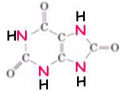


FORME DI ESCREZIONE DELL'AZOTO PROTEICO

NH_4^+
 Ammoniaca
 (ione ammonio)


 Acido urico

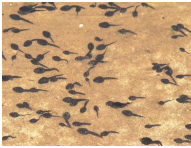

$\text{NH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$
 Urea

Animali ammoniotelici:
la maggior parte dei vertebrati acquatici

Animali uricotelici:
uccelli e rettili

Animali ureotelici:
la maggior parte dei vertebrati terrestri

WWW.SUNHOPE.IT 1

girini \rightarrow NH_3
 metamorfosi
 rane adulte \rightarrow urea

WWW.SUNHOPE.IT 2

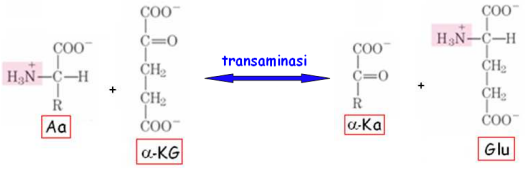
Le due principali vie di **rimozione del gruppo $-\text{NH}_2$** sono

- transaminazione
- deaminazione ossidativa

La **transaminazione** è la prima tappa del catabolismo della maggior parte degli aa

WWW.SUNHOPE.IT 3

TRANSAMINAZIONE



WWW.SUNHOPE.IT 4

**AMINOTRANSFERASI
(TRANSAMINASI)**

- sono **PLP**-dipendenti
- agiscono con un meccanismo **ping-pong**
- catalizzano reazioni **reversibili**
- sono presenti sia nel **citosol** che nei **mitocondri**

WWW.SUNHOPE.IT

5

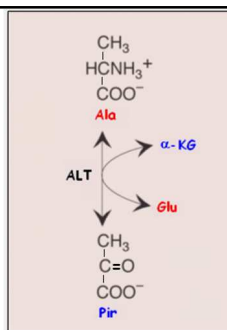
Le principali **transaminasi** sono:

Ala aminotransferasi (ALT)
(Glu-Pir transaminasi o **GPT**)

Asp aminotransferasi (AST)
(Glu-OA transaminasi o **GOT**)

WWW.SUNHOPE.IT

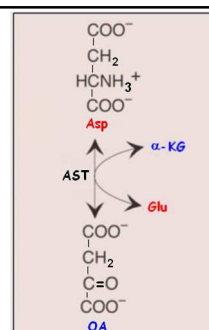
6



ALT è presente
in prevalenza nelle
cellule del fegato

WWW.SUNHOPE.IT

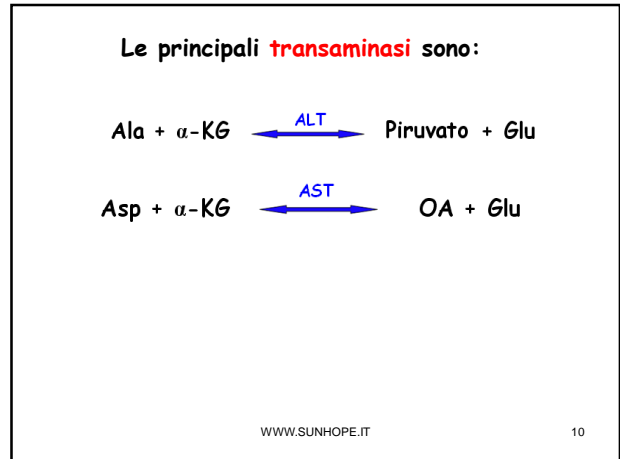
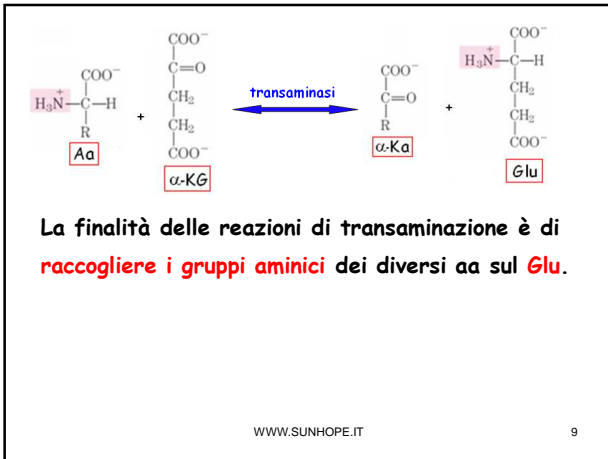
7



AST è presente
soprattutto nei muscoli
e nel miocardio

WWW.SUNHOPE.IT

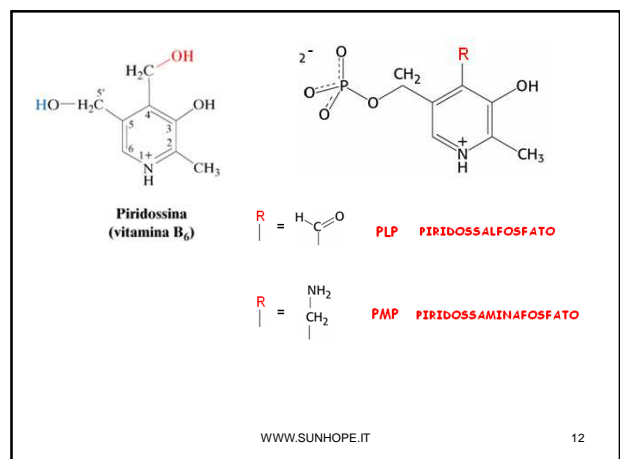
8

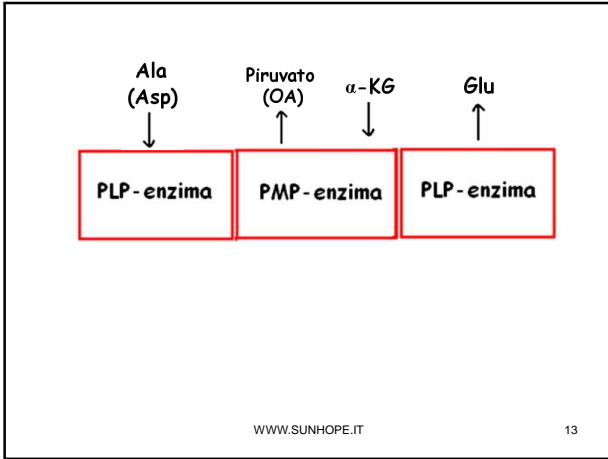


AMINOTRANSFERASI (TRANSAMINASI)

- sono **PLP**-dipendenti
- agiscono con un meccanismo **ping-pong**
 - catalizzano reazioni **reversibili**
 - sono presenti sia nel **citosol** che nei **mitocondri**

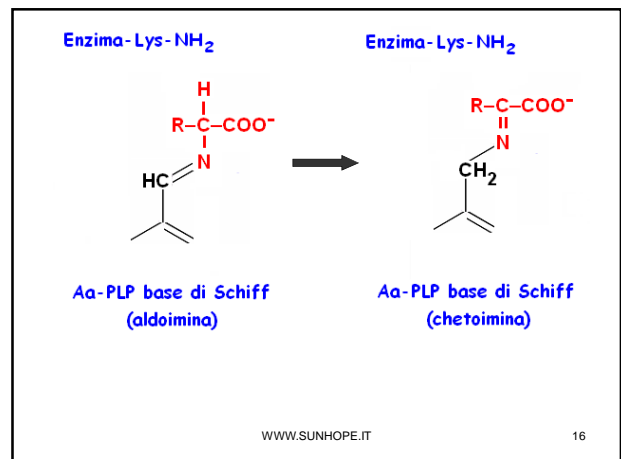
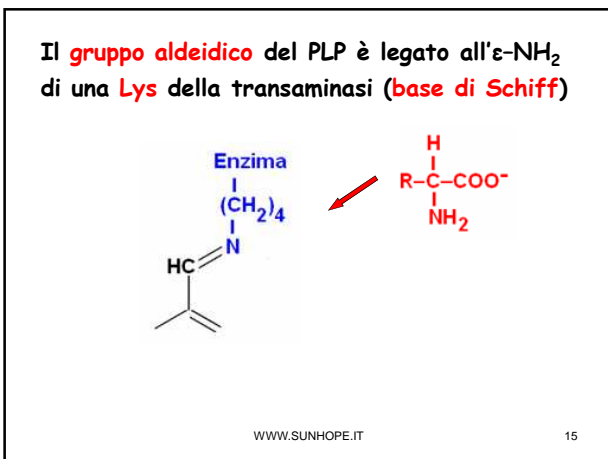
WWW.SUNHOPE.IT 11





Le reazioni di transaminazione sono **reversibili** e possono quindi servire per sintetizzare gli **aa non essenziali** a partire dai corrispondenti **chetoacidi**.

WWW.SUNHOPE.IT 14



Valori normali delle transaminasi

ALT 10-35 U/l

AST 10-40 U/l

Una elevata concentrazione plasmatica delle transaminasi è indice di **lesione d'organo**.

In particolare il dosaggio di AST e di ALT è usato in Medicina per evidenziare la presenza di un **danno cardiaco o epatico**.

WWW.SUNHOPE.IT

21

Il rapporto tra le due transaminasi ha una grande **importanza diagnostica**: si può sospettare un infarto del **miocardio** o un danno a livello **muscolare** quando

AST >> ALT

in caso di **danno epatico** (epatite acuta o cronica, calcolosi biliare, etc)

ALT > AST

WWW.SUNHOPE.IT

22

Si possono avere **valori alti** di transaminasi anche come conseguenza di una intensa **attività sportiva**, di un **affaticamento** o di una **malattia muscolare**.

Per questo motivo, il dosaggio andrebbe eseguito non solo **a digiuno**, ma anche **a riposo**.

WWW.SUNHOPE.IT

23

Negli epatociti il **Glu** viene trasportato dal citosol nei **mitocondri**, dove va incontro ad una **deaminazione ossidativa** catalizzata dalla **Glu deidrogenasi**.

WWW.SUNHOPE.IT

24

La Glu DH

- è presente nella matrice mitocondriale
- catalizza una reazione reversibile
- può utilizzare sia NAD⁺ che NADP⁺

WWW.SUNHOPE.IT 25

La **GluDH** è un enzima allosterico regolato da:

- **GTP** modulatore negativo
- **ADP** modulatore positivo

Una **bassa carica energetica** promuove la degradazione degli aa e la produzione di **energia** dai loro scheletri carboniosi.

WWW.SUNHOPE.IT 26

L'azione combinata delle transaminasi e della Glu-DH viene detta transdeaminazione

WWW.SUNHOPE.IT 27

L'NH₃ 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

WWW.SUNHOPE.IT 28

L' NH_3 è estremamente **tossica**, in particolare per il **cervello**: un incremento dei livelli ematici ($5\text{-}50\ \mu\text{M}$) può indurre uno **stato comatoso**, **edema cerebrale** e aumento della **pressione cranica**.

WWW.SUNHOPE.IT

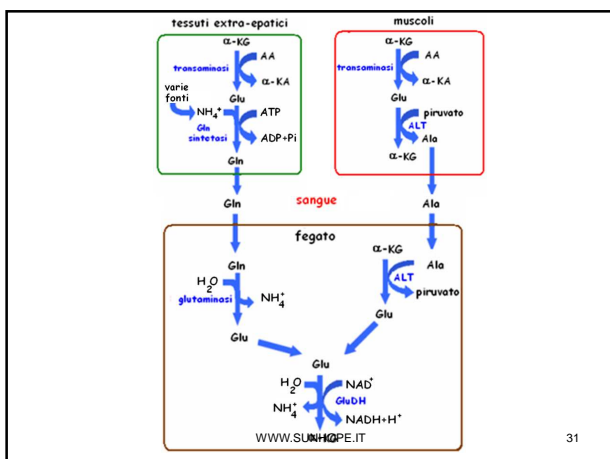
29

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)

WWW.SUNHOPE.IT

30



WWW.SUNHOPE.IT

31

Gln e Ala rappresentano dunque le forme di trasporto dell' NH_3 dai **tessuti extra-epatici** e dai **muscoli al fegato**

WWW.SUNHOPE.IT

32

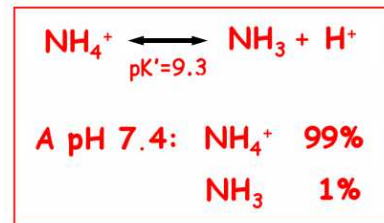
Cause della tossicità dell' NH_3

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

WWW.SUNHOPE.IT

33

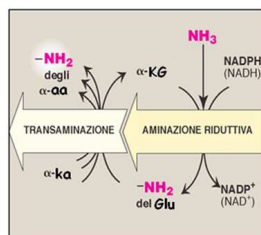
Alcalinizzazione



WWW.SUNHOPE.IT

34

Aminazione riduttiva dell' α -KG a Glu

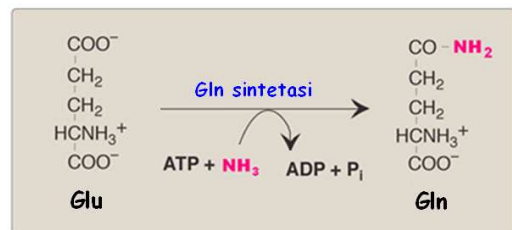


Un eccesso di NH_3 determina la **sottrazione** dell' α -KG dal **ciclo citrico** particolarmente sentita dal **cervello**

WWW.SUNHOPE.IT

35

Sintesi di Gln



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

WWW.SUNHOPE.IT

36

La **Gln** rappresenta la principale forma di **trasporto** dell' NH_3 dai vari tessuti al fegato: essa è normalmente presente in circolo ad una **concentrazione maggiore** rispetto a tutti gli altri aa.

WWW.SUNHOPE.IT

37

Oltre che per il trasporto dell' NH_3 , la **Gln** serve

- nella **sintesi proteica**
- quale **fonte di $-\text{NH}_2$** in numerose vie biosintetiche

WWW.SUNHOPE.IT

38

CERVELLO

- ha bisogno di elevati livelli di **ATP**
- **Glu** e **GABA** (γ -aminobutirrato), suo derivato decarbossilato, funzionano da neurotrasmettitori

Quindi l'**eccessiva aminazione** di Glu a Gln può provocare **deplezione** di ATP, Glu e GABA

WWW.SUNHOPE.IT

39

NH_3 esplica un'azione **tossica** a carico del **SNC** attraverso

- alcalinizzazione
- deplezione dell' α -KG in seguito alla sua aminazione riduttiva a Glu
- accumulo di Gln che deriva dalla aminazione del Glu
- deplezione di Glu, GABA e ATP

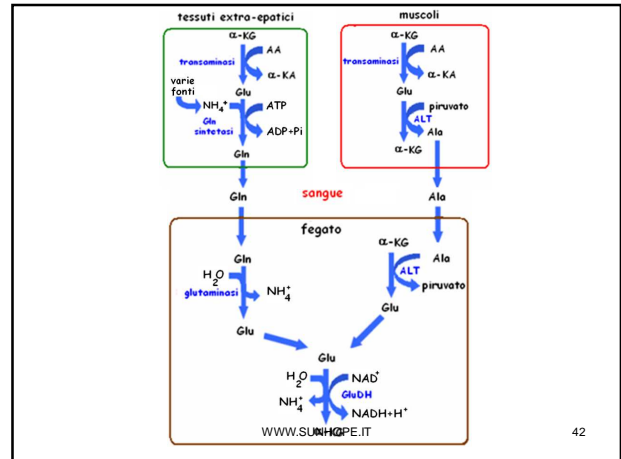
WWW.SUNHOPE.IT

40

L'accumulo di **Gln** esplica una forte azione osmotica favorendo il rigonfiamento degli **astrociti** cui consegue l'**edema cerebrale** e l'aumento della **pressione intracranica**.

WWW.SUNHOPE.IT

41



WWW.SUNHOPE.IT

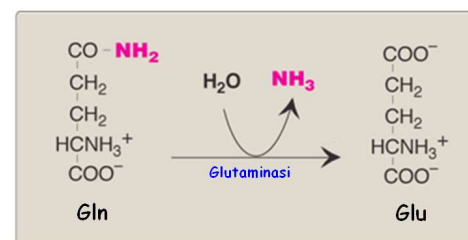
42

Attraverso il sangue la Gln arriva all'intestino, al **fegato** e ai **reni** dove la **glutaminasi** converte la Gln in Glu e NH_3

Quest'ultima, trasportata al fegato, sarà poi organicata ed eliminata come **urea**

WWW.SUNHOPE.IT

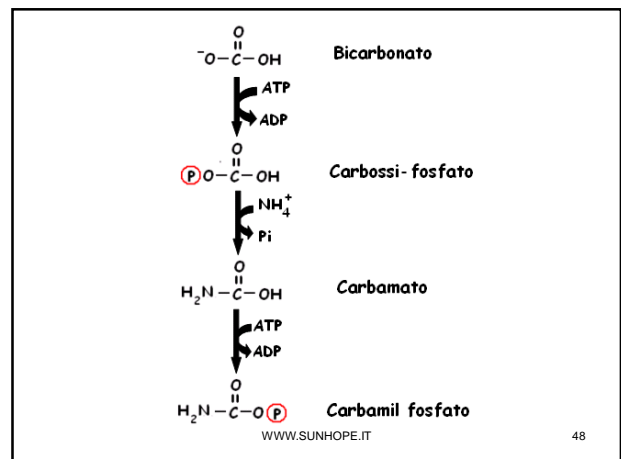
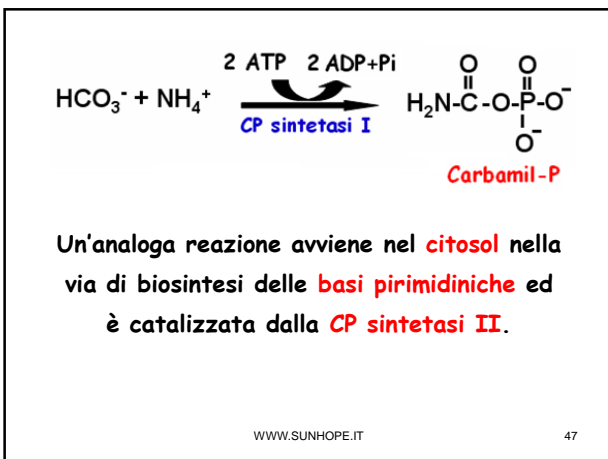
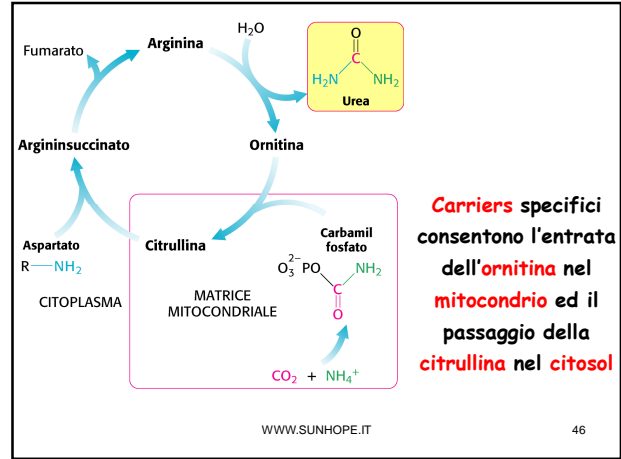
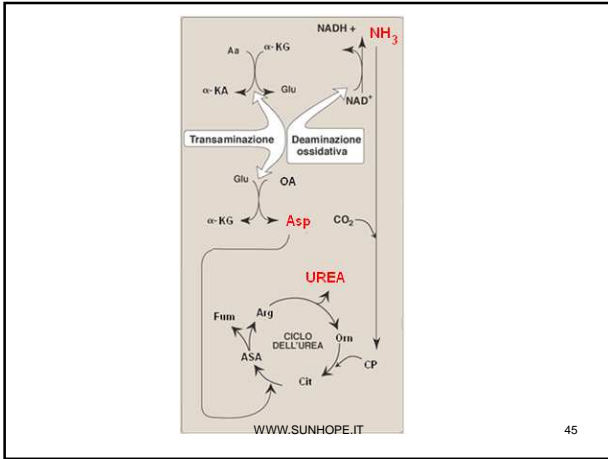
43

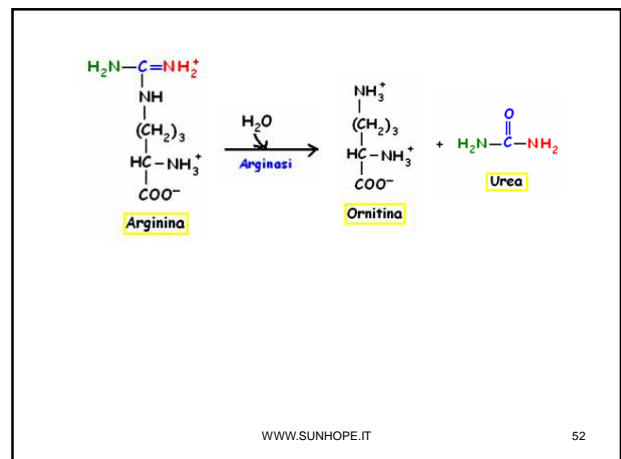
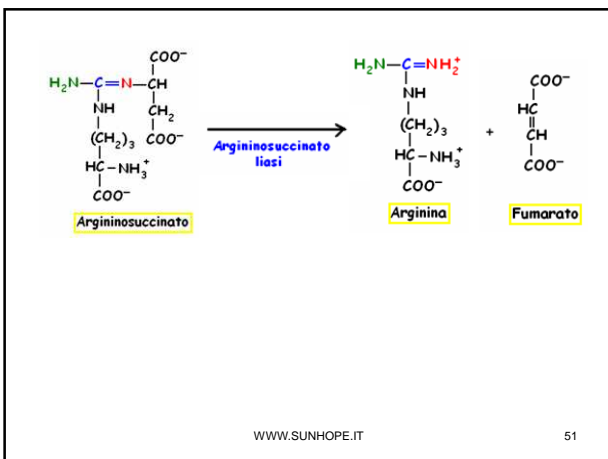
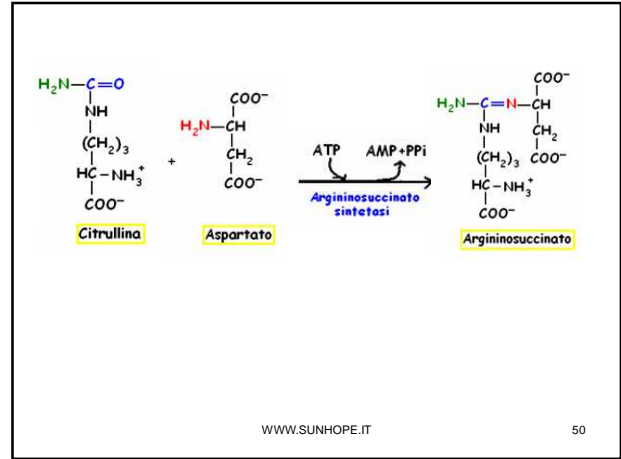
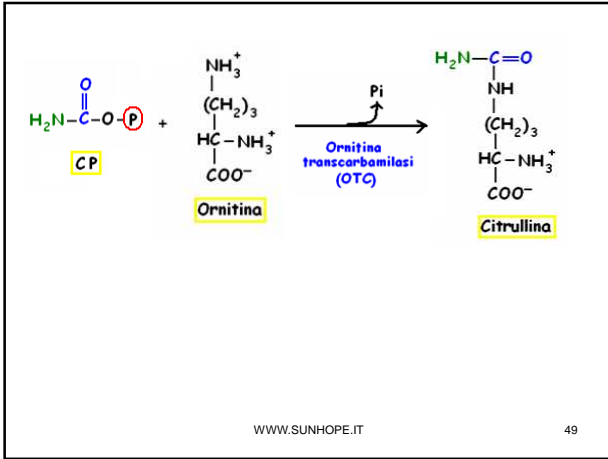


Nei reni la **glutaminasi** consente l'eliminazione dell'eccesso di H^+ ed il mantenimento dell'**equilibrio acido-base** in condizioni di **acidosi metabolica**.

WWW.SUNHOPE.IT

44





UREA

- è una molecola
 - neutra
 - molto solubile
 - non tossica
- diffonde dagli epatociti nel sangue per venire poi escreta dai reni nell'urina

WWW.SUNHOPE.IT

53

AZOTEMIA

Corrisponde alla concentrazione ematica dell'urea

10-50 mg/100 ml

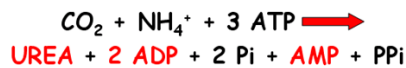
La quantità di urea escreta nelle 24 ore è 10-25 g

WWW.SUNHOPE.IT

54

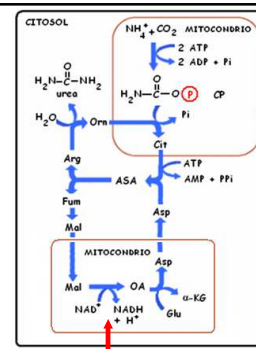
BILANCIO ENERGETICO DEL CICLO DELL'UREA

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



WWW.SUNHOPE.IT

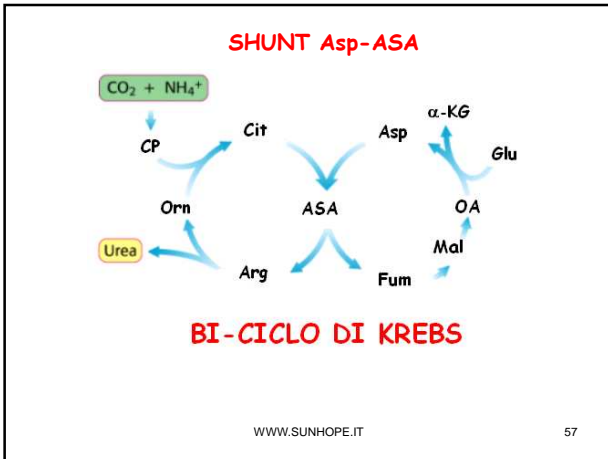
55



Questa reazione riduce il costo energetico della sintesi dell'urea

WWW.SUNHOPE.IT

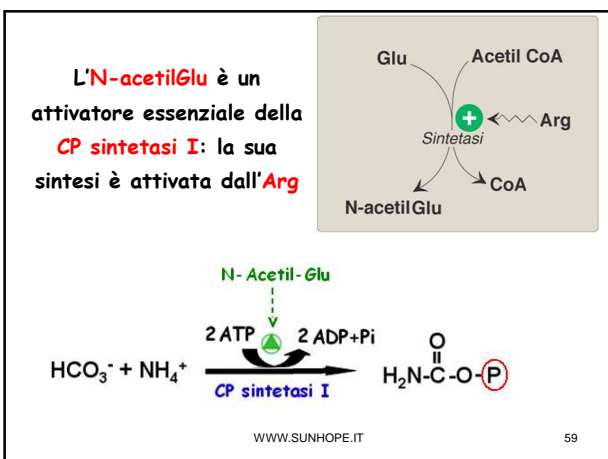
56



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

WWW.SUNHOPE.IT 58



IPERAMMONIEMIA

- congenita**
carenza di uno qualsiasi degli enzimi del ciclo dell'urea
- acquisita**
patologie epatiche (epatite, cirrosi, ostruzione delle vie biliari)

WWW.SUNHOPE.IT 60

- 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**

WWW.SUNHOPE.IT

61

I difetti più gravi sono quelli relativi a

- CP sintetasi I
- OTC
- I pazienti devono seguire **diete povere** di proteine
- Si possono sostituire gli aa essenziali con i loro **analoghi chetoacidi**

WWW.SUNHOPE.IT

62