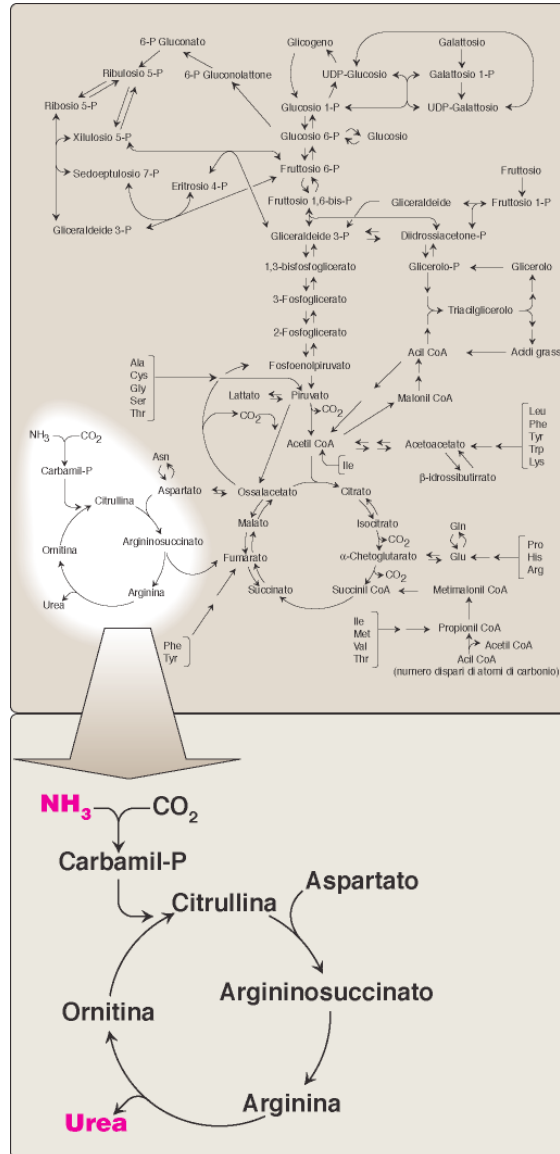


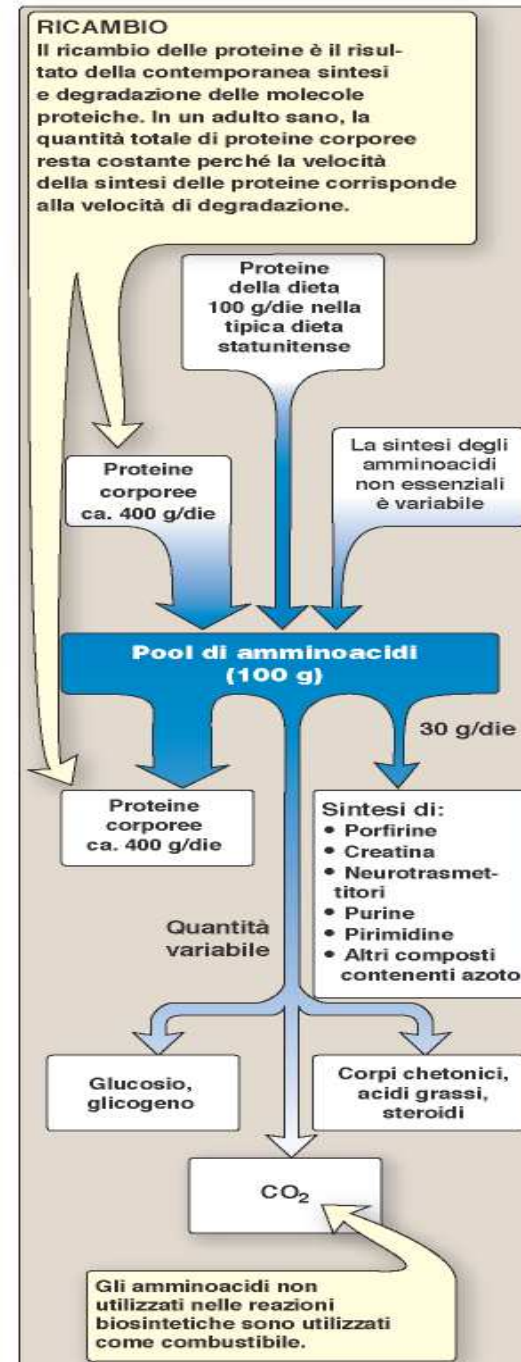
Amminoacidi: l'eliminazione dell'azoto

Gli aa. Non sono conservati nell'organismo, quelli che eccedono le necessità biosintetiche sono subito degradati.



75% degli aa è usato per biosintesi, il 25% per altri composti azotati. In una alimentazione corretta Sarebbe sufficiente integrare questo 25% (pari circa A 1g/Kg peso corporeo))

Al pool aminoacidico concorrono: aa da proteine della dieta; aa da proteine tessutali; aa sintetizzati de novo. Il pool è di circa 100g.

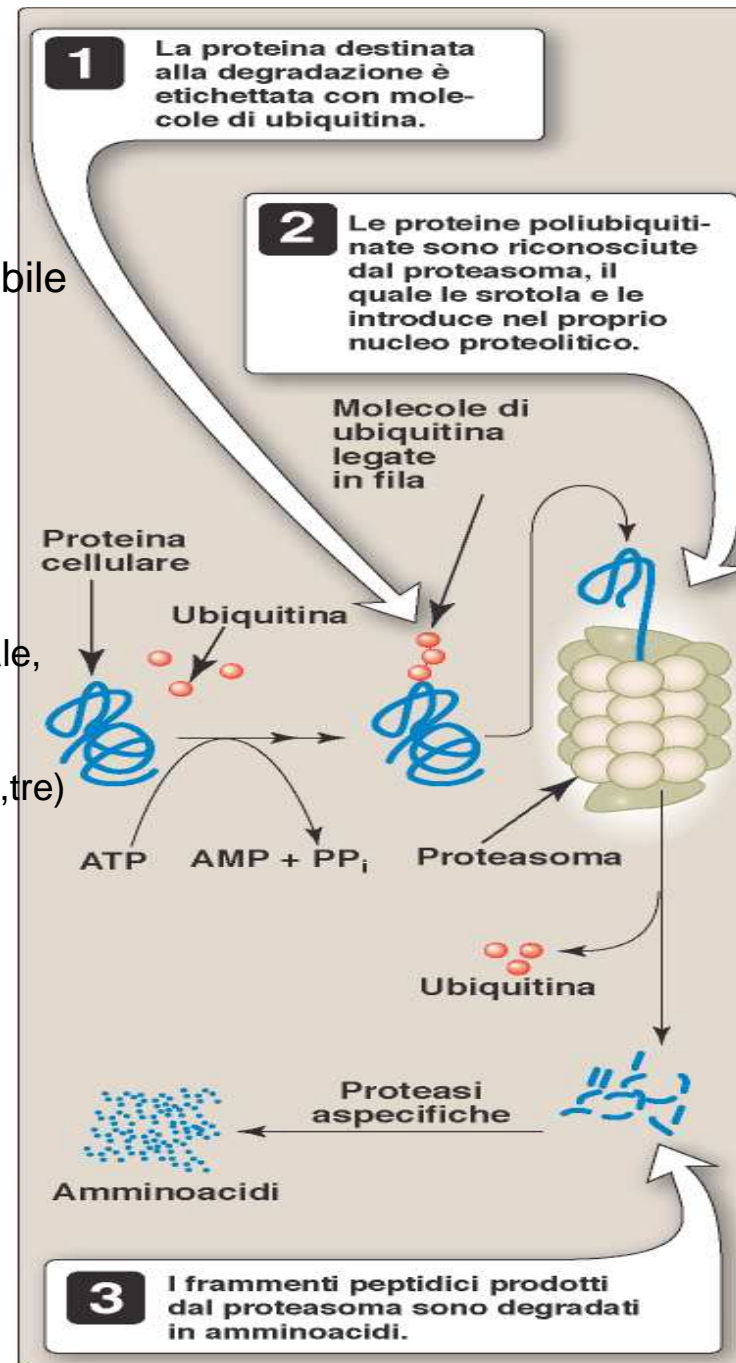


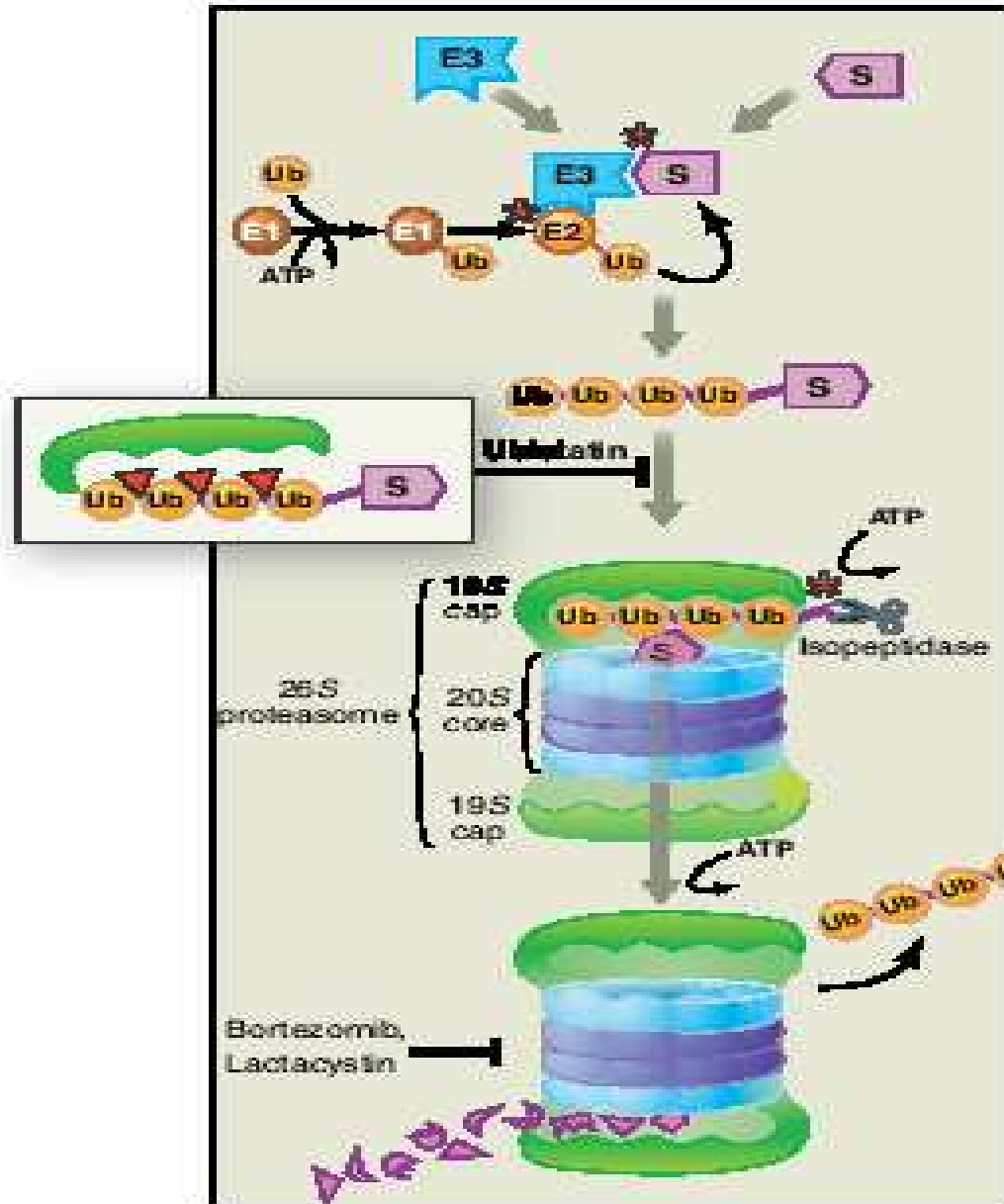
Il ricambio delle proteine: costantemente sono degradate e biosintetizzate, e quindi regolate.

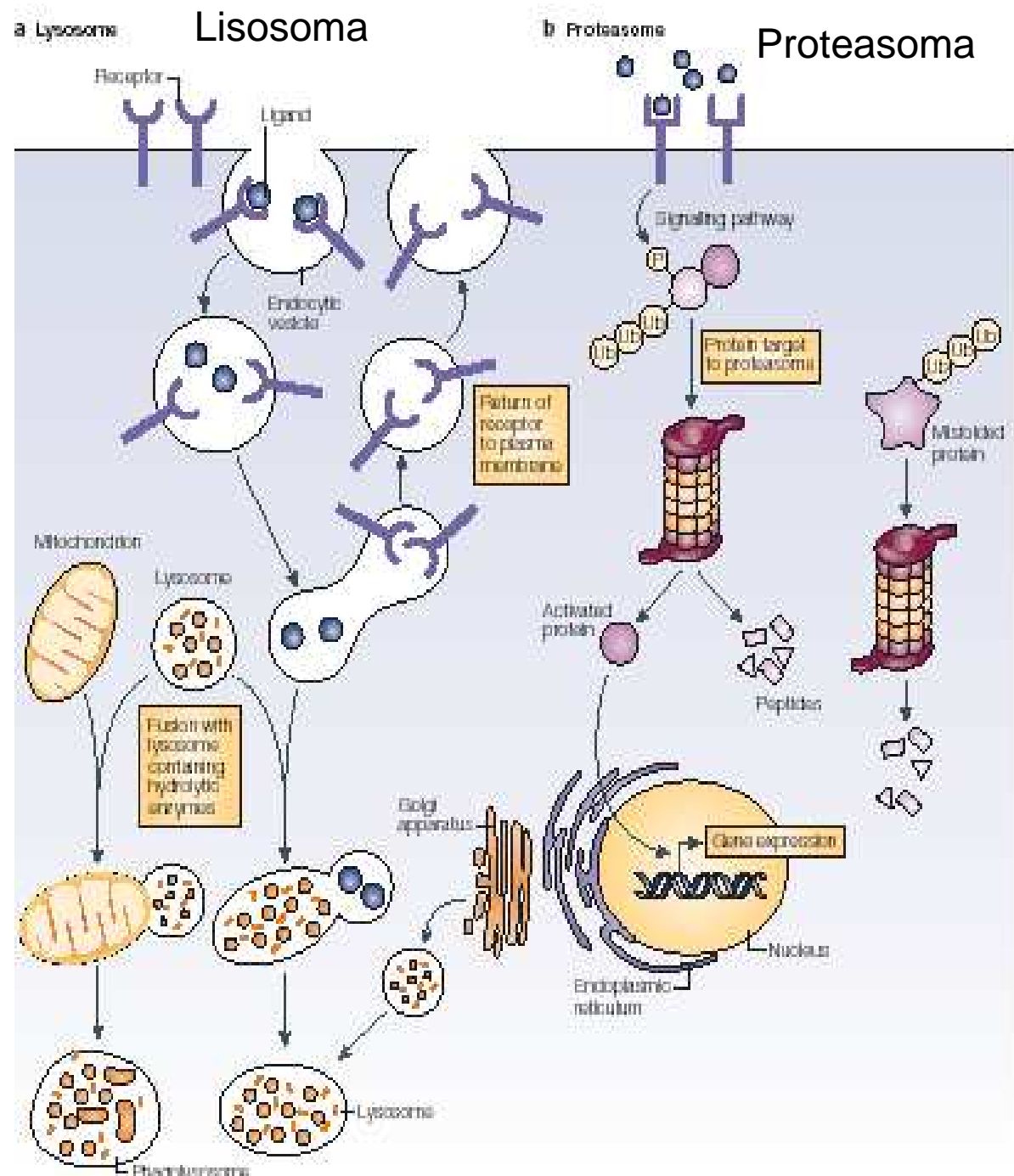
Velocità di ricambio: 300-400g di proteine/die,
Media ottenuta da proteine a emivita molto variabile da min a h o mesi).

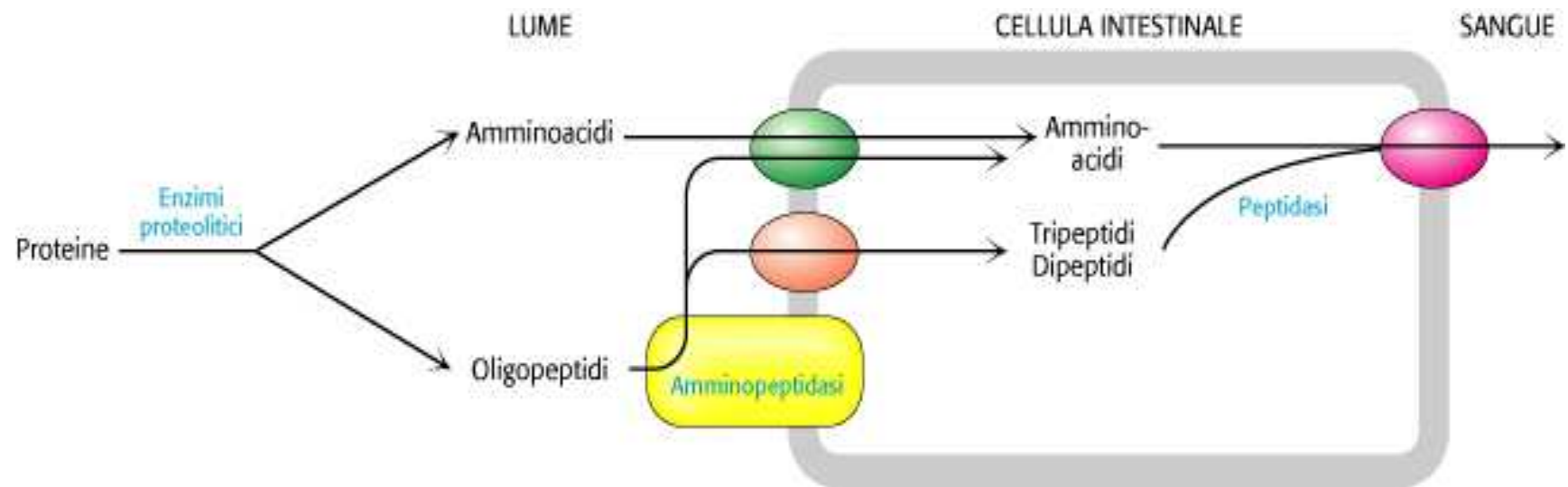
Degradazione delle proteine: lisosomiale e proteasoma dipendente.

Segnali chimici che indicano la vita delle proteine: alterazioni ossidative, ubiquitina, estremità N-terminale, per esempio con la ser N-Terminale hanno emivita lunga (fino a 20h), con l'asp di soli 3 min. Se contengono 1 o più sequenze PEST (pro, glu, ser, tre) sono degradate velocemente.









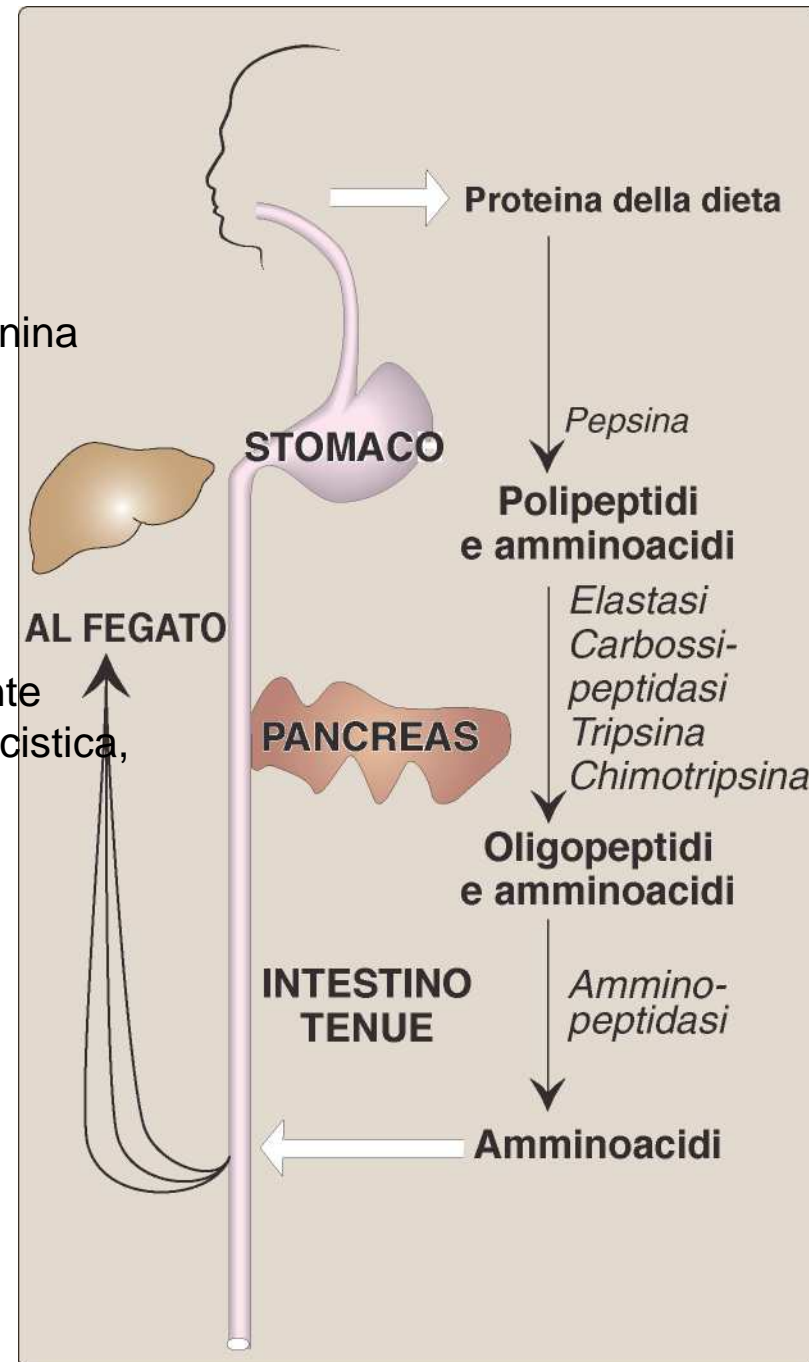
La digestione delle proteine comincia nello stomaco dove HCl e pepsina (dal pepsinogeno) le attaccano, poi nell'intestino subiscono gli enzimi pancreatici e infine le aminopeptidasi sulla faccia luminale delle membrane dell'orletto a spazzola che introducono aa singoli nel sangue portale.

Gli zimogeni pancreatici sono indotti da colecistochinina e secretina.

L'attivazione degli zimogeni è affidata all'enteropeptidasi secreta dalle cellule intestinali (orletto a spazzola).

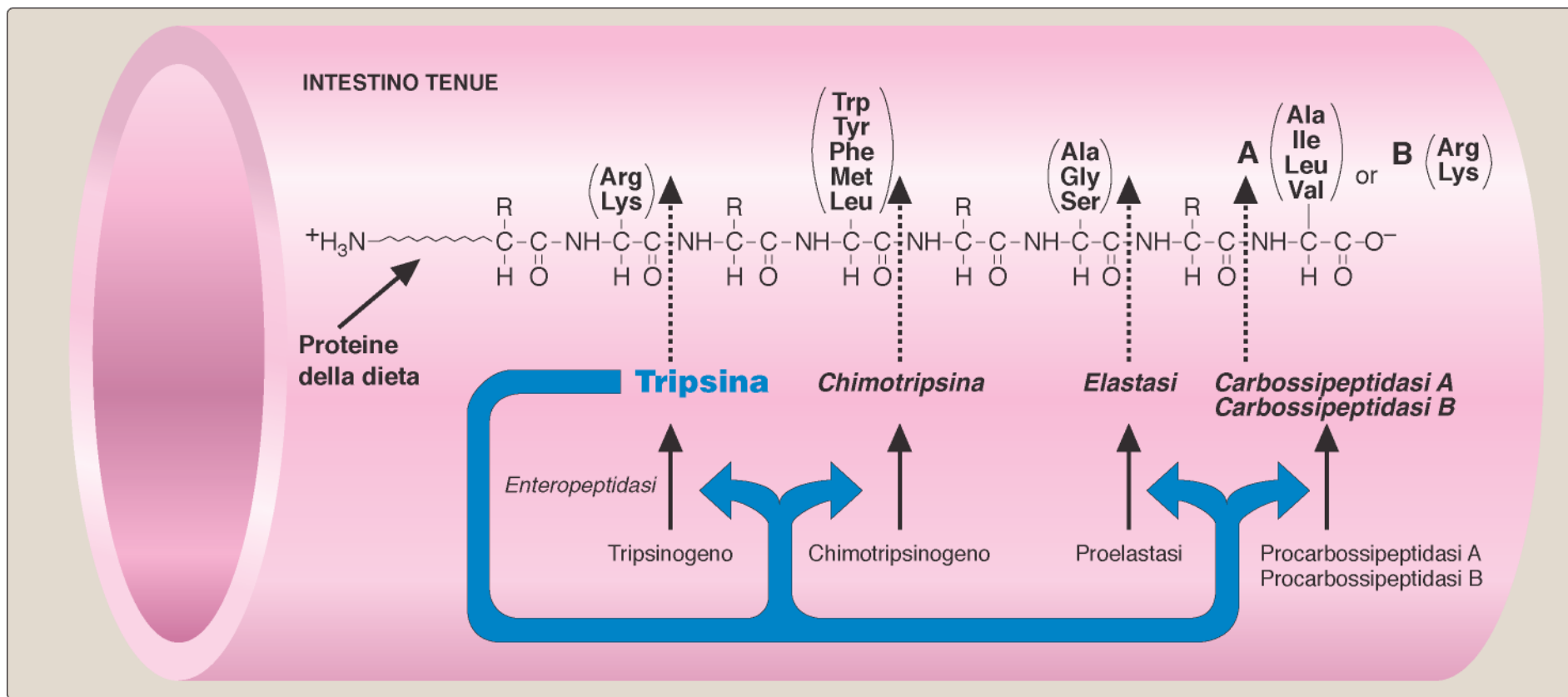
La specificità: Ciascun enzima taglia solo per alcuni gruppi R adiacenti al legame peptidico.

Le anomalie della digestione proteica. Per es. carente secrezione pancreatico (pancreatite cronica, fibrosi cistica, o rimozione chirurgica del pancreas.



Proteasi Pancreatiche

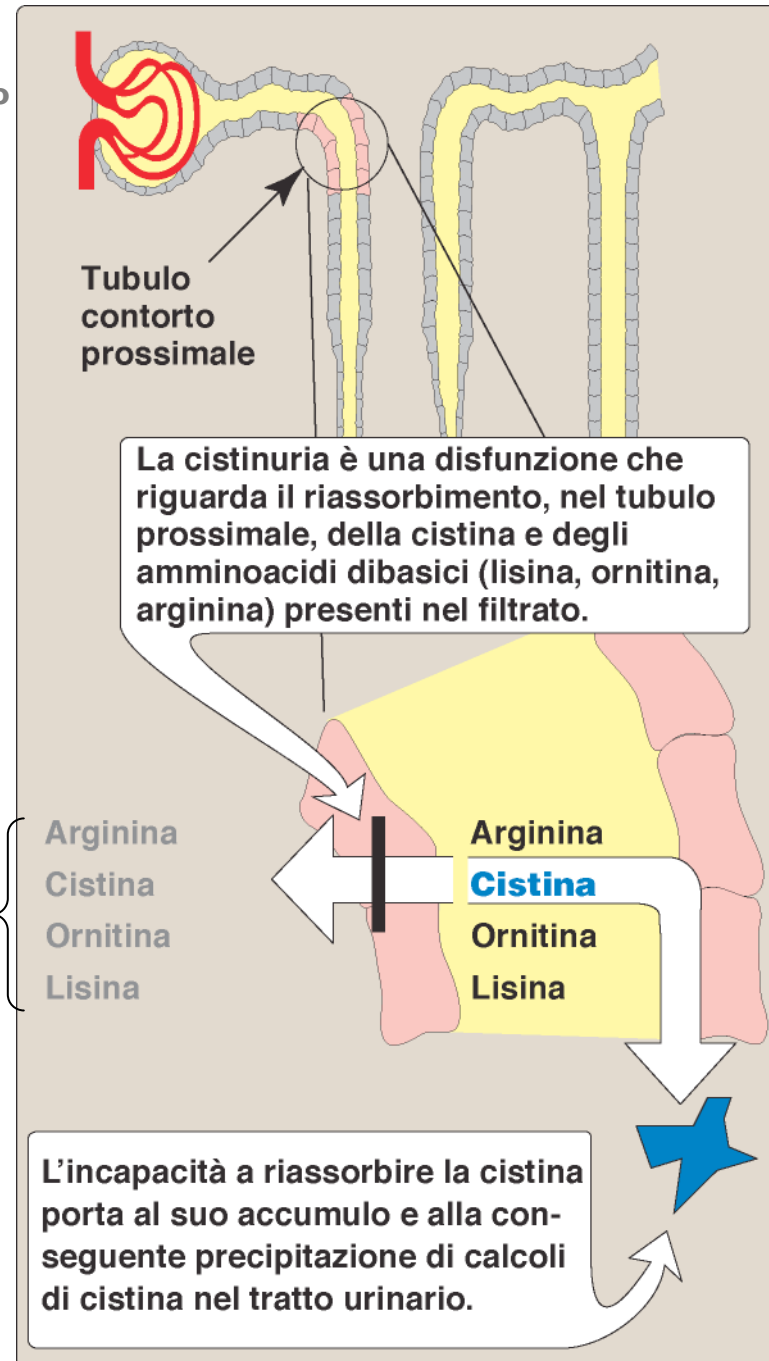
Specificità; Secrezione degli zimogeni, colecistochinina e secretina; anomalie nella digestione delle proteine



Il trasporto degli aa dallo spazio extracellulare è un trasporto Attivo, usa ATP, sono noti almeno 7 sistemi di trasporto con simile specificità per i substrati (aa).

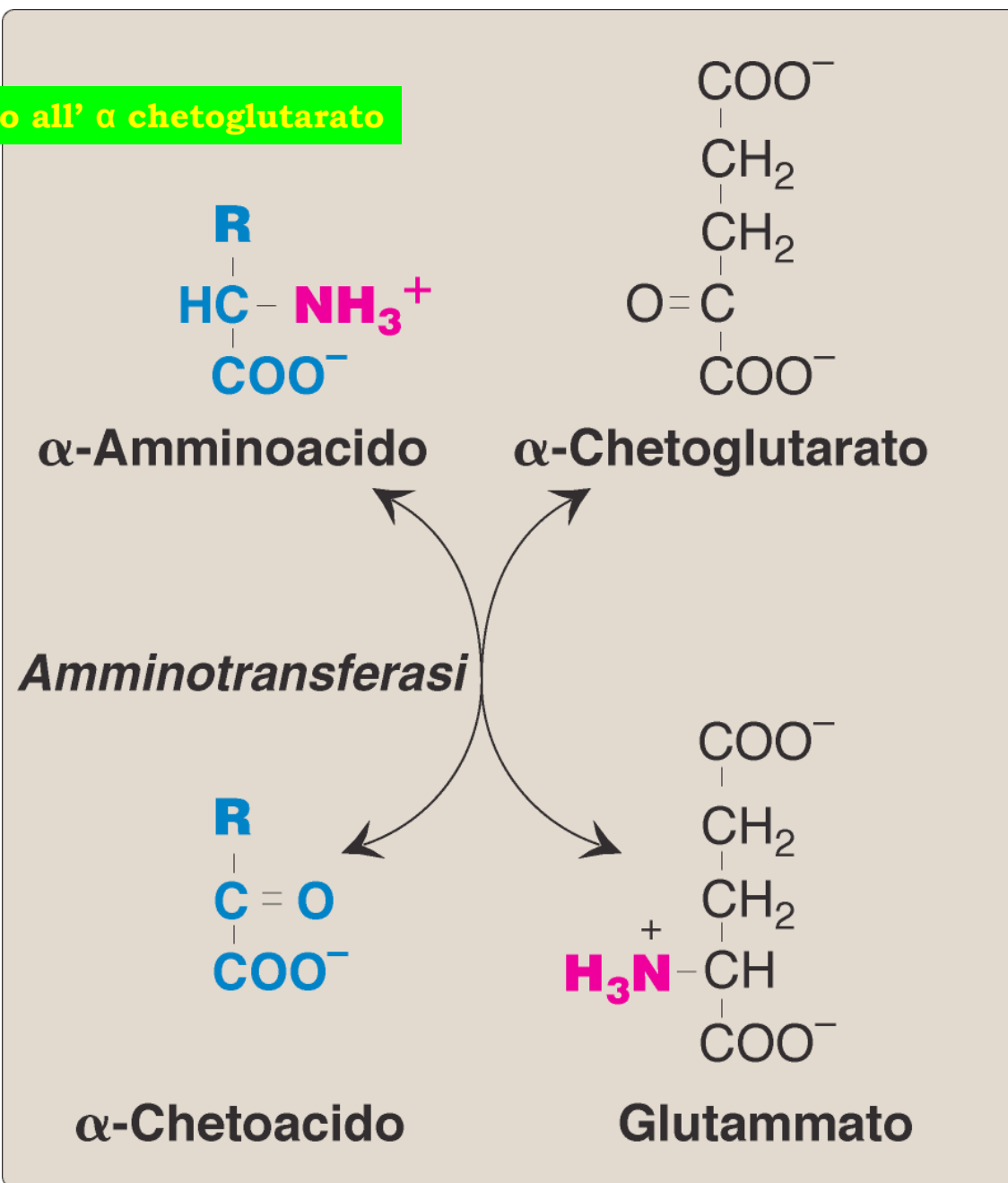
Esistono 7 diversi sistemi di trasporto che trasportano gli aa nelle cellule contro gradiente.

Sistema di trasporto per

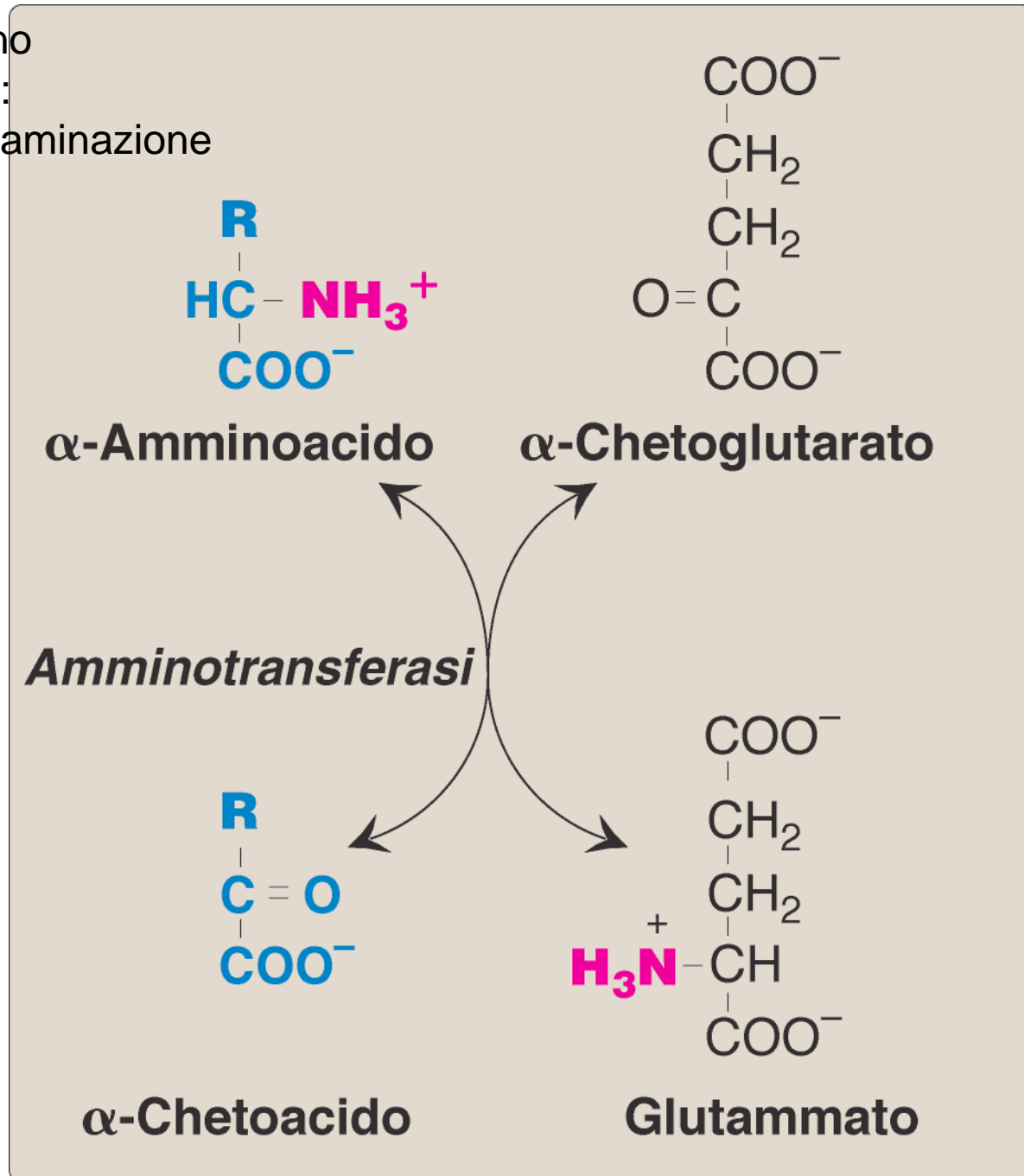


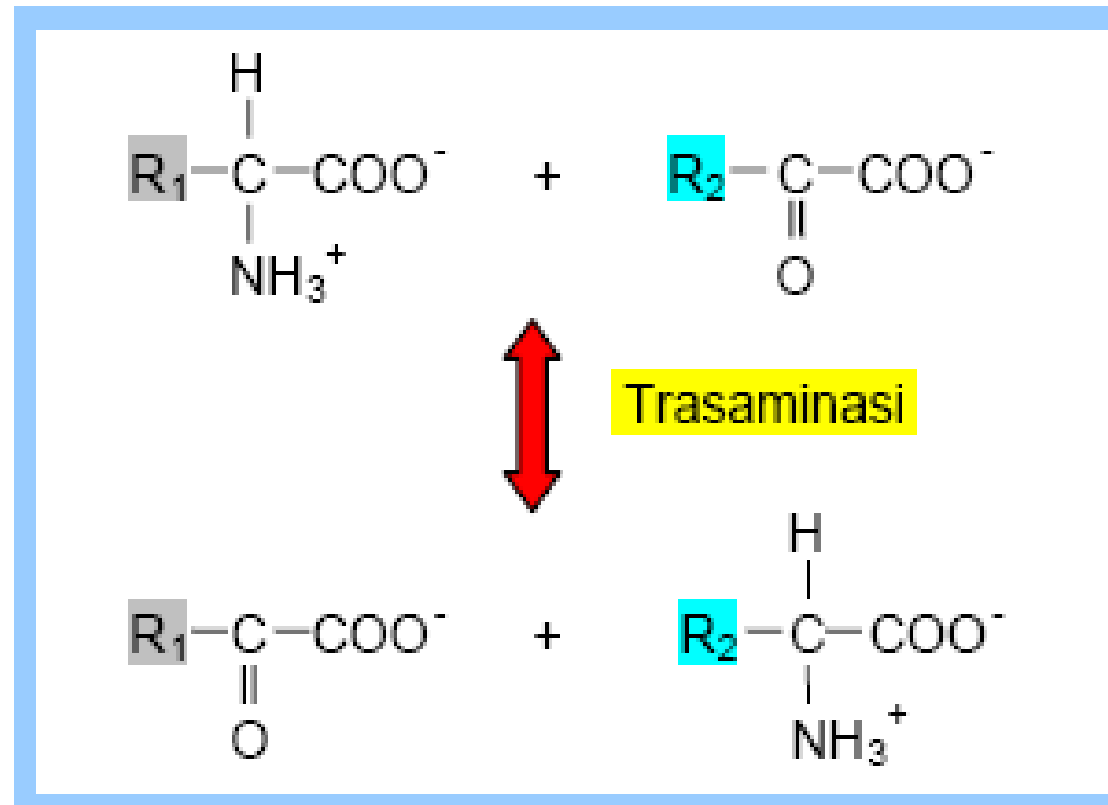
L'ossidazione dello scheletro Carbonioso degli aa. può avvenire solo dopo l'eliminazione del gruppo aminico.

La 1^a tappa è il trasferimento all' α chetoglutarato



Per essere ossidati devono perdere il gruppo aminico: per transaminazione o deaminazione ossidativa.



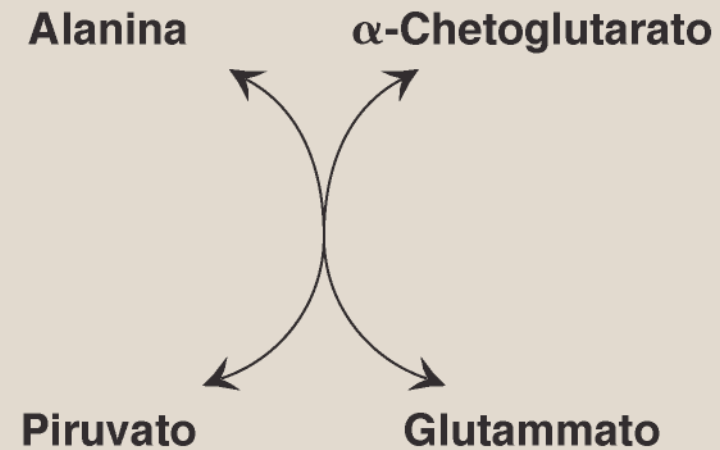


Trasaminasi (amminotransferasi) catalizza il trasferimento reversibile di un ammino gruppo tra due α -cheto acidi.

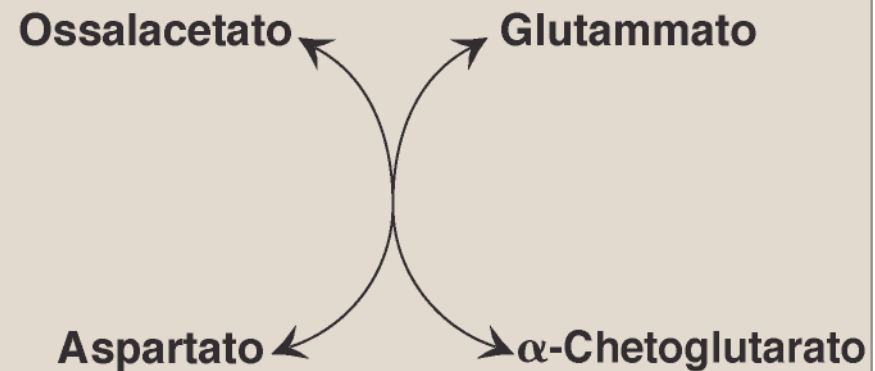
Tutti gli aa con l'eccezione di lisina e treonina vanno incontro a transaminazione. Specificità delle aminotransferasi (transaminasi) per il substrato.

L'alanina aminotransferasi (ALT) ex GPT L'AST, aspartato aminoTasi. è un'eccezione perché l'accettore non è l'alfa-chetoglutarato, ma l'ossalacetato, sarà portatore del gruppo amminico nella sintesi dell'urea.

A *Alanina aminotransferasi*



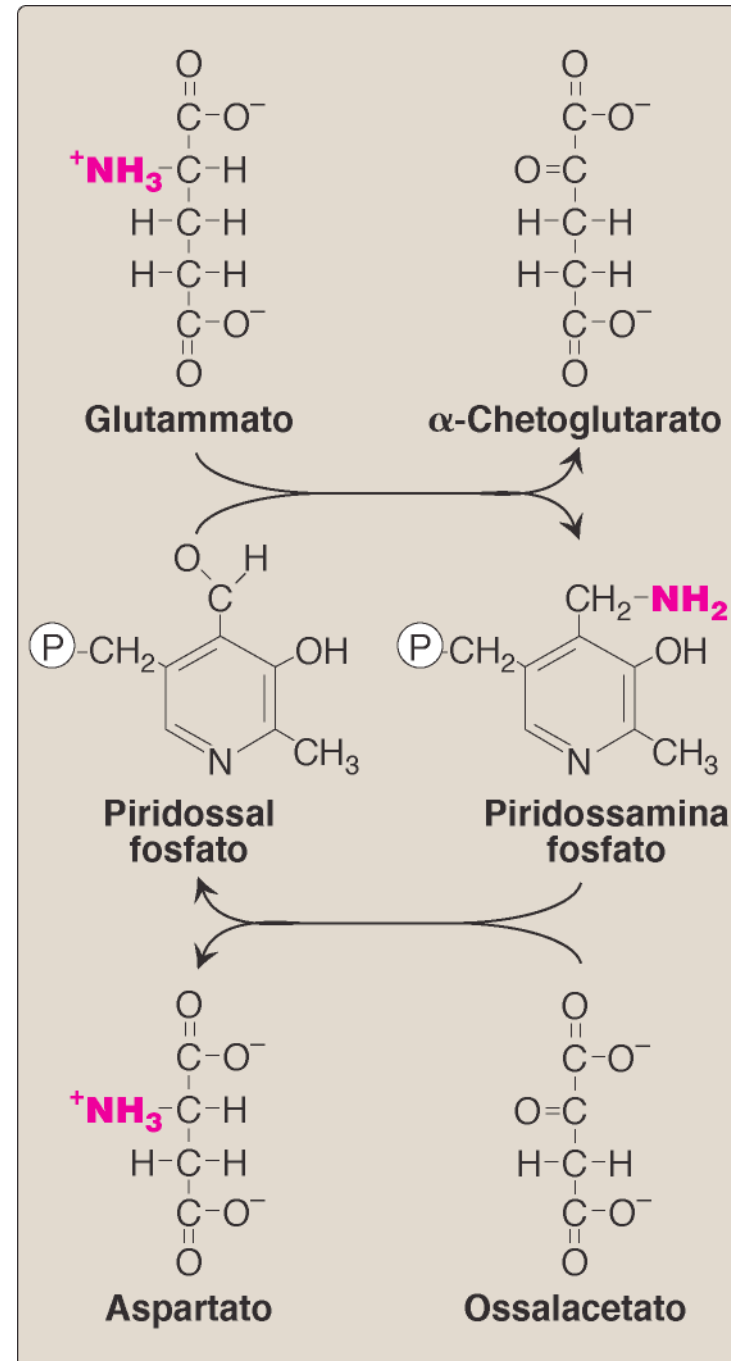
B *Aspartato aminotransferasi*



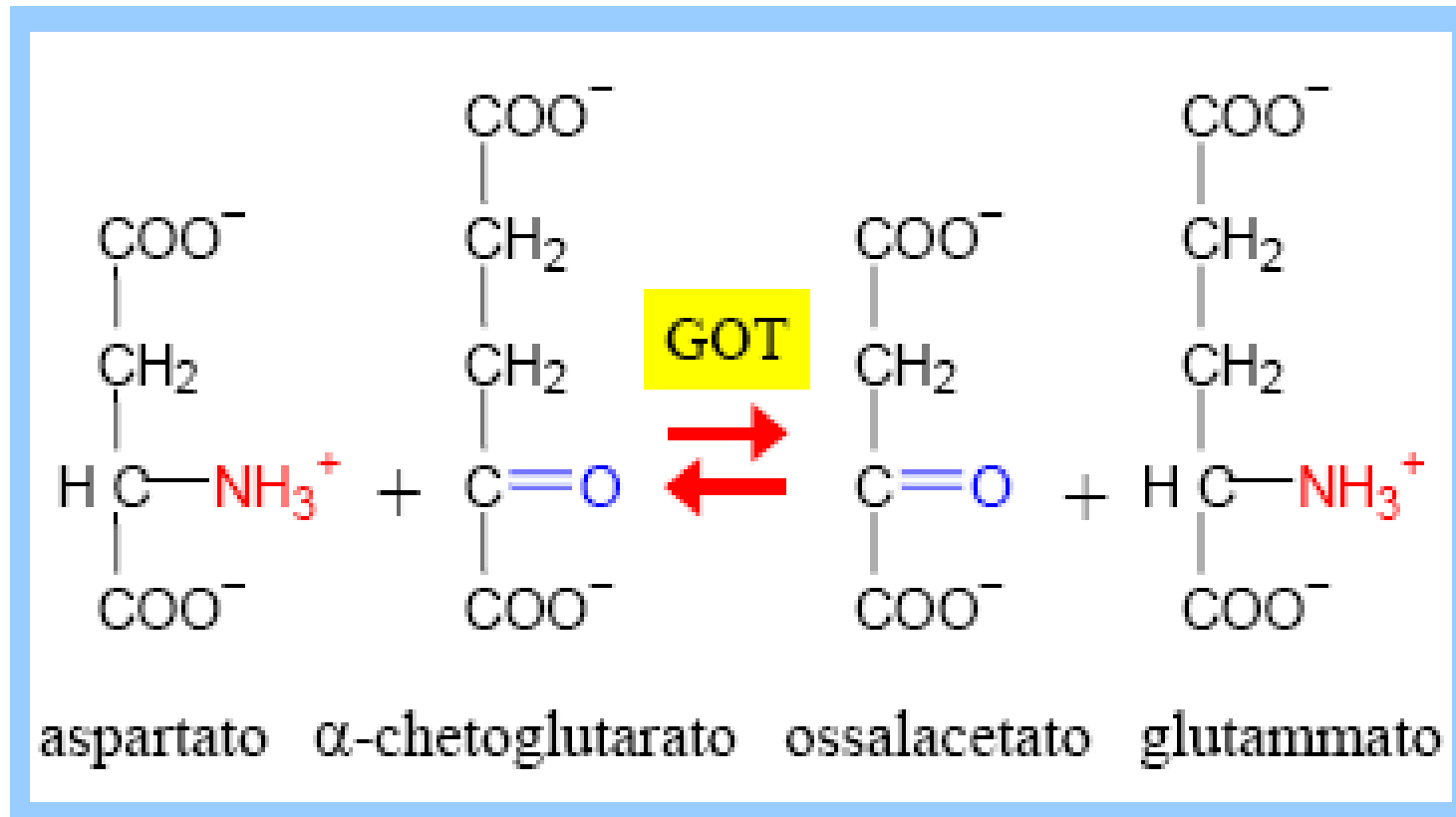
Meccanismo d'azione delle aminotransferasi, tutte richiedono il piridossalfosfato (vit B6) che è legato con legame ϵ -aminico di una lys del sito attivo

La K di equilibrio della reazione è quasi 1, così la reazione può decorrere in tutti e due i sensi.

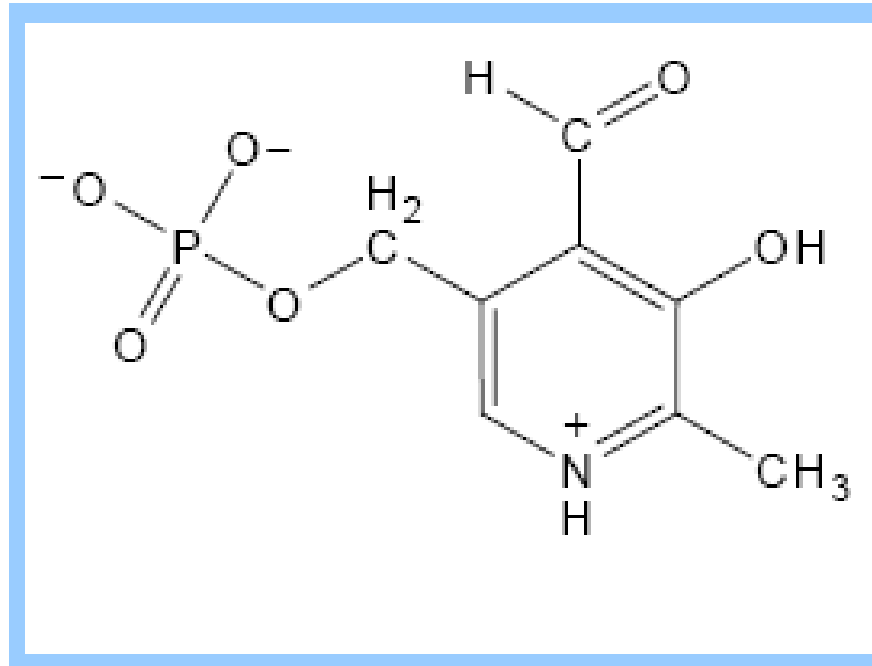
Dipendendo dalle condizioni della cellula.



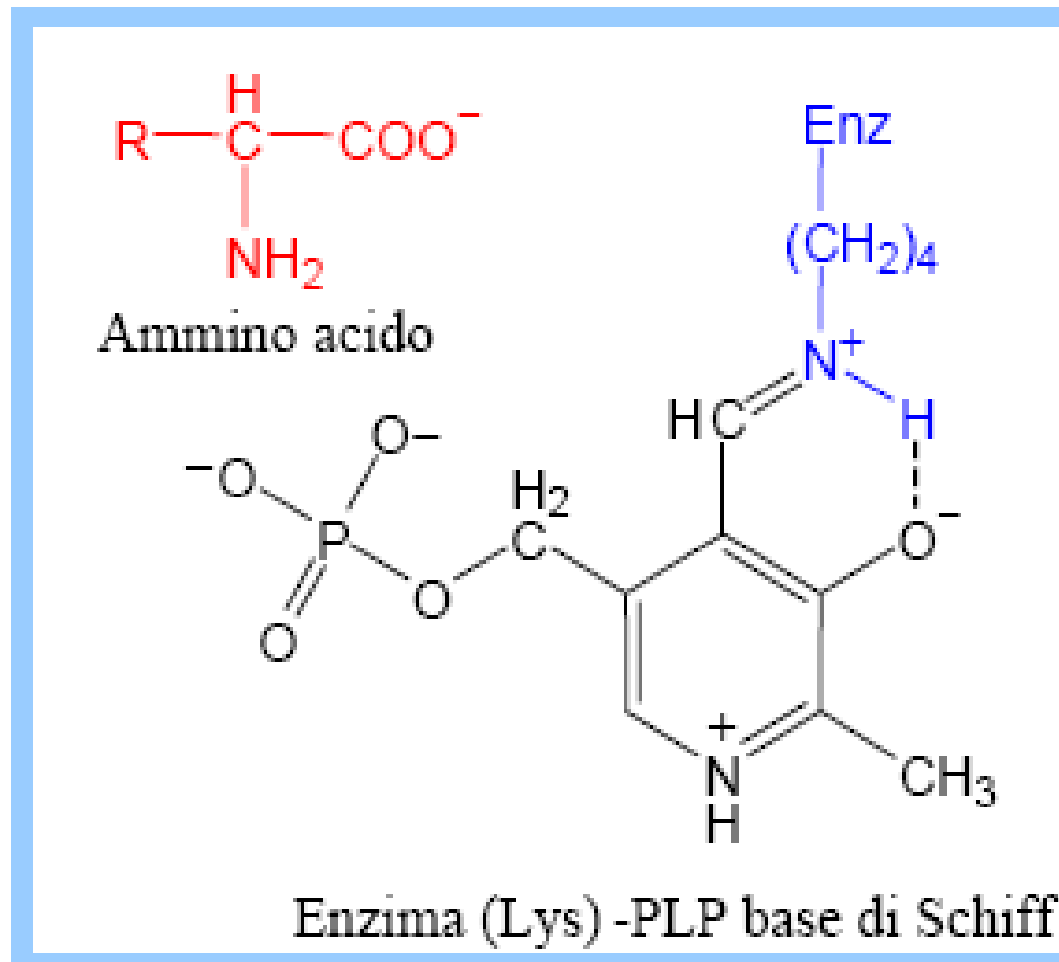
Amminotransferasi (Transaminasi)



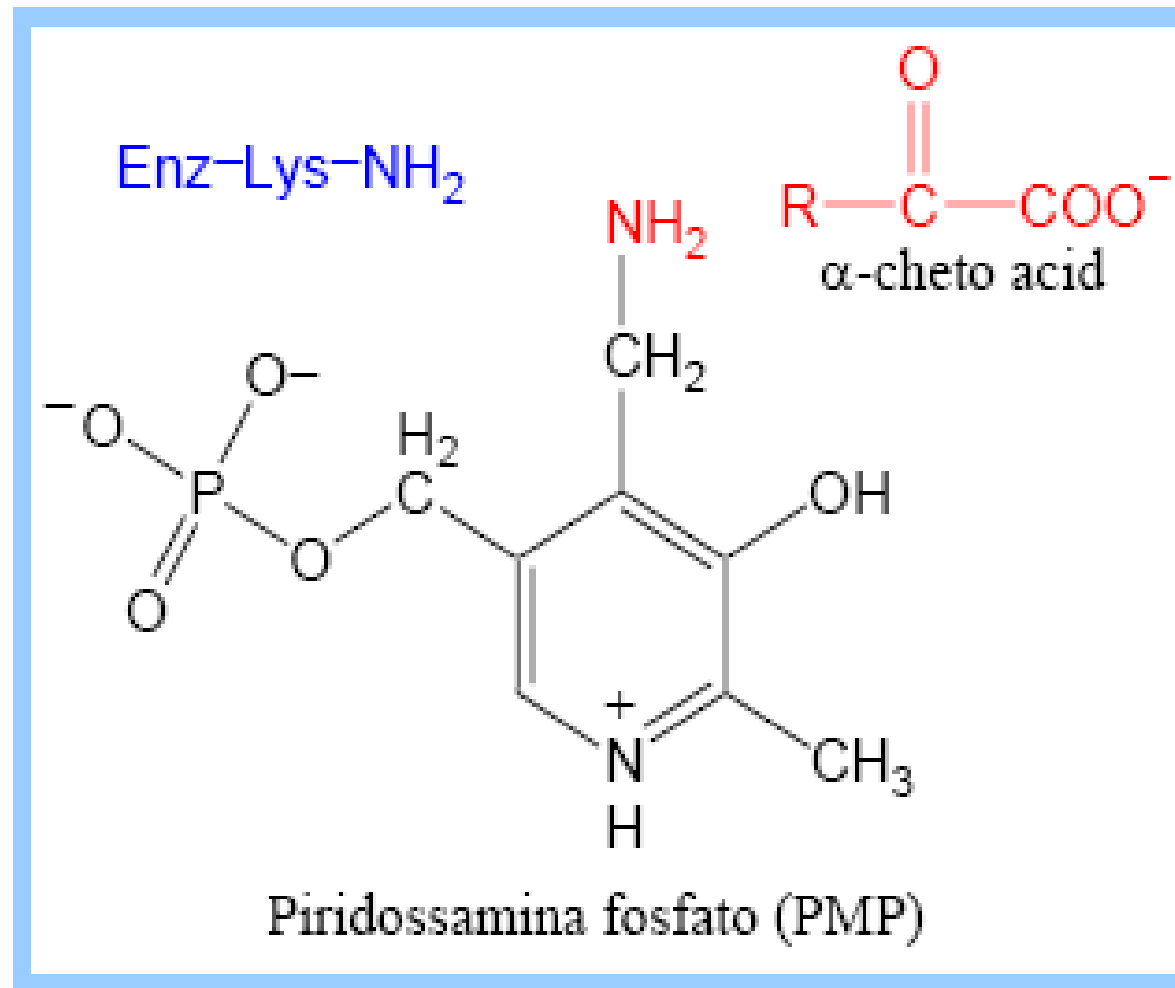
Glutammico **O**ssalacetico **T**ransaminasi



Il gruppo prostetico delle Transaminasi è il **piridossal fosfato (PLP)** che deriva dalla vitamina B₆.

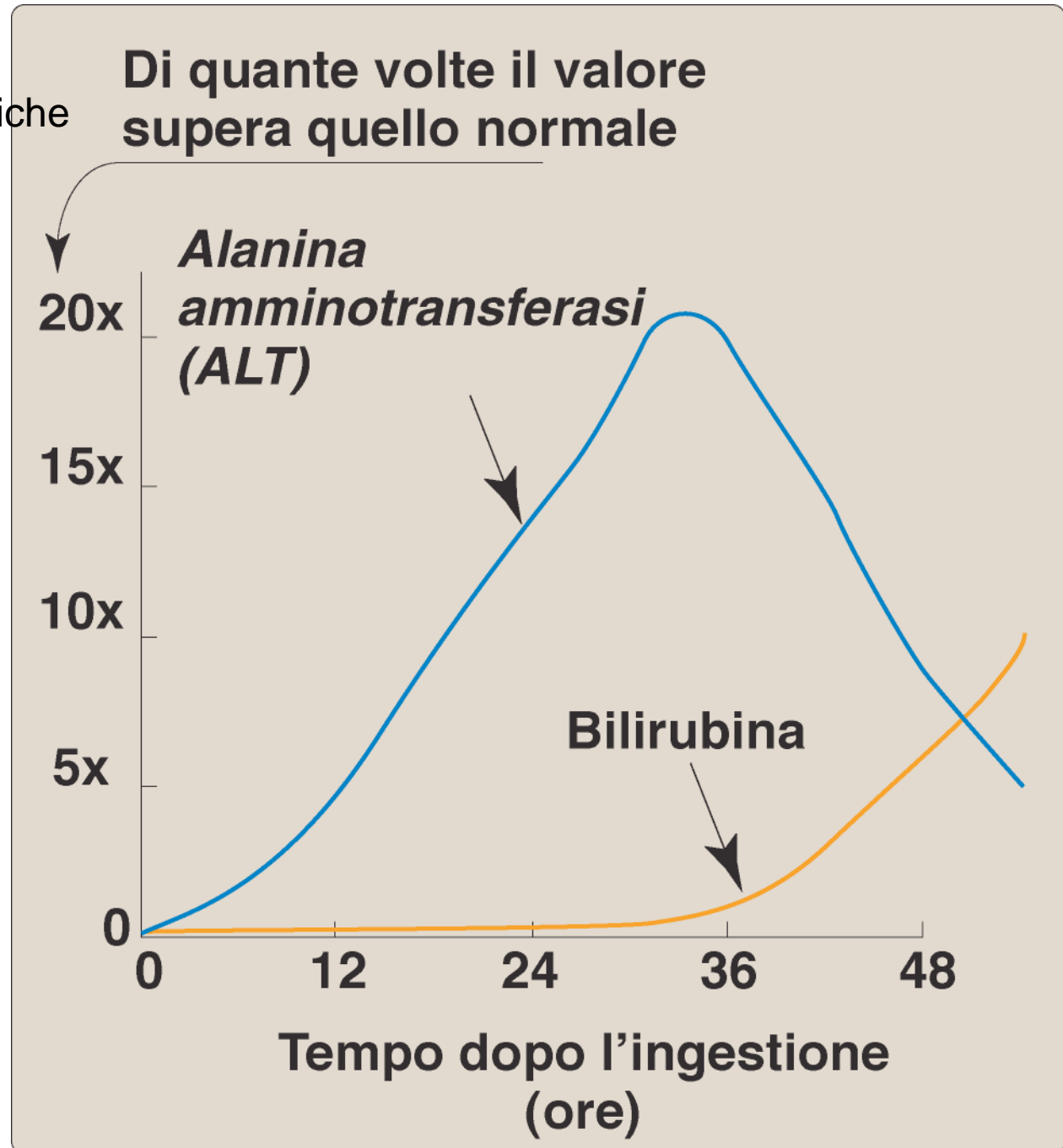


Il gruppo aldeidico del piridossal fosfato è legato all' ϵ -amino gruppo di un residuo di **lisina** dell'enzima come **base di Schiff**.



L'ammino gruppo rimane su quello che ora è **piridossamina fosfato (PMP)**.
 Un nuovo diverso α-cheto acido reagisce con il PMP e nel processo **inverso**,
 completa la reazione.

Valore diagnostico delle
amminotransferasi plasmatiche



Le transaminasi **redistribuiscono gli ammino gruppi** tra i diversi α -cheto acidi.

Questo permette la sintesi di ammino acidi non-essenziali, usando ammino gruppi di altri ammino acidi & scheletro carbonioso sintetizzato nella cellula.

Ammino acidi essenziali devono essere presenti nella dieta.

Le cellule dei mammiferi mancano degli enzimi essenziali per la sintesi dei corrispondenti scheletri di carbonio (α -cheto acidi):

Isoleucina, leucina, & valina

Lisina

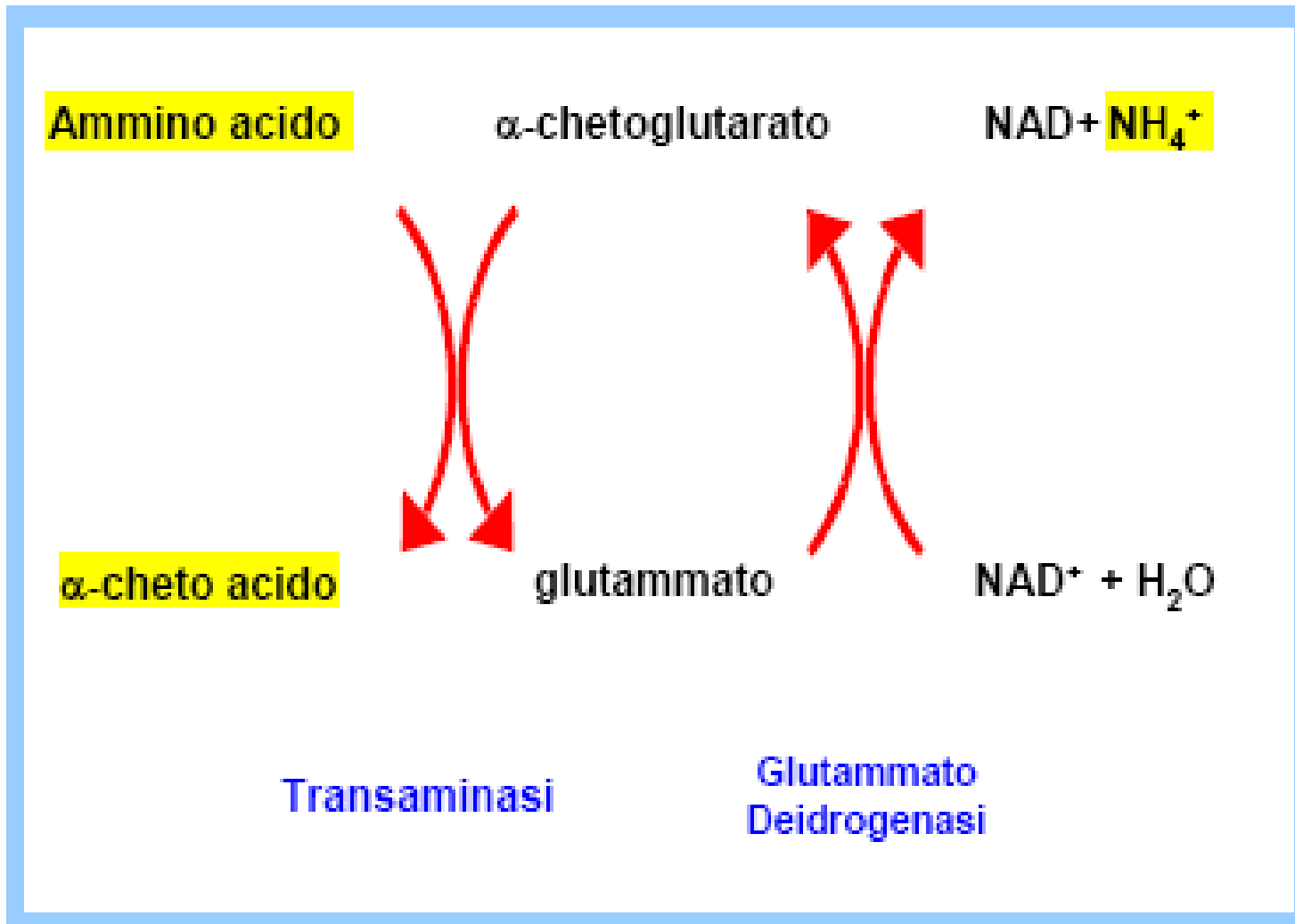
Treonina

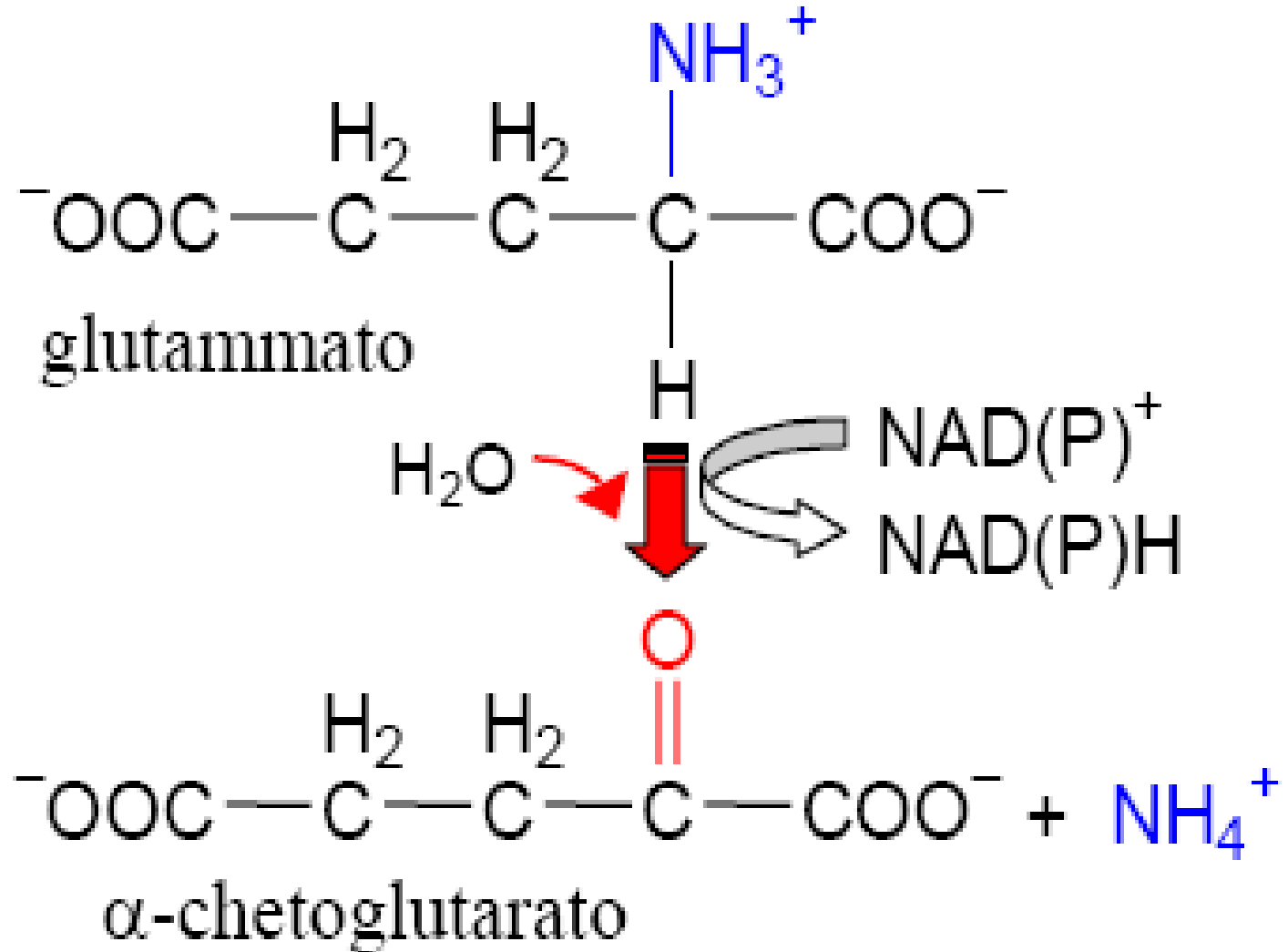
Triptofano

Fenilalanina (La Tirosina può derivare dalla Fenilalanina)

Metionina (La Cisteina può derivare dalla Metionina)

Istidina

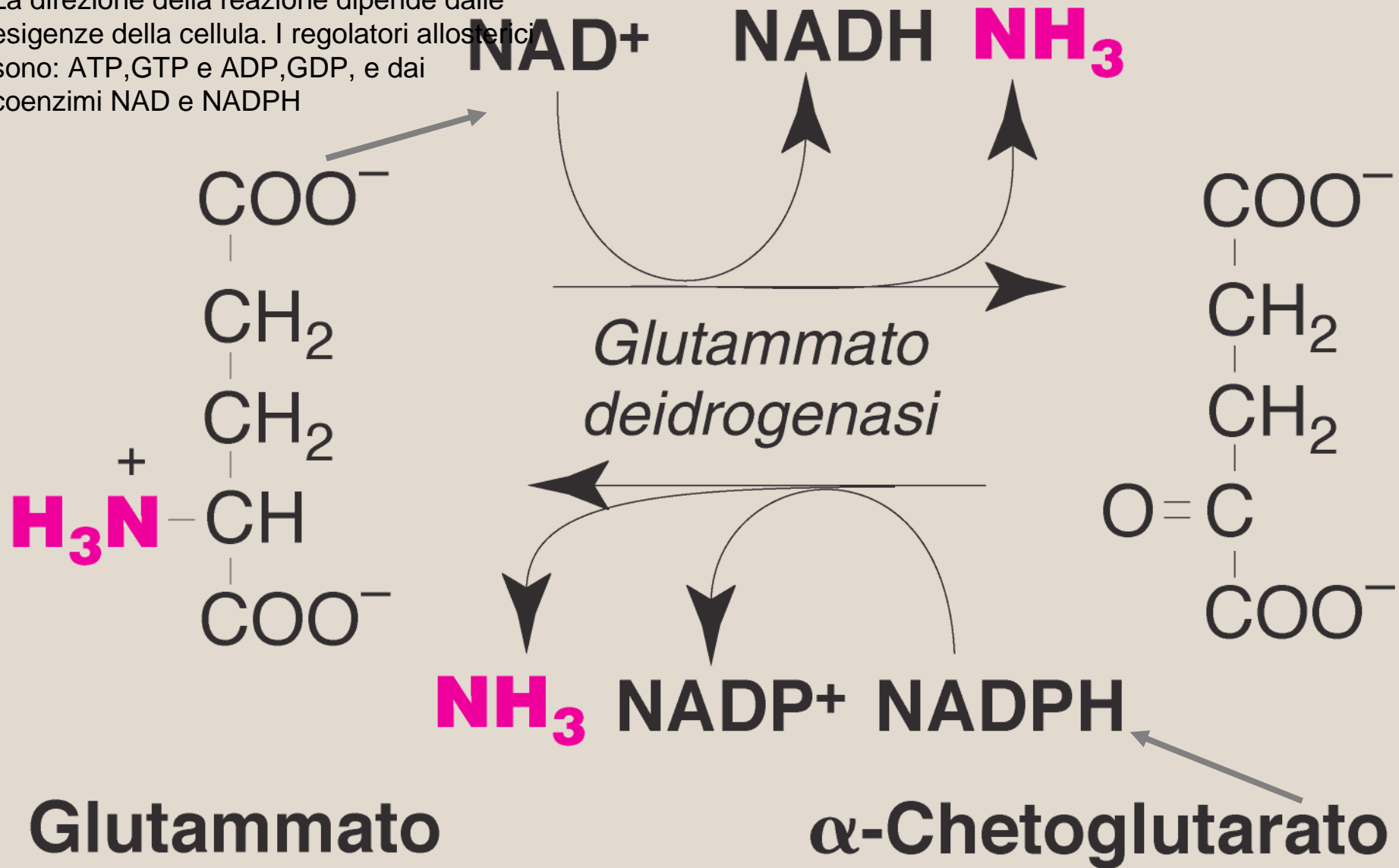




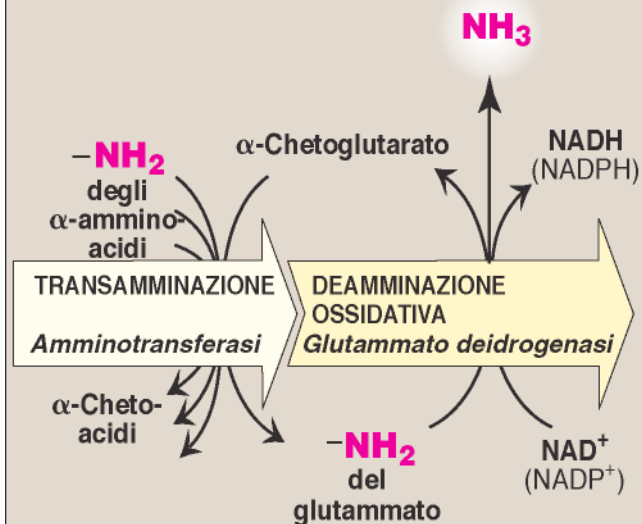
Glutammato Deidrogenasi

la GDeidrogenasi: il gruppo amminico della maggior parte degli aa è indirizzato al glutammato per mezzo della transaminazione dell' α -chetoglutarato

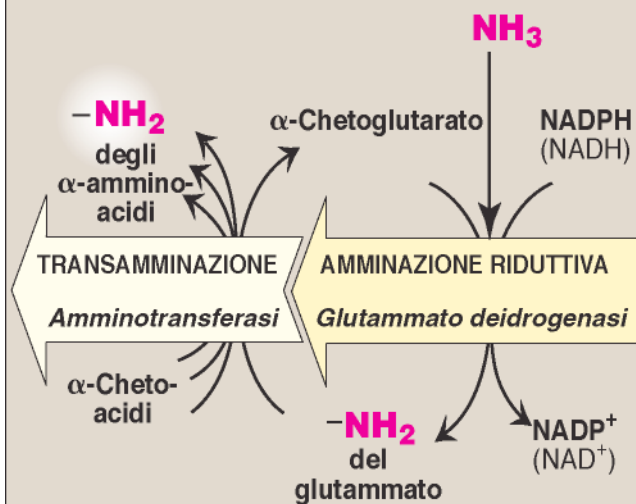
La direzione della reazione dipende dalle esigenze della cellula. I regolatori allosterici sono: ATP, GTP e ADP, GDP, e dai coenzimi NAD e NADPH



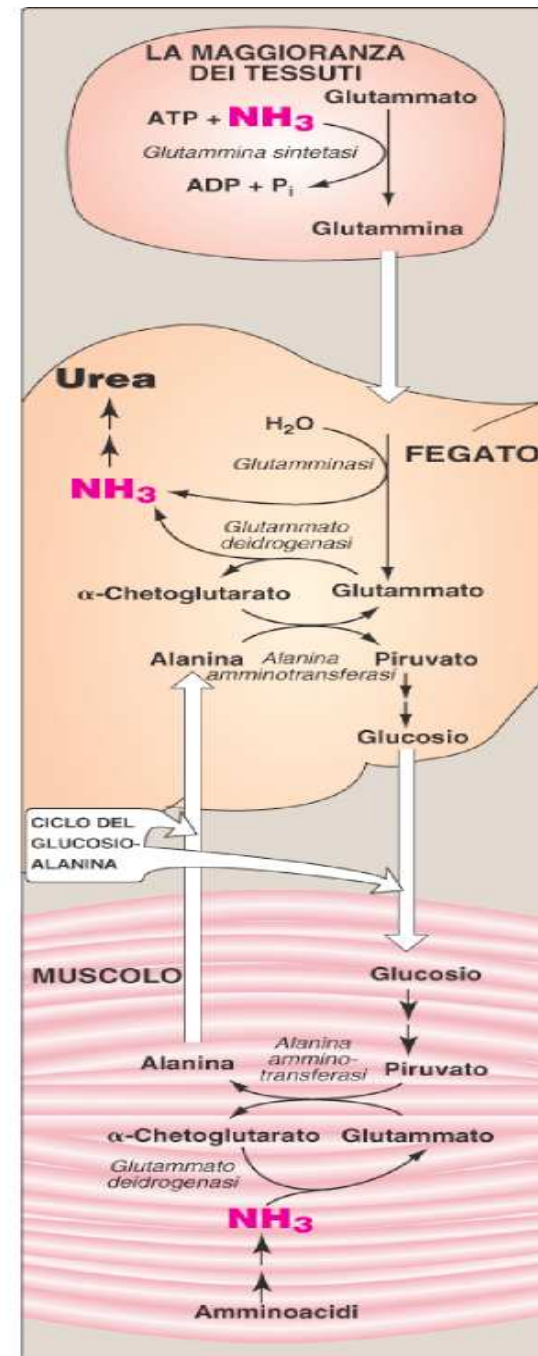
A Smaltimento degli aminoacidi

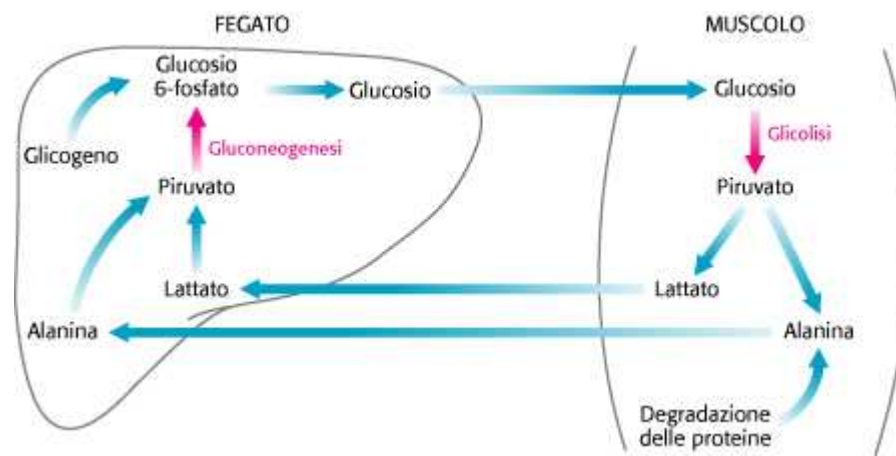


B Sintesi degli aminoacidi

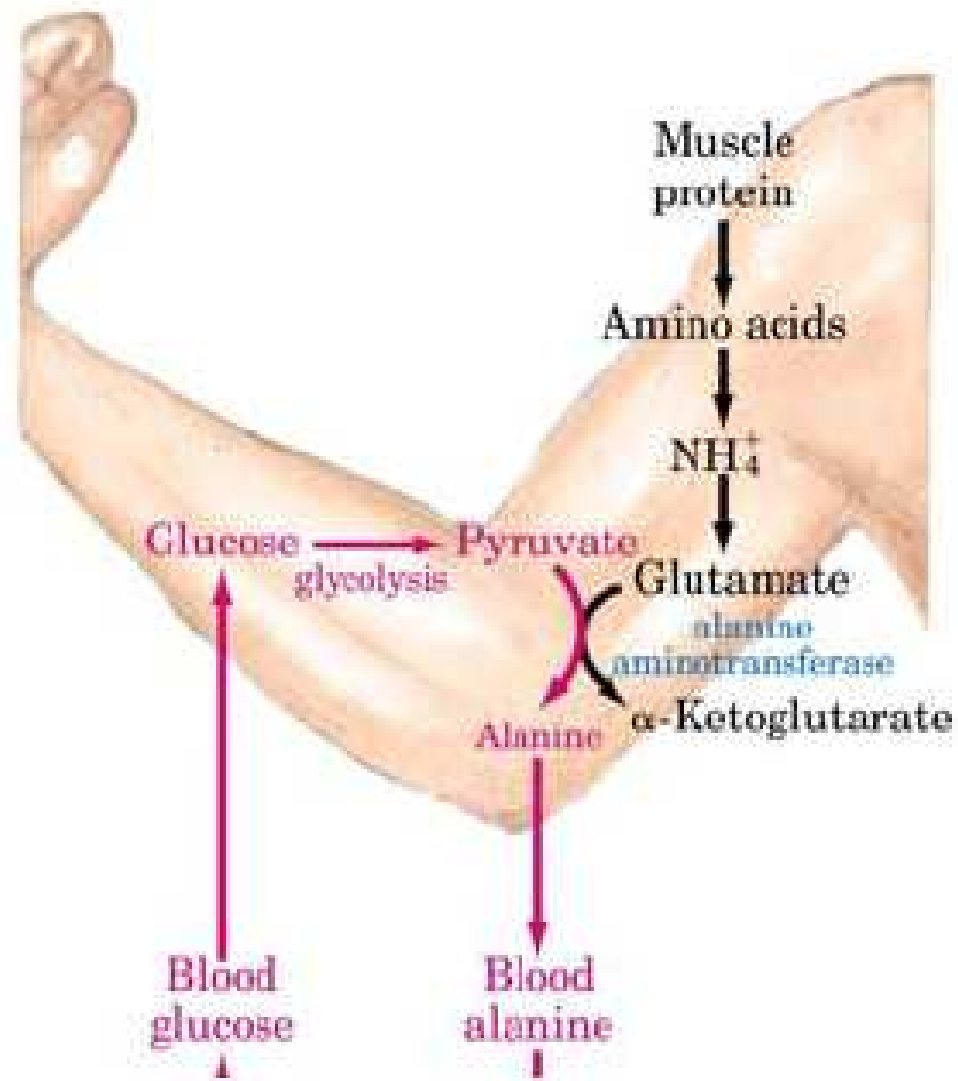


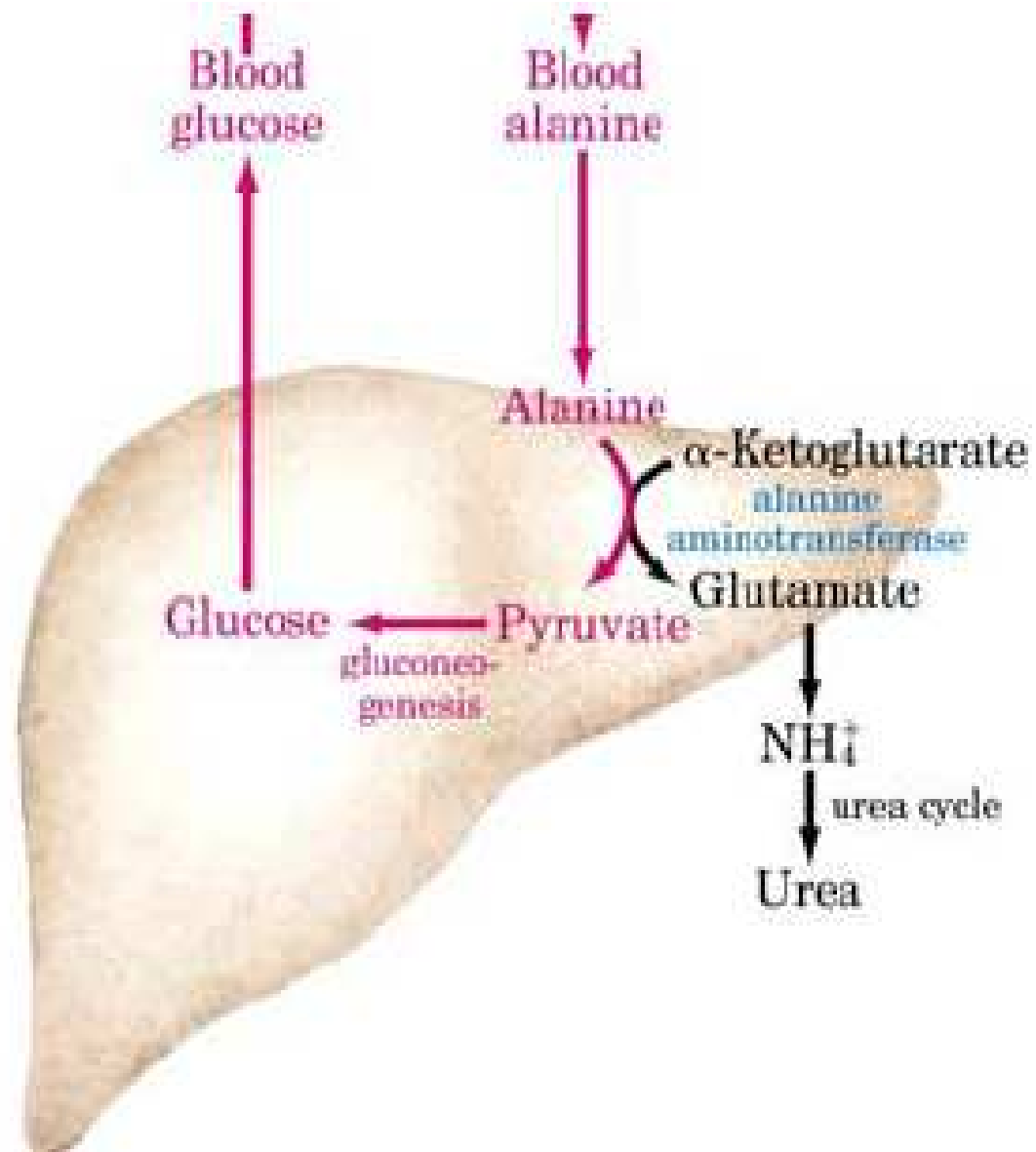
Gli esseri umani usano due meccanismi per trasportare l' NH_3 dai tessuti periferici al fegato dove si produce l'urea: molti tessuti attraverso la glutammina (glutammina sintetasi) che funge da tampone per l' NH_3 , una forma atossica per l' NH_3 . Il secondo meccanismo lo utilizza essenzialmente il t. muscolare che transamina il piruvato (dal glucosio) ad alanina. l'ala raggiunge il fegato viene transaminata, si forma piruvato e glutammato. (ciclo glucosio alanina)





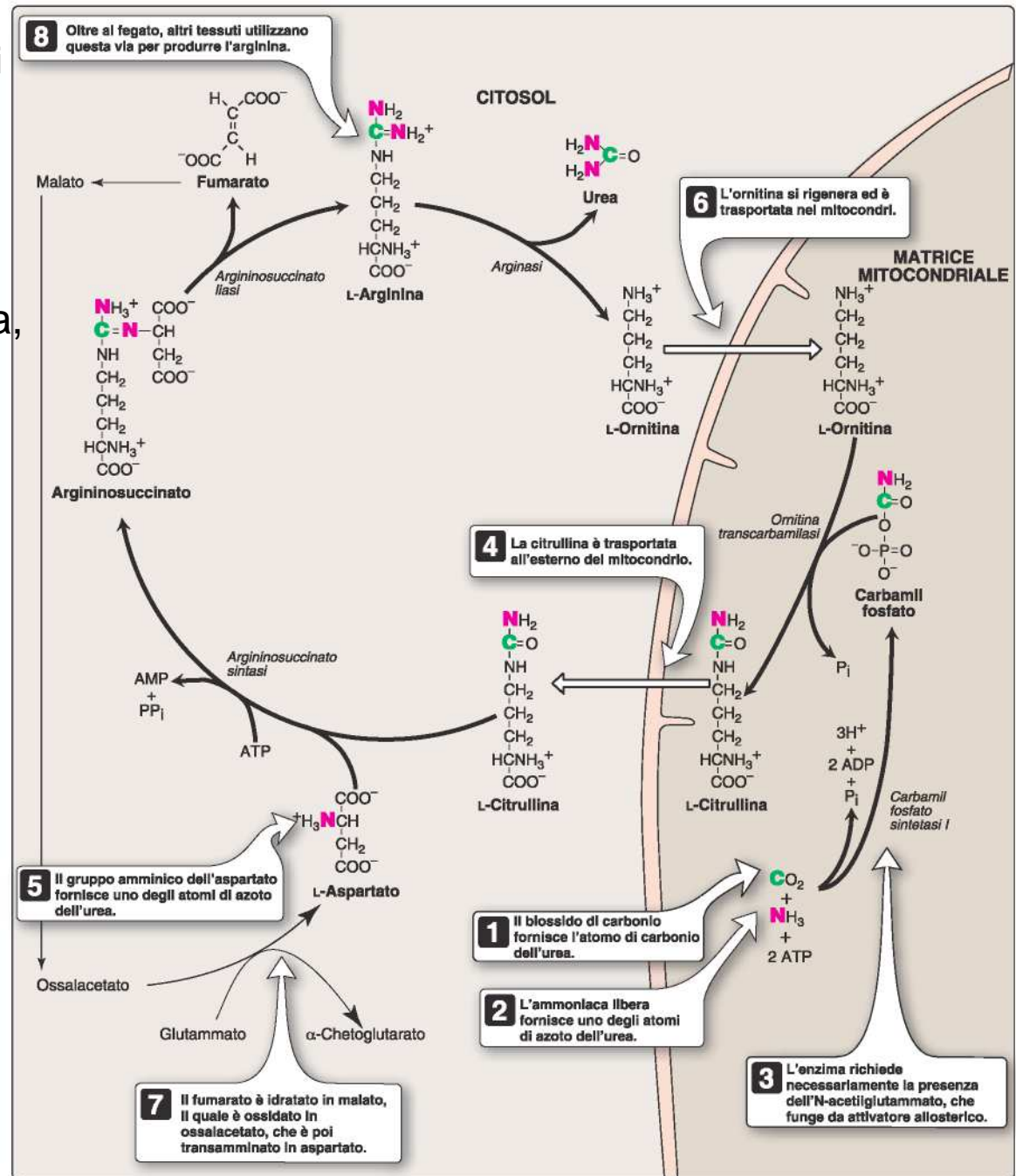






L'urea rappresenta il 90% dei composti urinari contenenti azoto

l'urea migra ai reni per via ematica, dove viene filtrata e escretata, ma una parte diffonde all'intestino



Possibili meccanismi per la tossicità di alti livelli di ammoniaca:

1. Alta $[\text{NH}_3]$ potrebbe indirizzare la **Glutamina Sintetasi**:

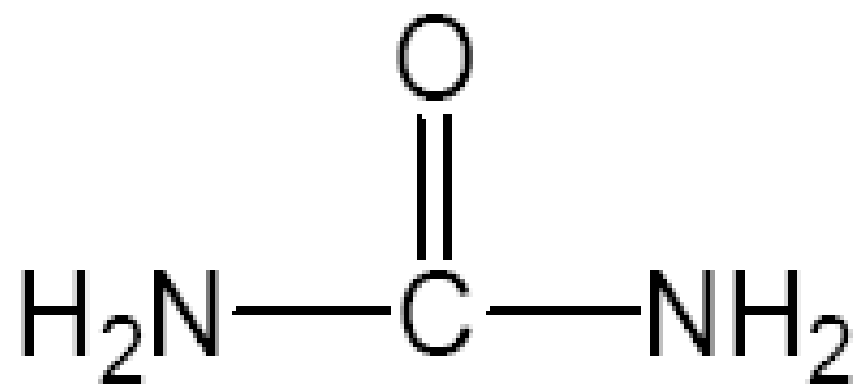


Questo potrebbe sottrarre glutammato, precursore per la sintesi del neurotrasmittitore GABA.

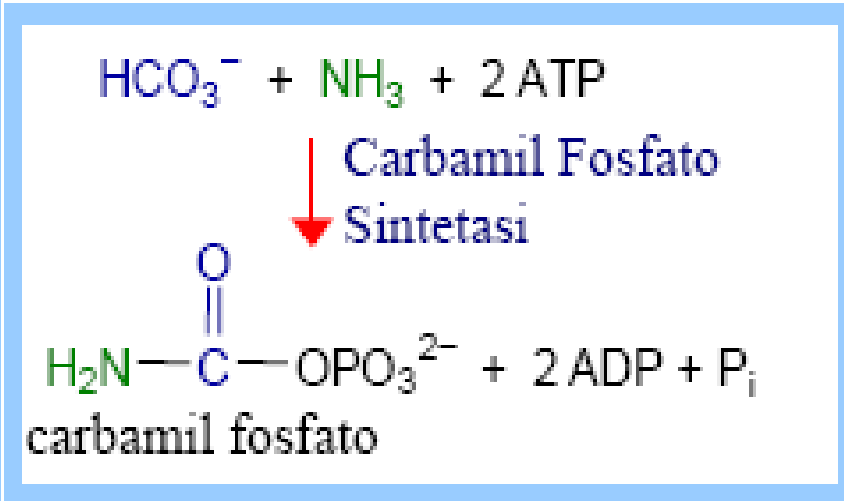
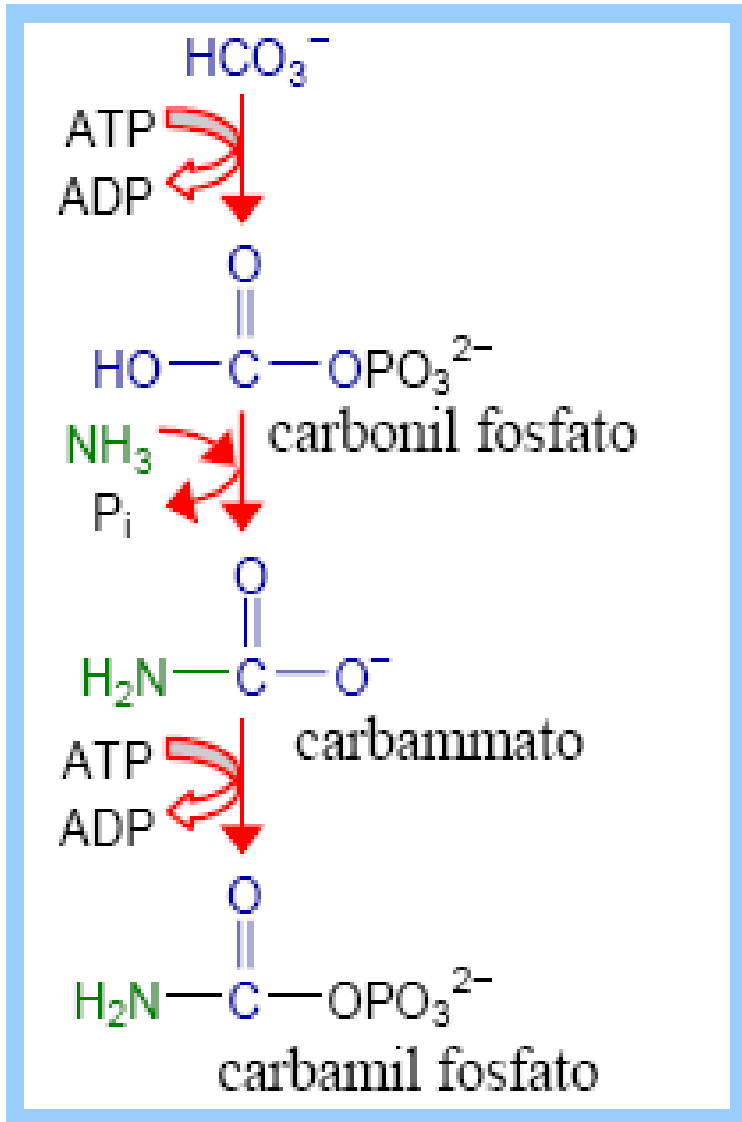
2. Diminuzione di glutammato & alte concentrazioni di ammoniaca potrebbero spingere la reazione **inversa** della **Glutammato Deidrogenasi**:



Questo comporta la perdita di α -chetoglutarato, un intermedio essenziale del Ciclo di Krebs, condizionando il metabolismo energetico nel cervello.



urea



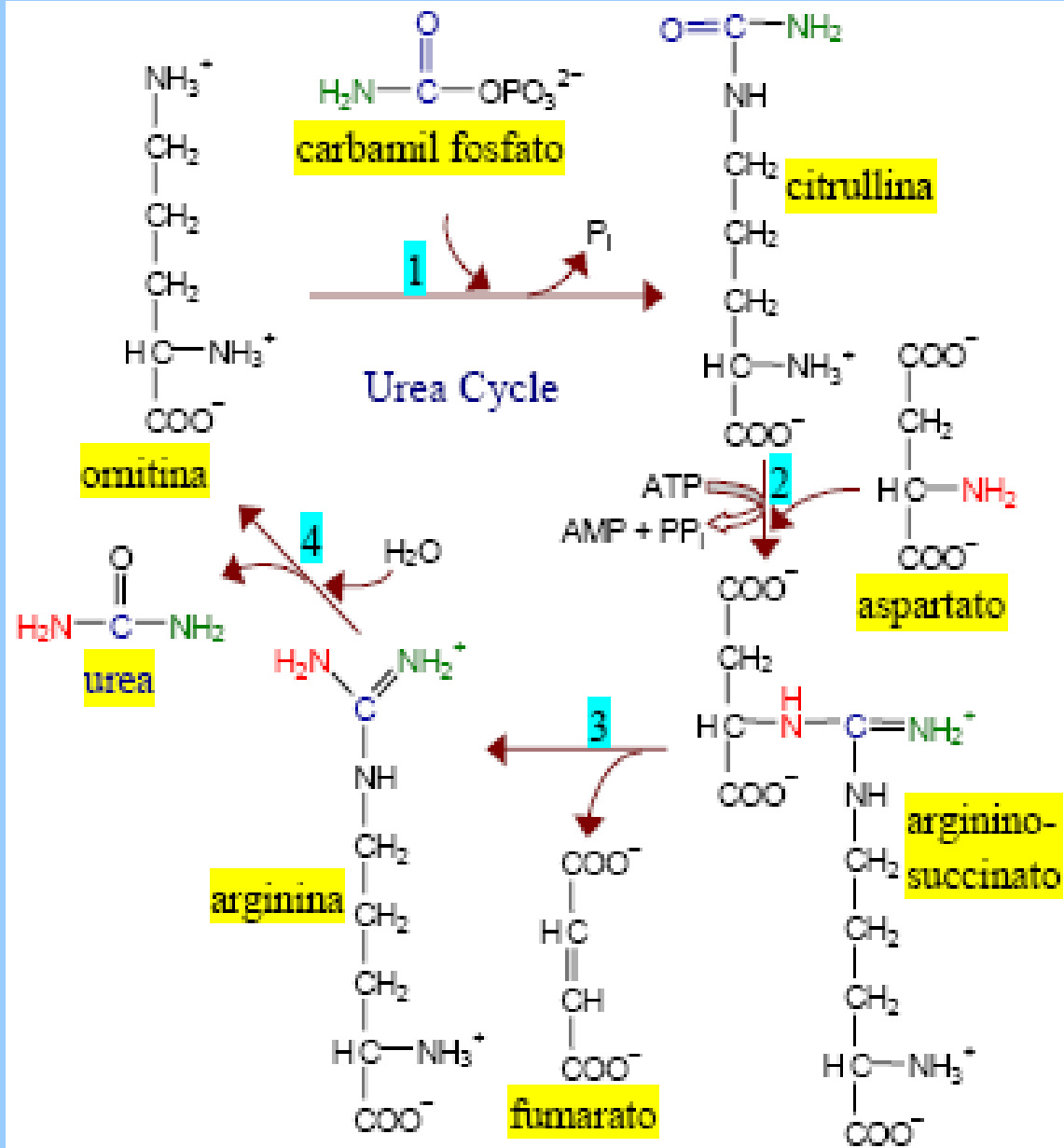
Ciclo Urea

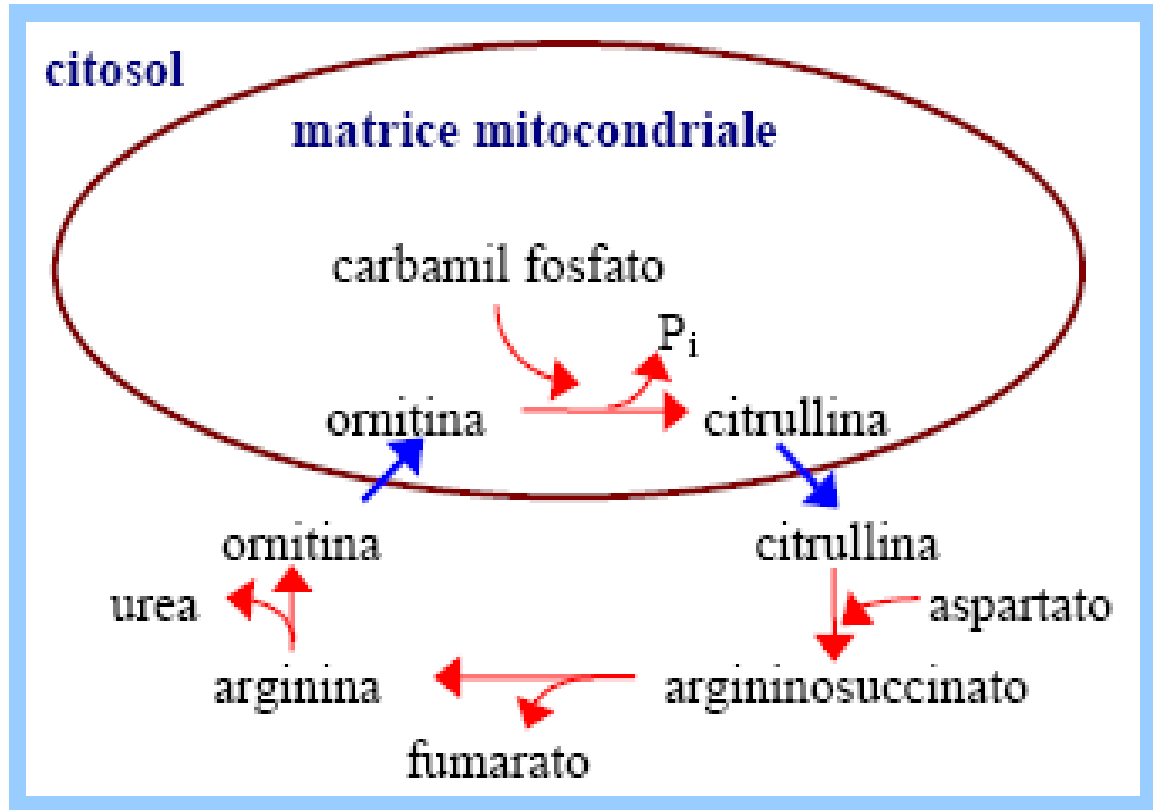
Nel mitocondrio:

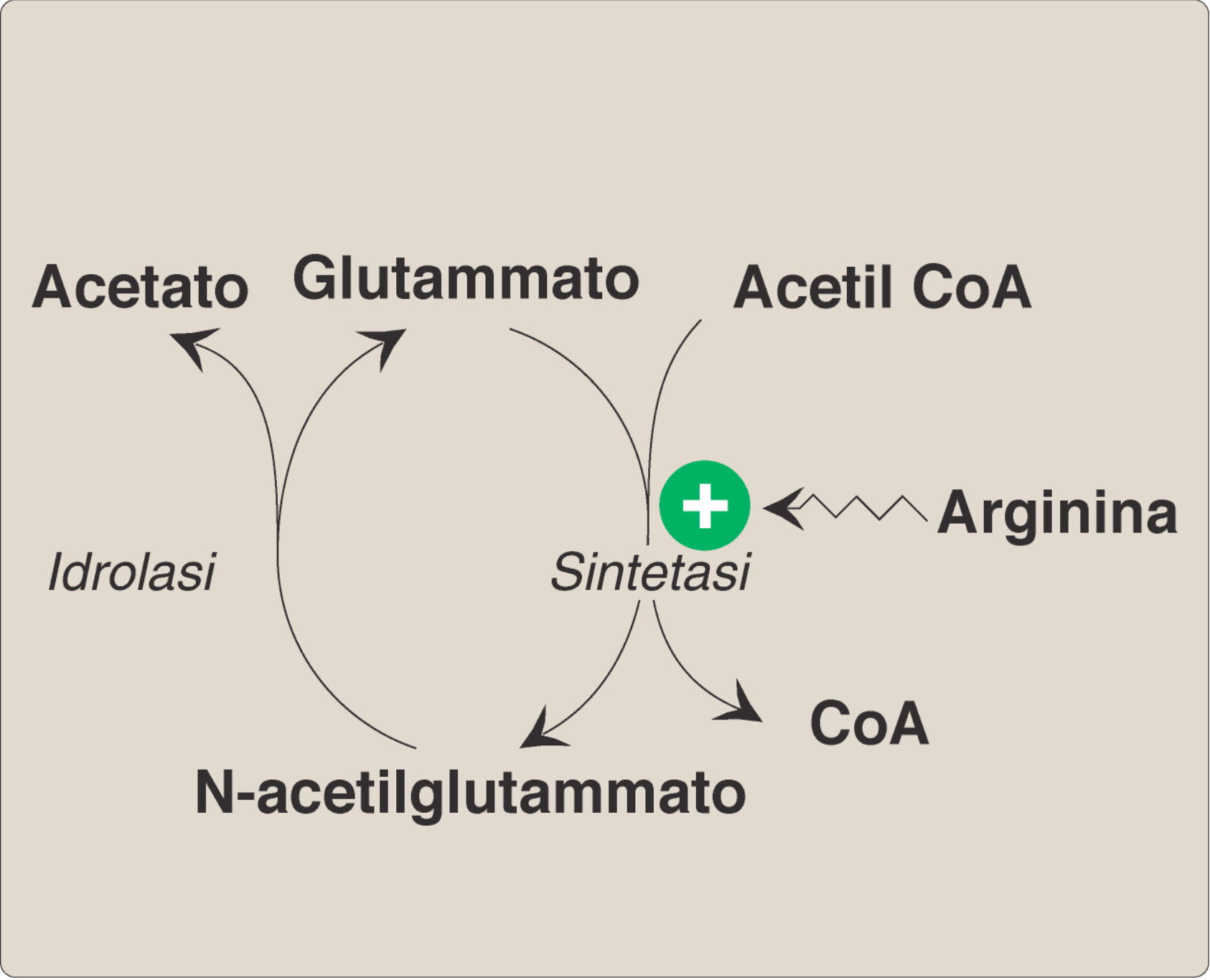
1. Ornitina Trans-carbamilasi

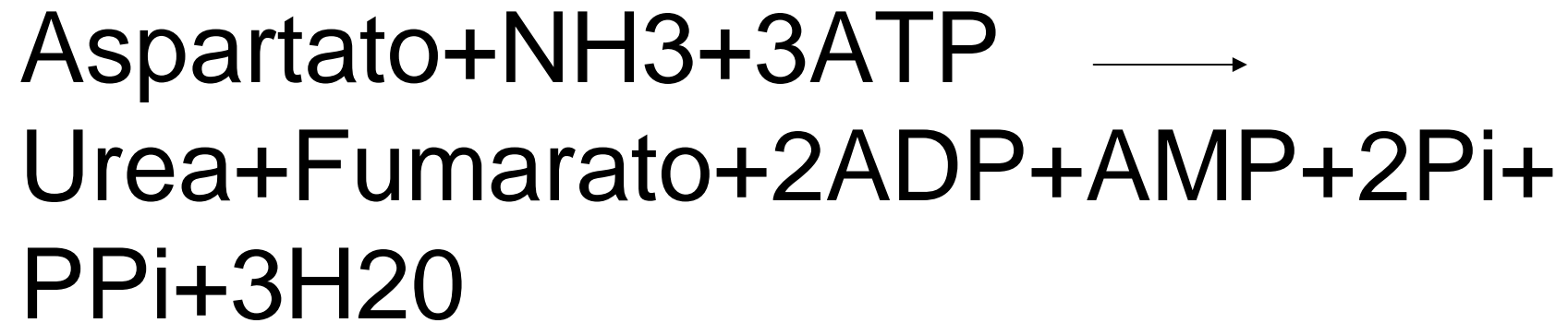
Nel citosol:

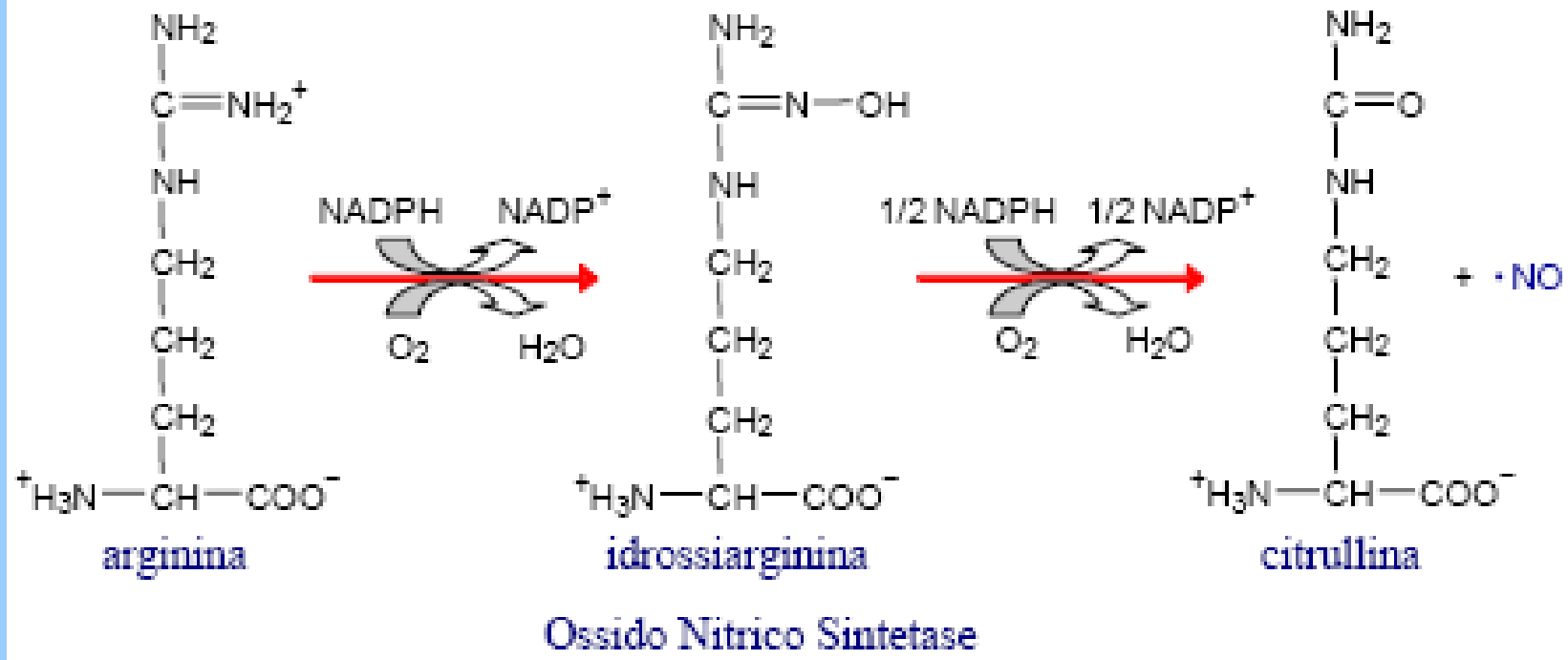
2. Arginino-Succinate Sintetasi
3. Arginino-succinasi
4. Arginasi.



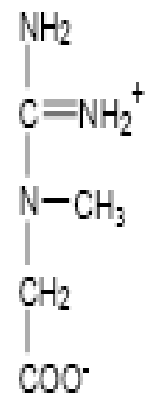




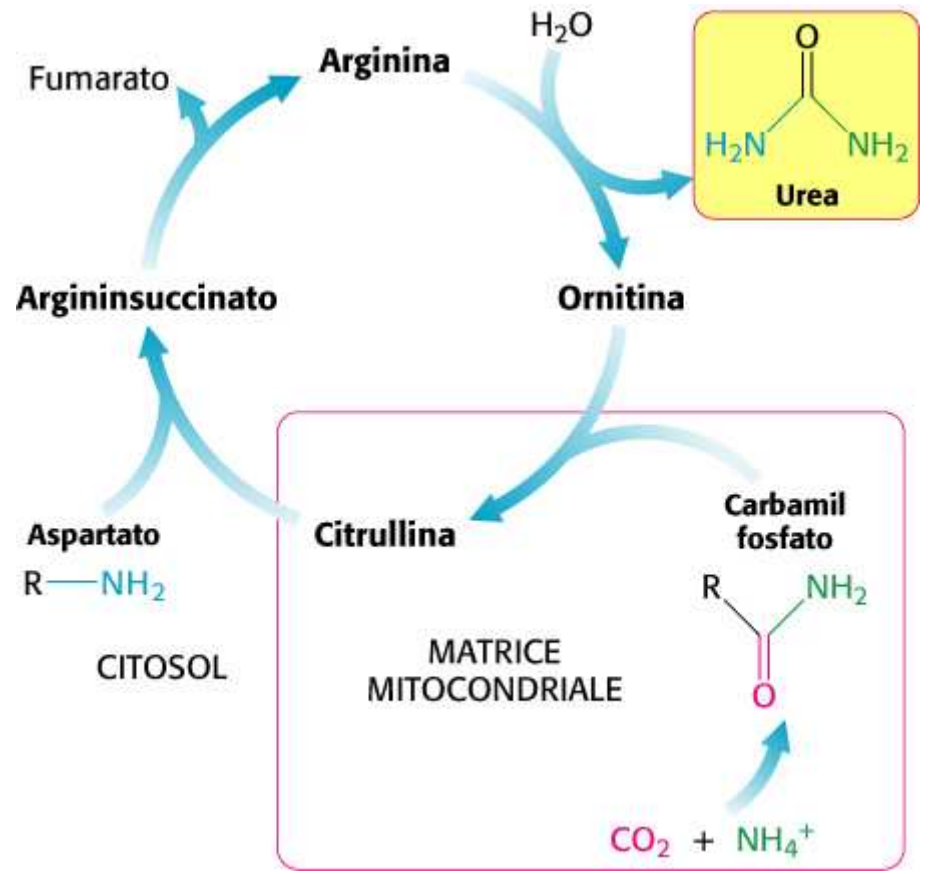


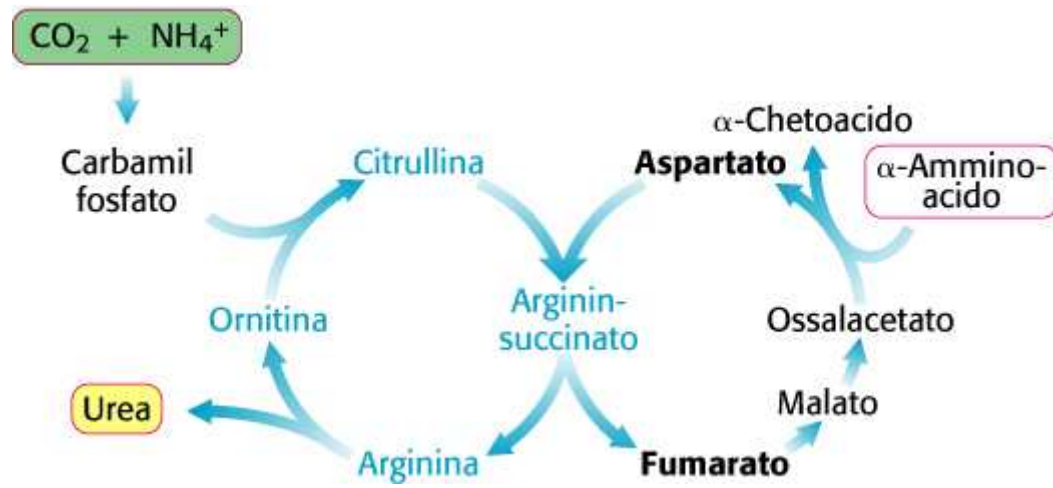


Oltre ad essere un importante costituente delle proteine, l'**arginina** è un precursore della sintesi della **creatina** e dell'**ossido nitrico**.



creatina



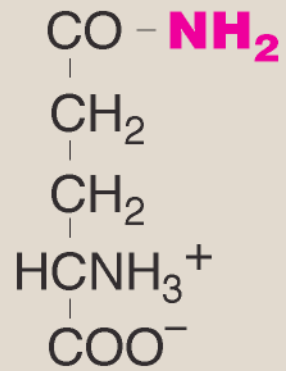


Da dove proviene l' NH_3

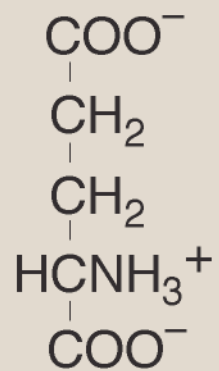
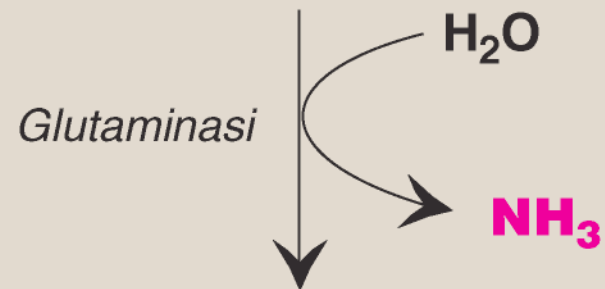
- Dagli aa, mediante le reazioni di amminotransferasi e glutammato deidrogenasi.
- Dalla glutamina. Nei reni dove si forma per azione della glutaminasi renale. L'escrezione con l'urina dell' NH_3 , come NH_4^+ , contribuisce al mantenimento dell'eq. acido-base dell'organismo. Nell'intestino con la glutaminasi intestinale, che la riceve sia dal plasma che dalla digestione delle proteine alimentari.
- Dall'attività batterica nell'intestino dove la flora batterica attacca l'urea riassorbita dal circolo ematico (in transito tra fegato e rene), con l'ureasi, l'intestino la riimmette nel circolo portale da dove viene rieliminata dal fegato (UREA)
- Dalle ammine e dalle purine e pirimidine.

Il trasporto dell'NH₃

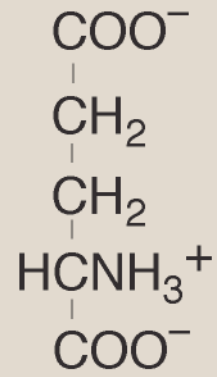
- La produzione di NH₃ avviene costantemente in tutti i distretti dell'organismo, nel sangue il suo livello è basso (5-50µm/L). Questo avviene essenzialmente per 2 motivi:
- La capacità depurativa del fegato (UREA)
- La liberazione da parte di cellule periferiche (soprattutto muscolari) di ricorrere all'eliminazione dell'NH₃ sotto forma di Glutamina e Alanina.



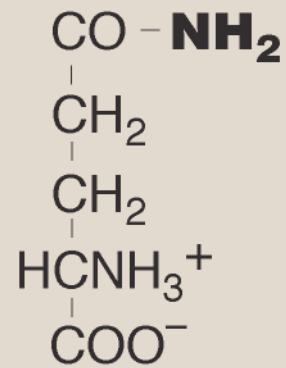
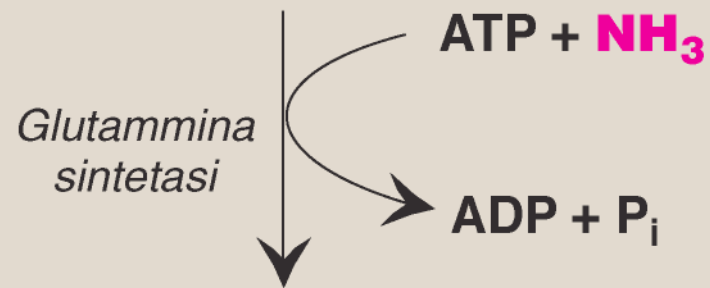
Glutammina



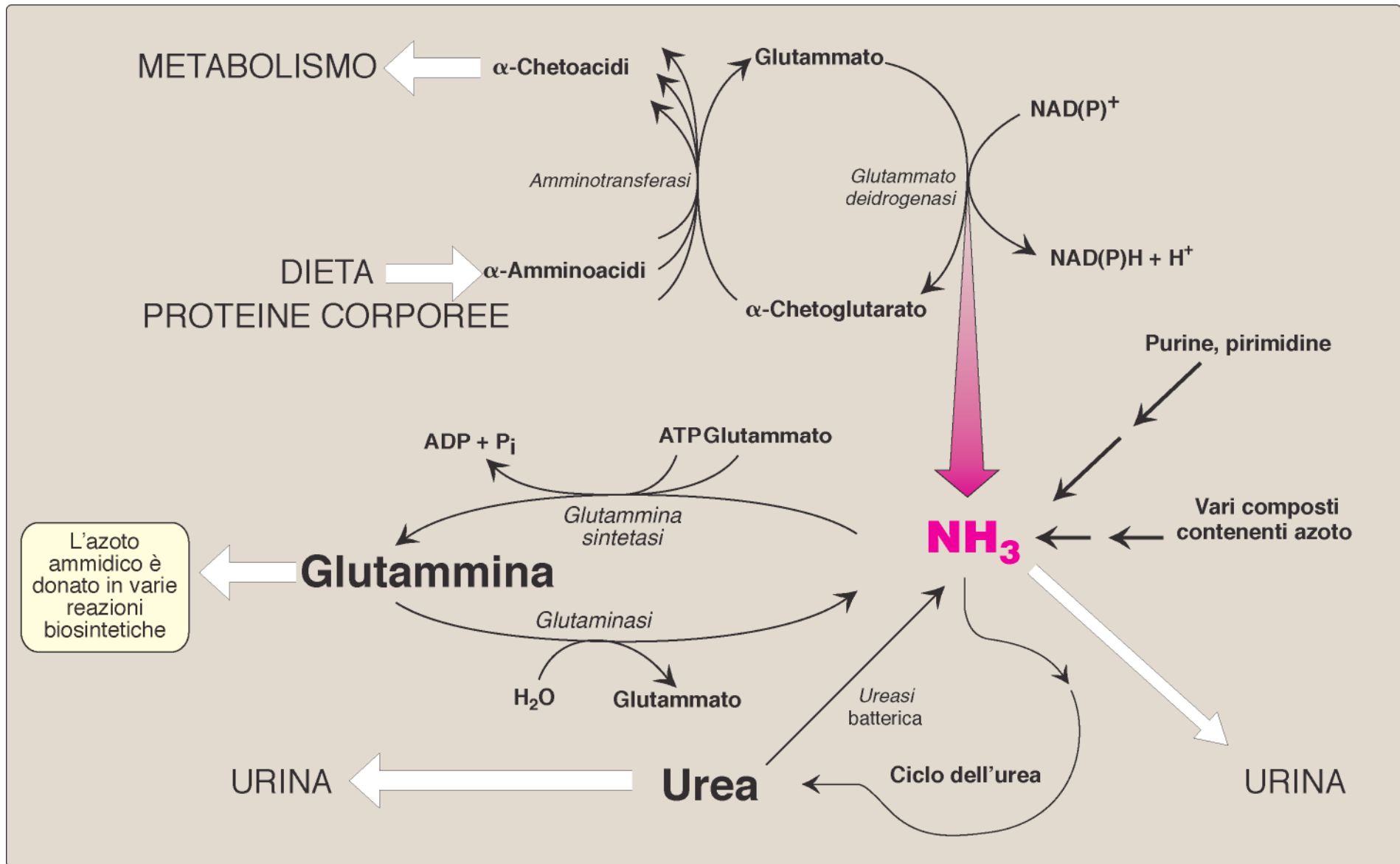
Glutammato



Glutammato



Glutammina



Iperammoniemia acquisita e ereditaria
 Acquisita per patologie epatiche.
 Ereditaria, su tutti e 5 gli E del ciclo con
 Incidenza di 1/30.000: autosomica recessiva.
 Il titolo ematico di NH₃ può aumentare
 fino 20 e più volte (1000 μm/L) producendo
 effetti di tossicità soprattutto sul SNC;
 con sintomi che vanno da tremori,
 incertezza del linguaggio, sonnolenza, vomito
 edema cerebrale, offuscamento visivo,
 se non si corregge, coma e morte.

Iperammoniemia acquisita: gravi patologie
 Epatiche.
 I. Ereditaria: E' indispensabile intervenire
 alla nascita, già dopo poche settimane si
 ha insorgenza di ritardo mentale.
 Dieta povera di proteine ed utilizzo di farmaci
 come il fenilbutirrato, che si converte in
 fenilacetato che si condensa con la glutammina
 e come fenilacetilglutam. viene escreta
 con l'urina

