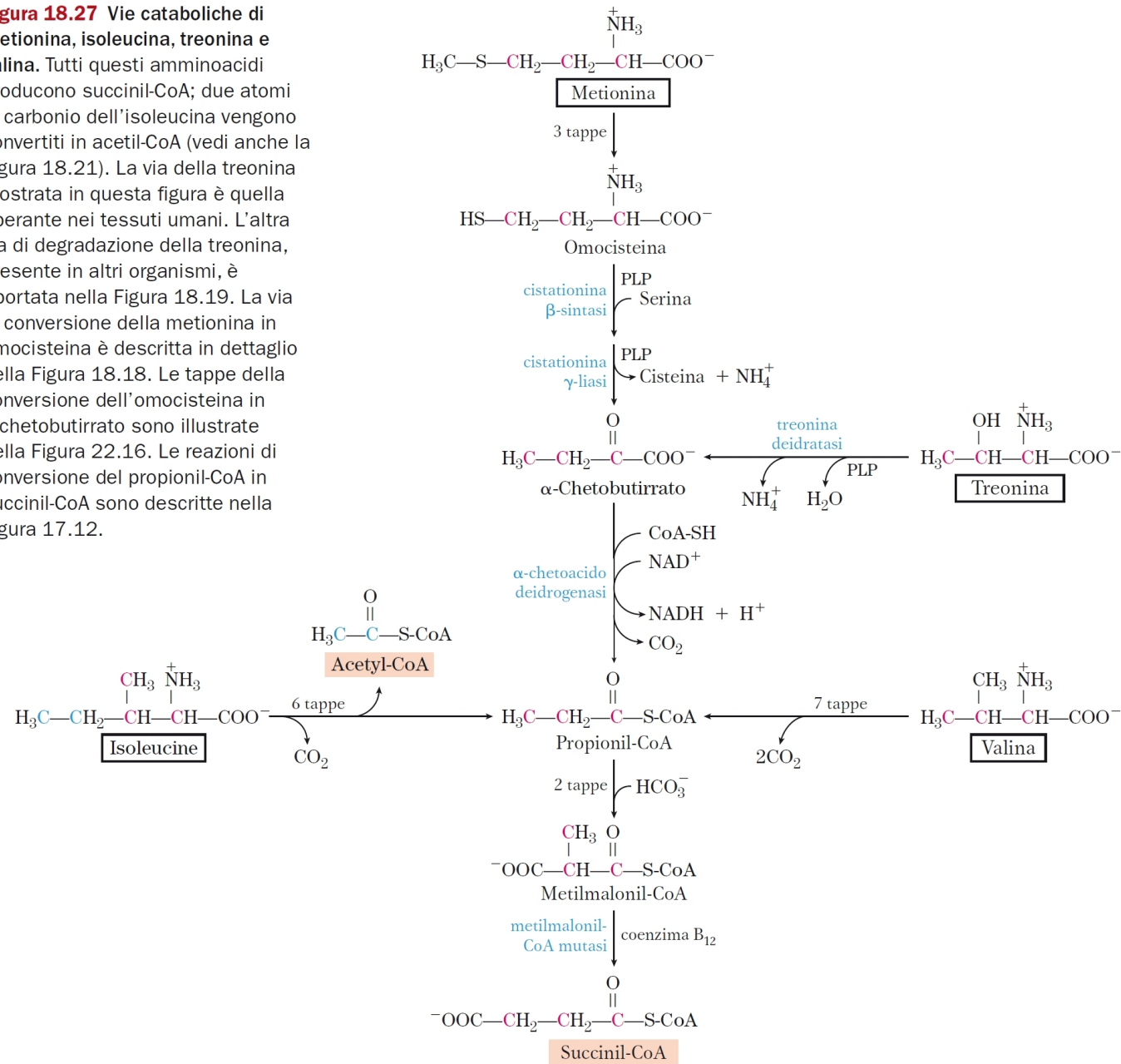
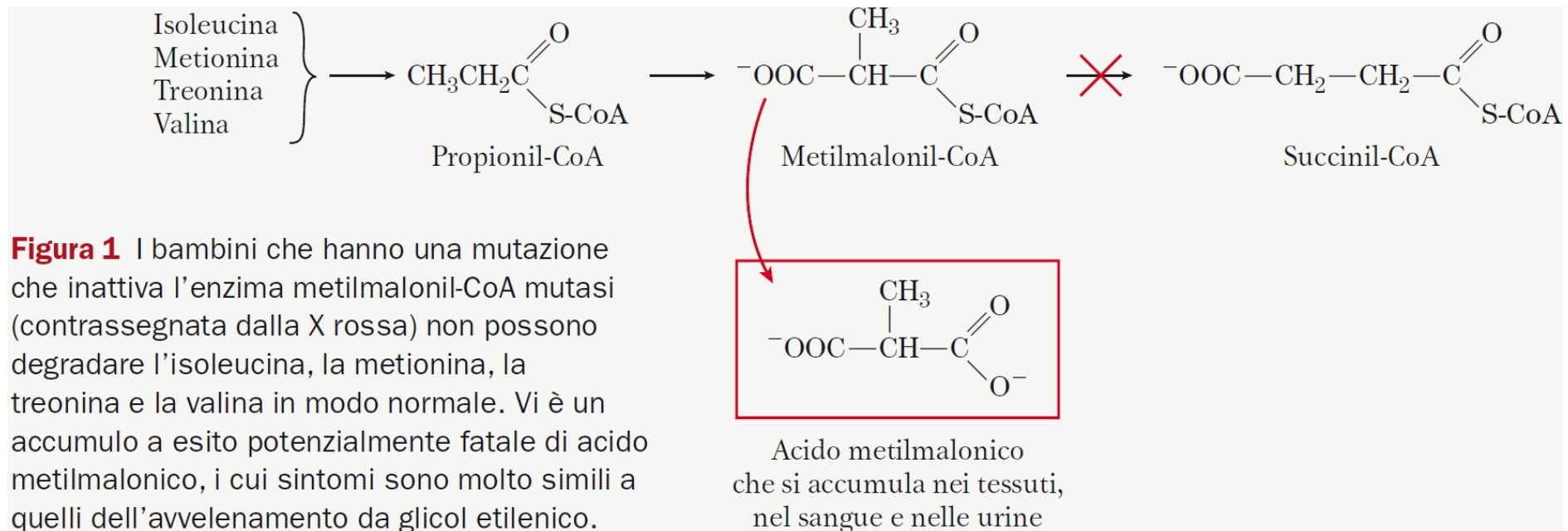


Figura 18.26 Vie cataboliche di arginina, istidina, glutammato, glutammina e prolina. Tutti questi amminoacidi sono convertiti in α -chetoglutarato. Le tappe numerate nella via di degradazione dell'istidina sono catalizzate da 1 istidina ammoniaca liasi, 2 urocanato idratasi, 3 imidazolonepropionasi e 4 glutammato formimmino trasferasi.

Figura 18.27 Vie cataboliche di metionina, isoleucina, treonina e valina. Tutti questi amminoacidi producono succinil-CoA; due atomi di carbonio dell'isoleucina vengono convertiti in acetil-CoA (vedi anche la Figura 18.21). La via della treonina mostrata in questa figura è quella operante nei tessuti umani. L'altra via di degradazione della treonina, presente in altri organismi, è riportata nella Figura 18.19. La via di conversione della metionina in omocisteina è descritta in dettaglio nella Figura 18.18. Le tappe della conversione dell'omocisteina in α -chetobutirrato sono illustrate nella Figura 22.16. Le reazioni di conversione del propionil-CoA in succinil-CoA sono descritte nella Figura 17.12.





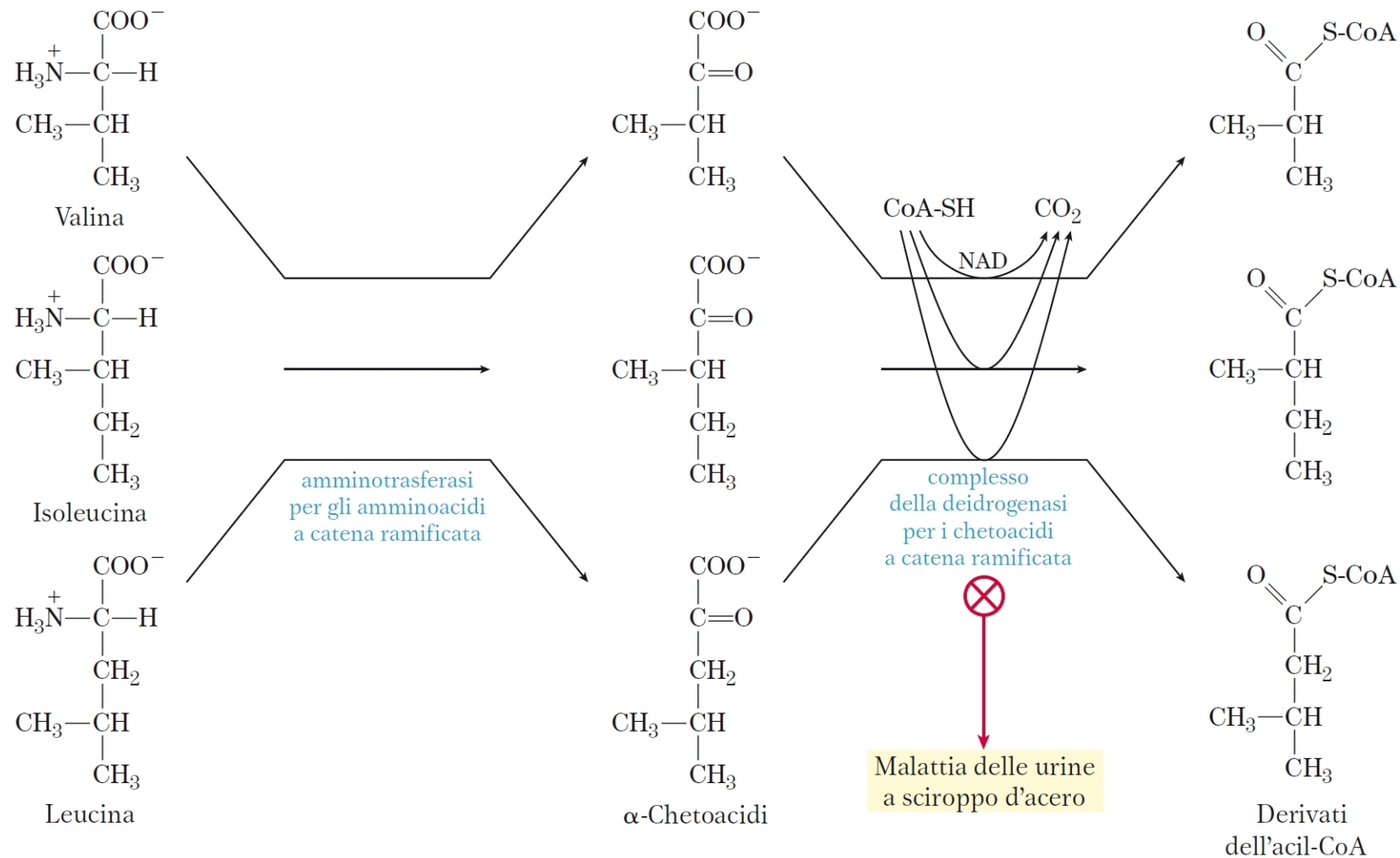



Figura 18.28  Vie cataboliche dei tre amminoacidi ramificati: valina, isoleucina e leucina. Le tre vie cataboliche sono presenti nei tessuti extraepatici e hanno in comune i primi due enzimi, come mostrato nella figura. Il complesso della deidrogenasi per gli α -chetoacidi a catena ramificata è analogo ai

complessi della piruvato deidrogenasi e dell' α -chetoglutarato deidrogenasi, e richiede gli stessi cinque cofattori (alcuni non mostrati nella figura). Questo enzima è difettoso nei pazienti affetti dalla malattia delle urine a sciroppo d'acero.

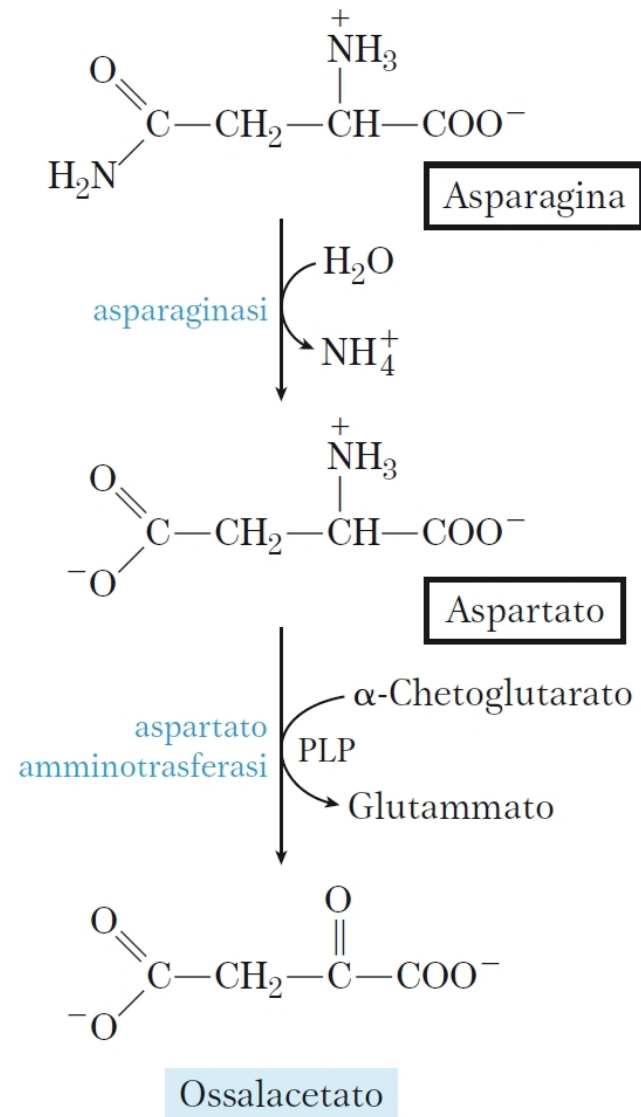


Figura 18.29 Catabolismo dell'asparagina e dell'aspartato. Entrambi gli amminoacidi sono convertiti in ossalacetato.