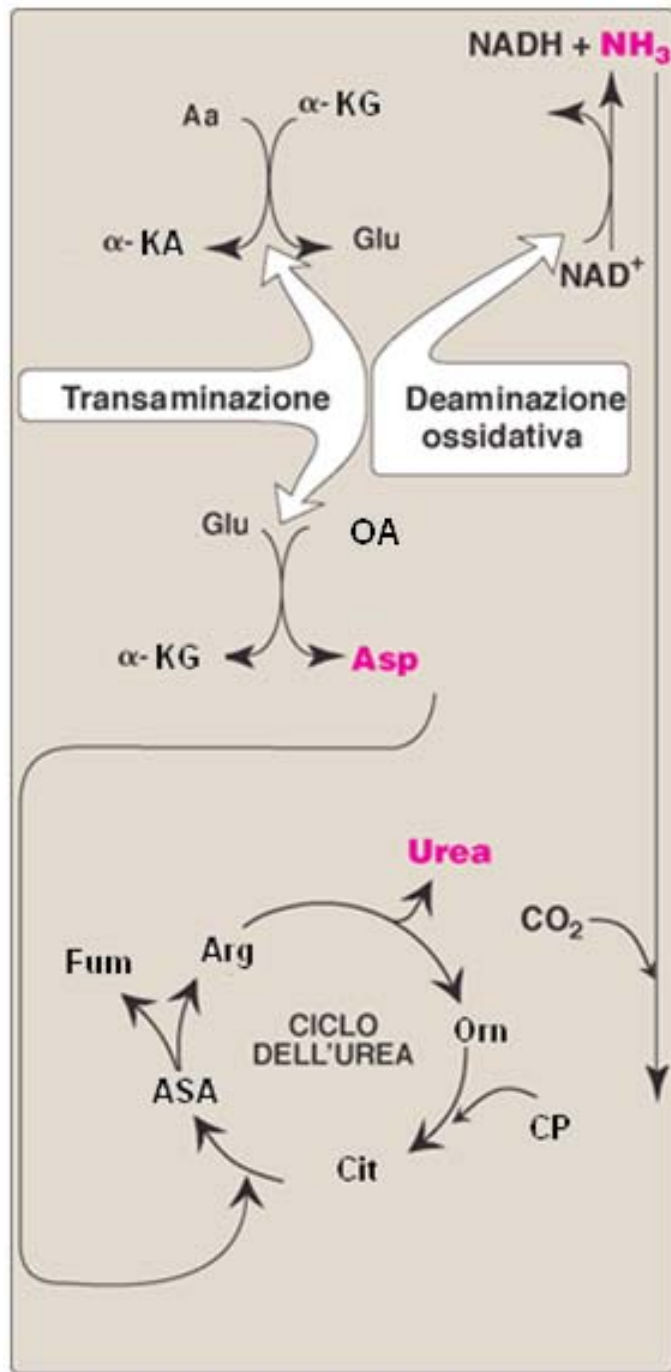


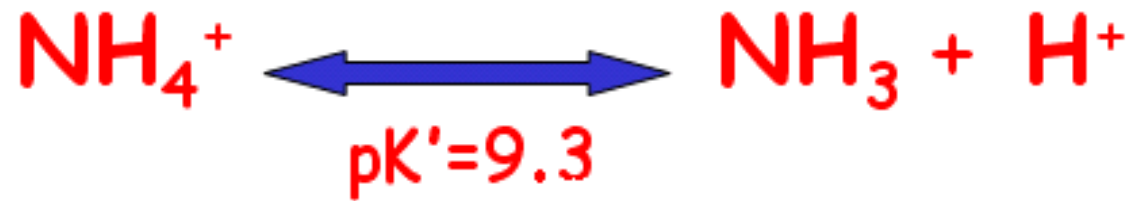
L' NH_3 è prodotta da tutti i tessuti durante il metabolismo di diversi composti, ma solo il fegato è in grado di eliminarla sotto forma di urea



L' NH_3 è estremamente **tossica**
per il **cervello**: un aumento dei suoi
normali livelli ematici (5-50 μm)
può indurre uno **stato comatoso**
associato ad **edema cerebrale** e aumento
della **pressione cranica**

Cause della **tossicità** dell'**NH₃**

- alcalinizzazione
- aminazione riduttiva dell' α -KG a Glu
- eccessiva aminazione di Glu a Gln



A pH 7.4:

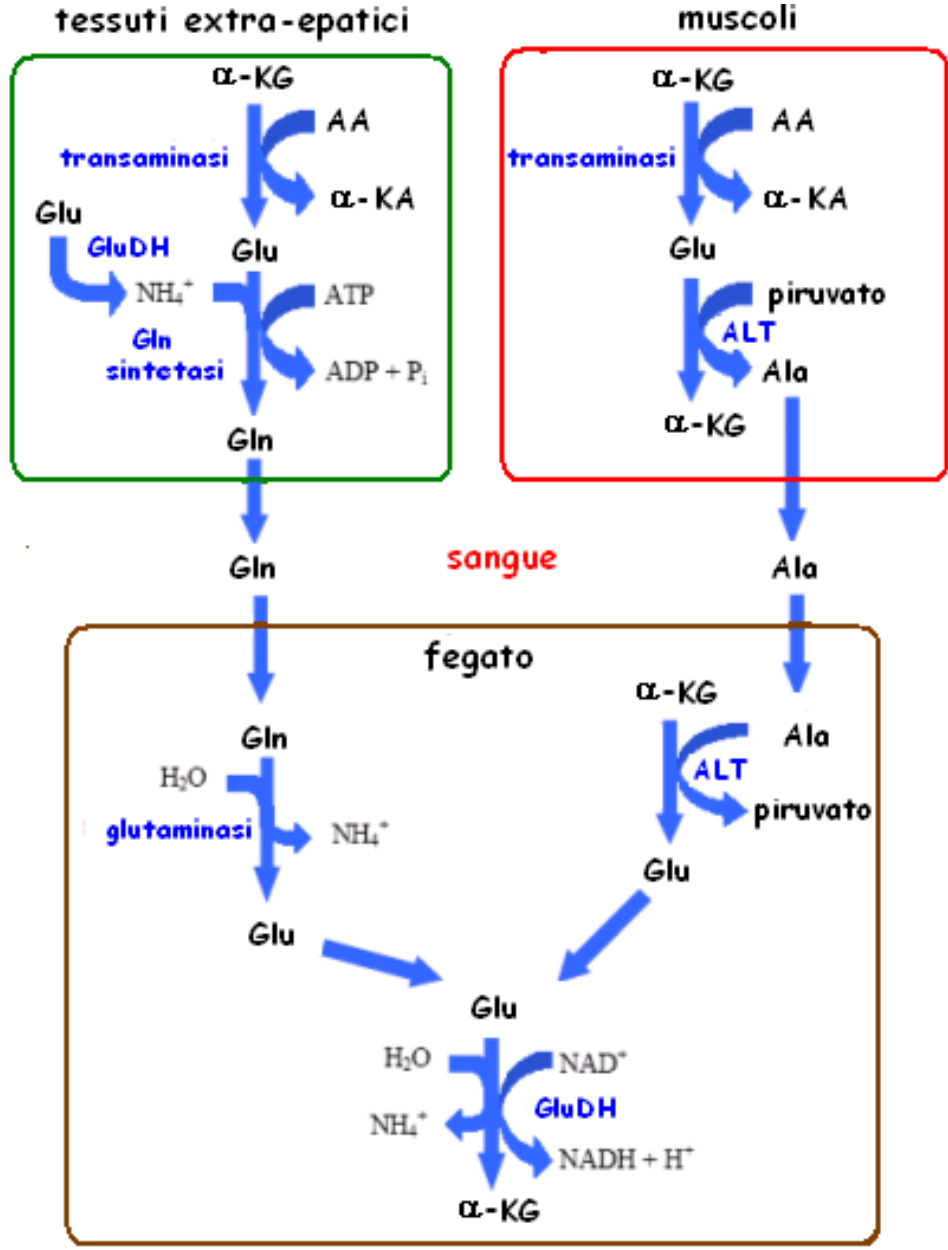
NH_4^+	99%
NH_3	1%

Aminazione riduttiva dell' α -KG a Glu

Un eccesso di NH_3
determina la **sottrazione** dell' α -KG dal
ciclo citrico particolarmente sentita dal
cervello

Due meccanismi consentono il **trasporto**
dell' NH_3 dai vari tessuti **al fegato**:

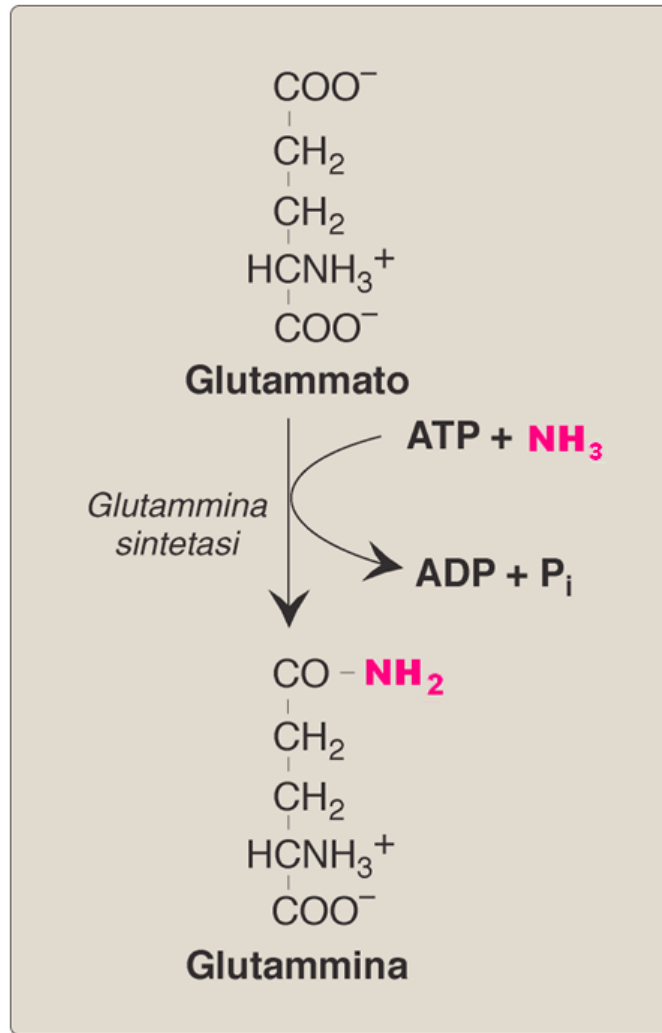
- **sintesi di Gln**
(nella maggior parte dei tessuti)
- **transaminazione Pir- \rightarrow Ala (ciclo Glc-Ala)**
(nei muscoli)



Glu e **Gln** rappresentano un punto di **raccolta comune** dei gruppi amminici

Nella maggior parte dei **tessuti**, **Glu** e **Gln** sono presenti in **quantità** molto più **elevate** rispetto agli altri aa

Nel **muscolo**, il principale trasportatore di gruppi amminici dal muscolo al fegato è **Ala**



La reazione avviene in due tappe con il γ -glutamil-P legato all'enzima come intermedio

La Gln sintetasi fornisce la **Gln** che serve

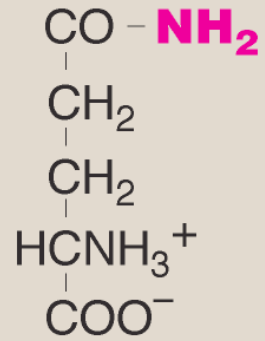
- quale forma di **trasporto** dell' NH_3 dai vari tessuti al fegato
- nella **sintesi proteica**
- quale **fonte di $-\text{NH}_2$** in numerose vie biosintetiche

La **Gln** rappresenta la principale forma di trasporto **non tossica** dell'ammoniaca ed è normalmente presente in circolo ad una **concentrazione maggiore** rispetto a tutti gli altri aa

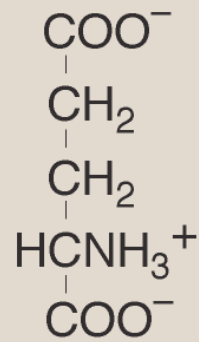
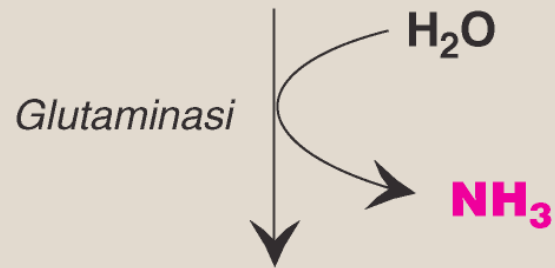
CERVELLO

- ha bisogno di elevati livelli di ATP
- Glu e GABA (γ -aminobutirrato), suo derivato decarbossilato, funzionano da neurotrasmettitori
- l'eccessiva aminazione di Glu a Gln può provocare deplezione di ATP, Glu e GABA

- La Gln in eccesso rispetto a quella richiesta per la biosintesi è trasportata attraverso il sangue all'**intestino**, al **fegato** e ai **reni**
- In questi tessuti, la **glutaminasi** converte la Gln in Glu e NH_3
- L' NH_3 , attraverso il sangue, è trasportata dall'intestino e dai reni al fegato dove viene "organicata" nell'**urea** e, come tale, eliminata

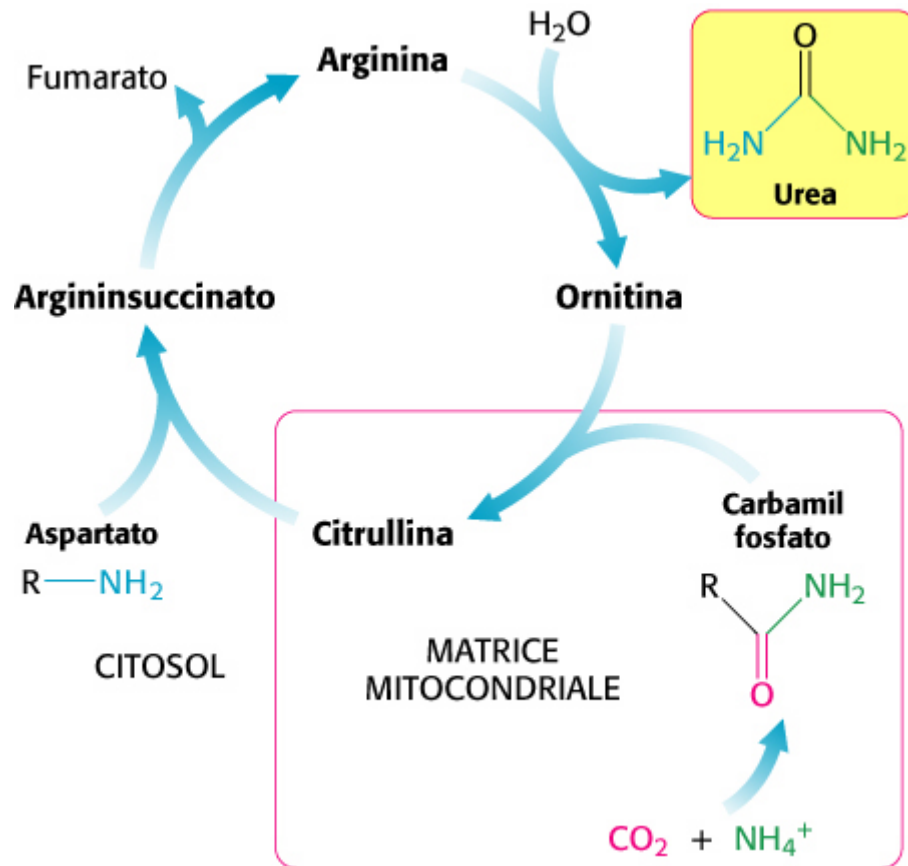


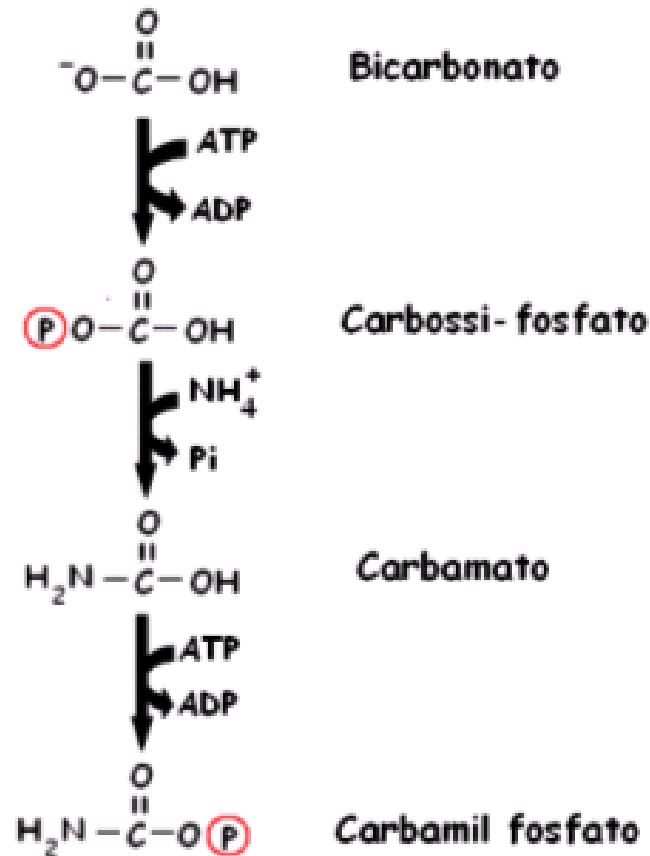
Glutammina

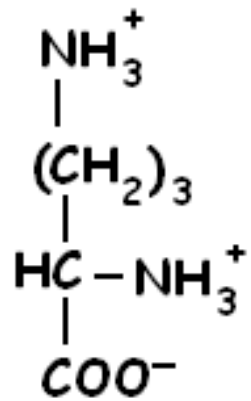


Glutammato

Nei reni la **glutaminasi** consente
l'eliminazione dell'eccesso di H^+
ed il mantenimento dell'
equilibrio acido-base
in condizioni di **acidosi metabolica**

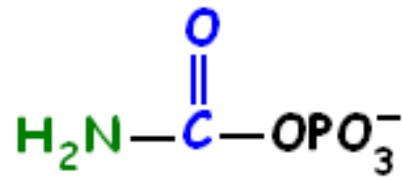






Ornitina

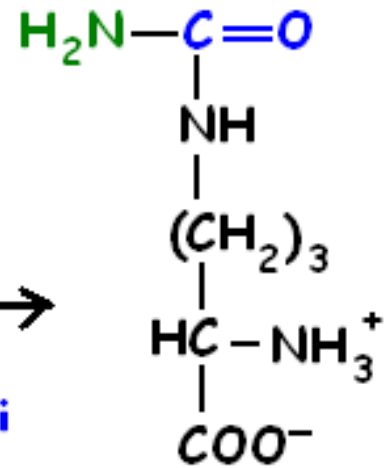
+



Carbamil P

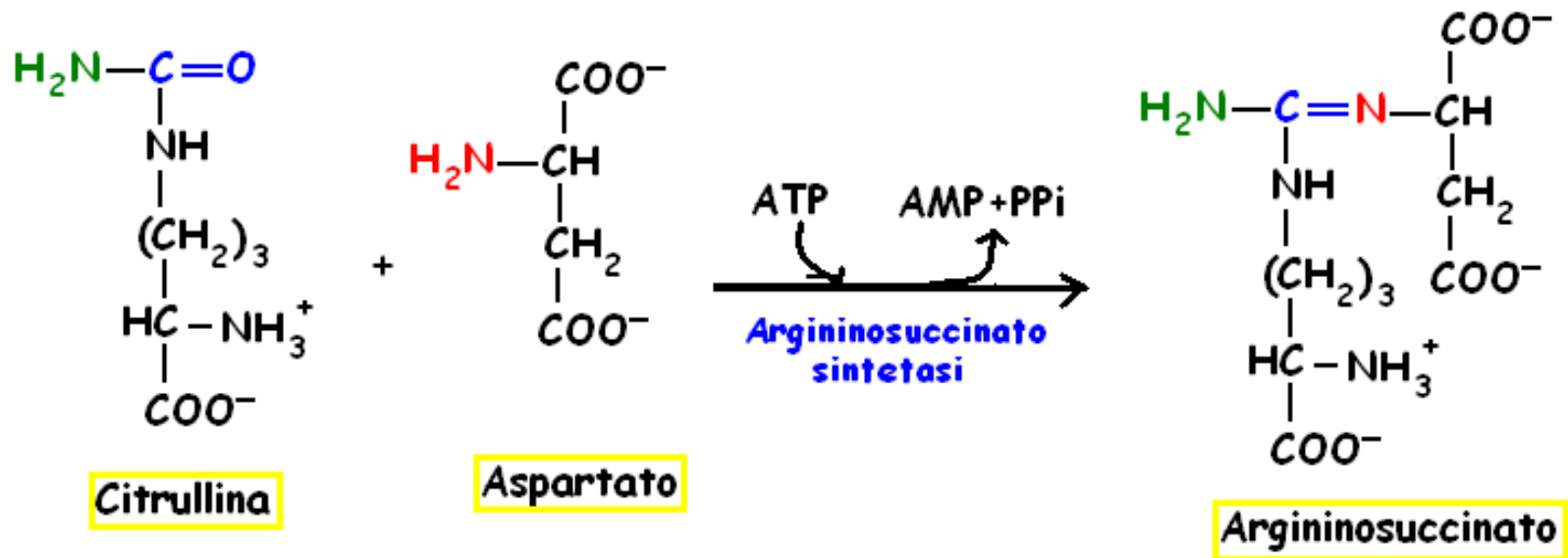


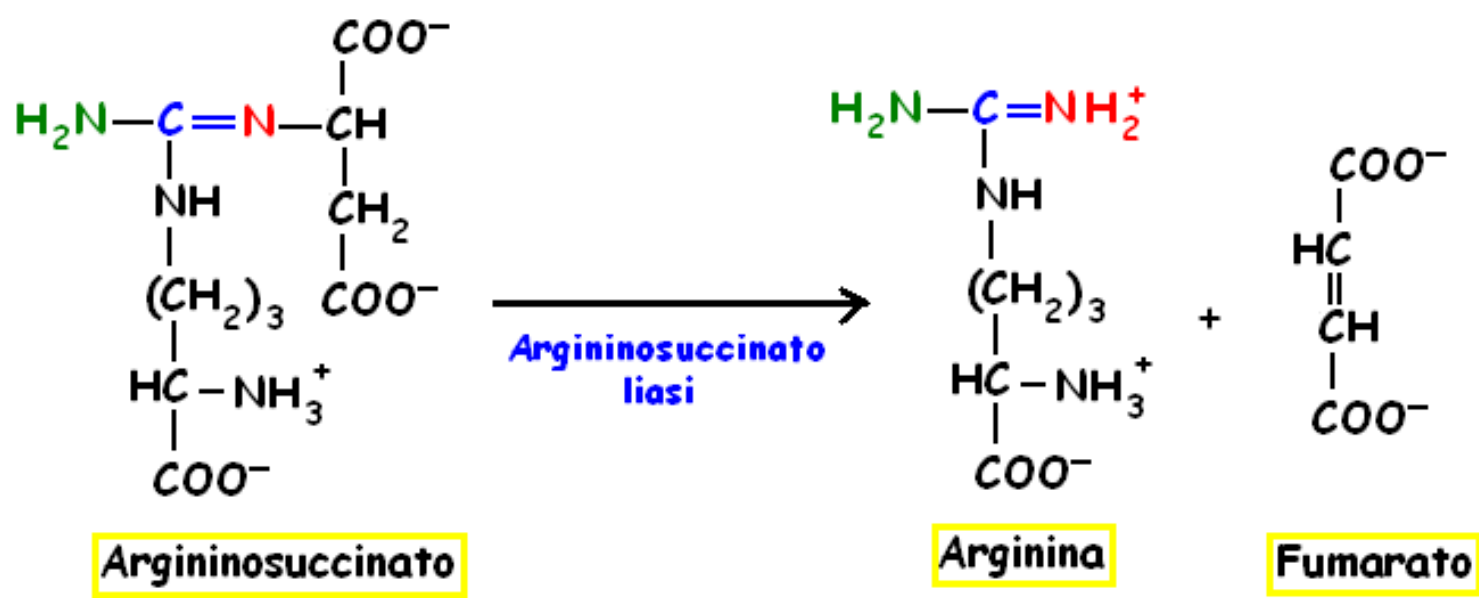
**Ornitina
transcarbamilasi
(OTC)**

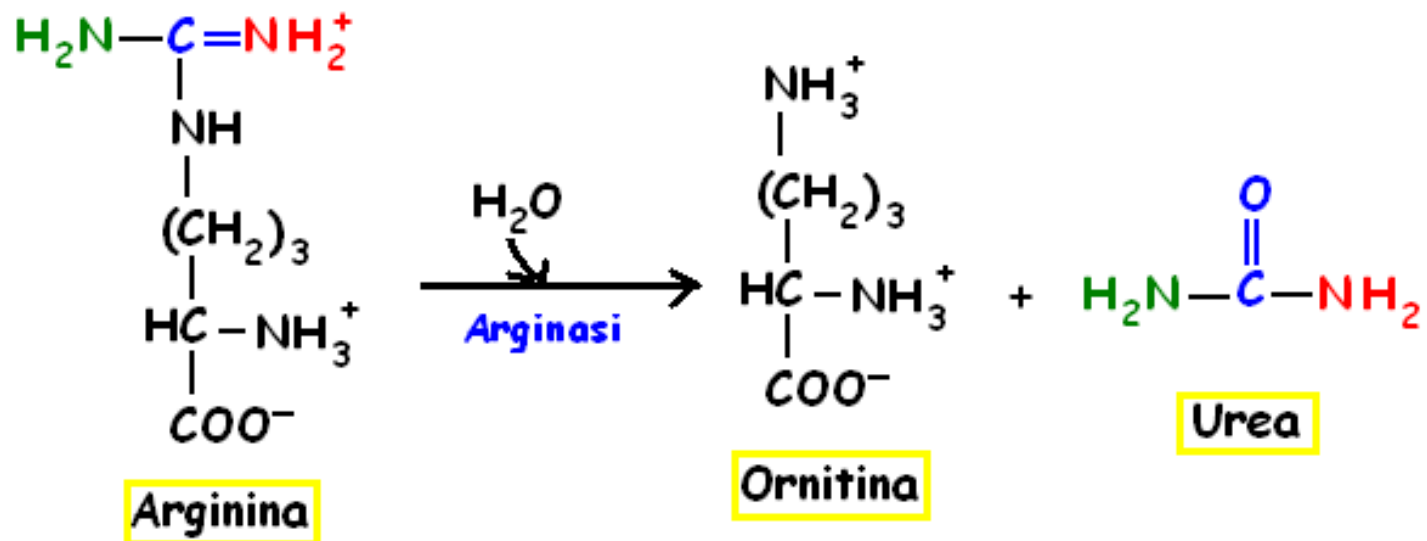


Citrullina

Carriers specifici consentono
l'entrata dell'**ornitina** nel
mitocondrio ed il passaggio
della **citrullina** nel **citosol**







UREA

è una molecola

- neutra
- molto solubile
- non tossica

diffonde dagli epatociti nel sangue per venire poi escreta dai reni nell'urina

AZOTEMIA

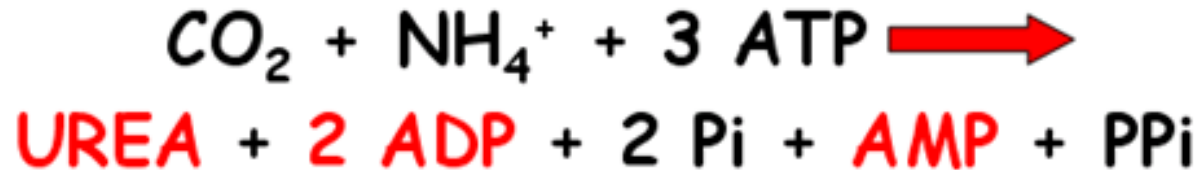
Corrisponde alla concentrazione ematica dell'**urea**

10-50 mg/100 ml

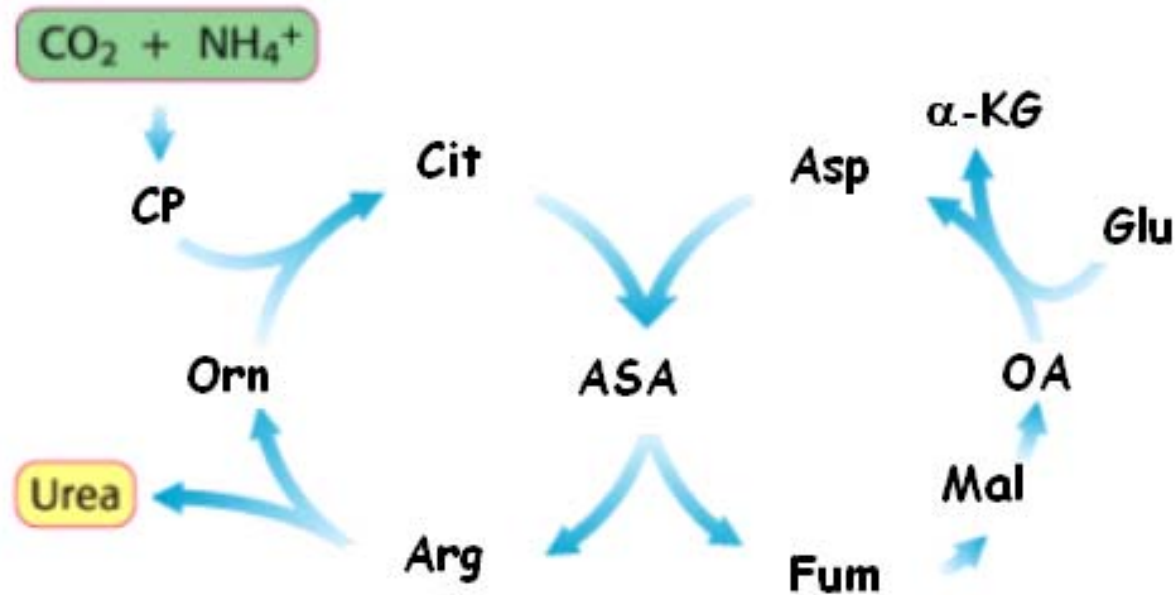
La quantità di **urea** escreta
nelle 24 ore è **10-25 g**

BILANCIO ENERGETICO DEL CICLO DELL'UREA

Per sintetizzare una molecola di **urea**
vengono consumati **4 legami fosforici**
ad alta energia



SHUNT Asp-ASA



BI-CICLO DI KREBS

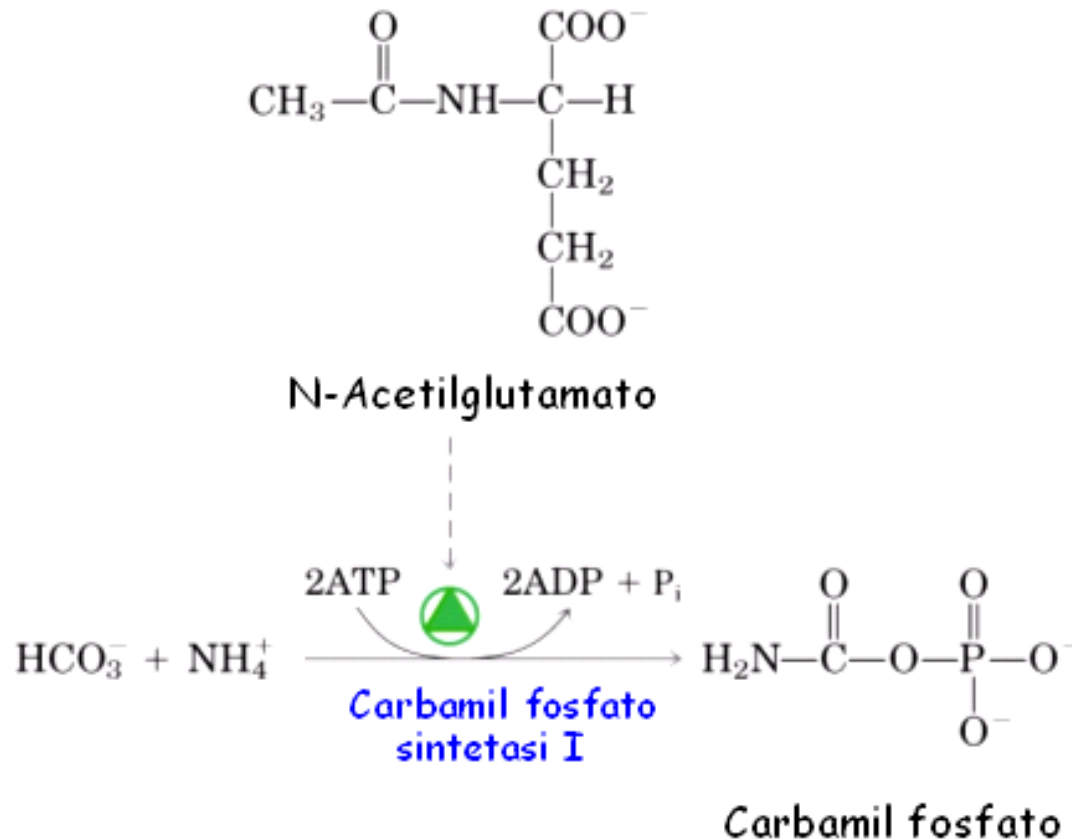
REGOLAZIONE DEL CICLO DELL'UREA

- **a breve termine**

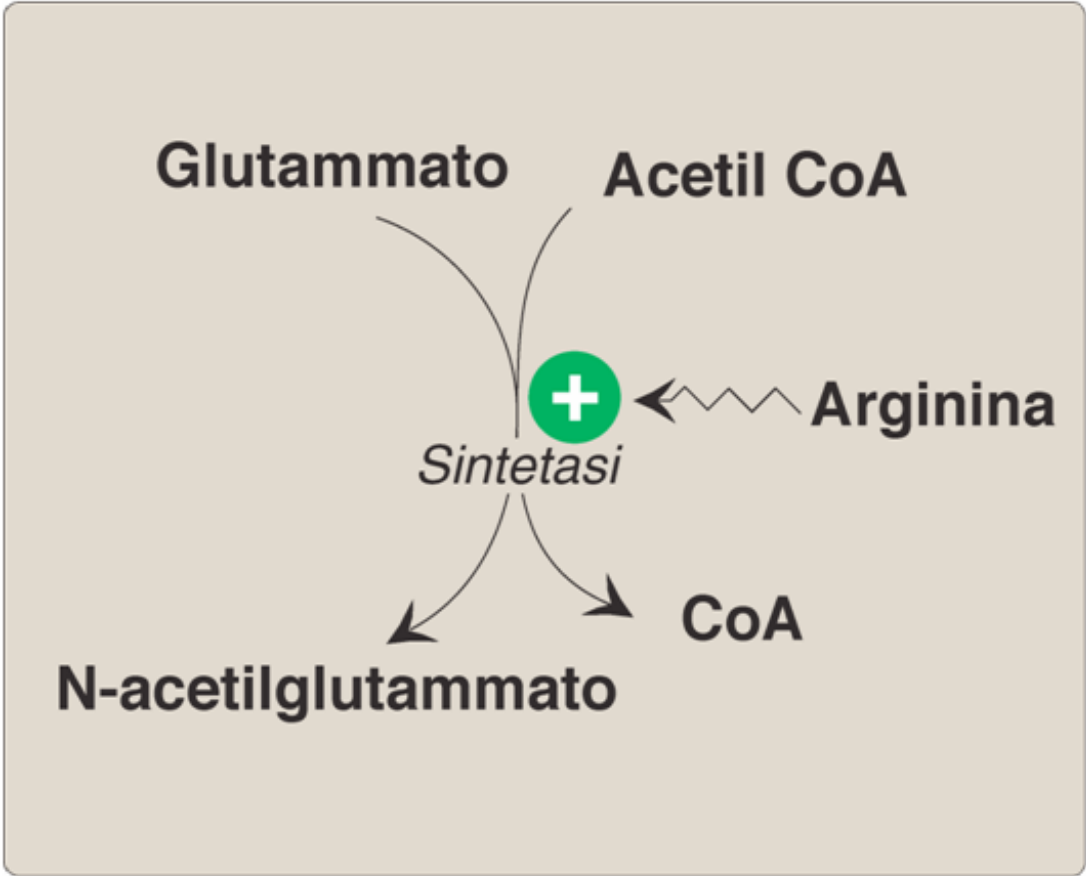
attivazione della CP sintetasi I da parte dell'N-acetilglutamato

- **a lungo termine**

induzione della sintesi degli enzimi del ciclo in seguito a dieta iperproteica e nel digiuno prolungato



L'**N-acetilglutamato** è un attivatore essenziale dell'enzima: la sua sintesi è attivata dall'Arg



IPERAMMONIEMIA

congenita

carezza di uno qualsiasi degli
enzimi del ciclo dell'urea

acquisita

patologie epatiche (epatite,
cirrosi, ostruzione vie biliari)

Bambini nati con l'**assenza completa** di uno degli enzimi del ciclo dell'urea **non sopravvivono** al periodo neonatale

Difetti parziali consentono la sopravvivenza ma sono caratterizzati da **ritardo mentale**

I difetti più gravi sono quelli relativi a

- CP sintetasi I**
- OTC**

Il trattamento è basato sulla combinazione di una **dieta ipoproteica** integrata con aminoacidi (**Arg**) e **farmaci** che favoriscono l'escrezione dell'azoto attraverso vie alternative al ciclo dell'urea.

L'escrezione dell'azoto attraverso l'attivazione di vie alternative si ottiene principalmente con l'impiego del **benzoato** e del **fenilbutirrato**: questi composti si legano rispettivamente a Gly e Gln formando acido ippurico e fenilacetil-Gln che vengono eliminati con le urine.