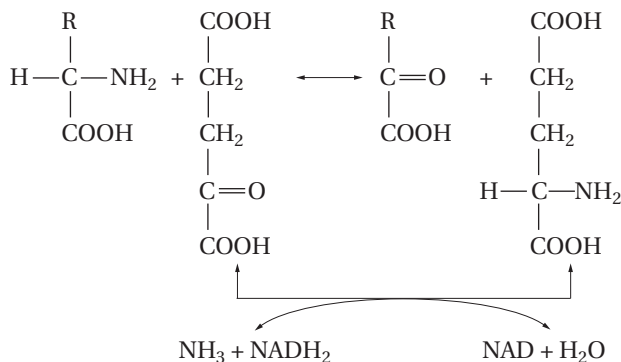


La biosintesi dell'urea

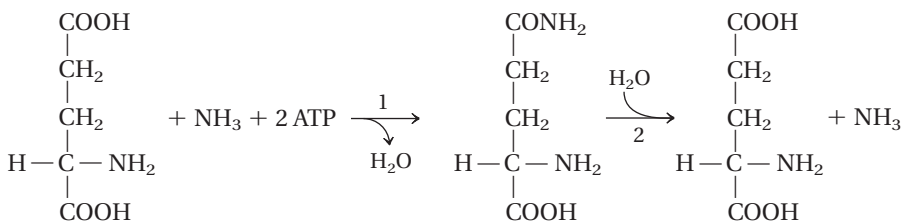
La prima tappa del catabolismo degli amminoacidi consiste nel distacco del gruppo amminico come ammoniaca nella reazione catalizzata dalla *glutammico deidrogenasi*, un enzima molto abbondante nei mitocondri. Questo enzima è importante perché rappresenta l'unico sistema efficiente di deaminazione di un amminoacido; tutti gli altri amminoacidi perdono il gruppo amminico prevalentemente trasferendolo sull'acido α -chetoglutarico attraverso reazioni di *transaminazione*, producendo acido glutammico. Pertanto l'acido α -chetoglutarico rappresenta lo stelo dell'imbuto su cui convergono i gruppi amminici di tutti gli altri amminoacidi per la loro liberazione sotto forma di ammoniaca dall'acido glutammico così prodotto.



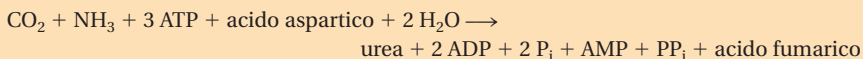
La costante di equilibrio della reazione catalizzata dalla glutammico deidrogenasi è piuttosto bassa; ciò significa che la presenza anche di piccole quantità di ammoniaca libera fa decorrere la reazione in senso inverso generando acido glutammico da acido α -chetoglutarico. Ciò impoverirebbe la cellula (e in particolare i mitocondri) di questo fondamentale intermedio metabolico, in particolare del ciclo dell'acido citrico, riducendo grandemente la produzione di energia, una condizione cui sono particolarmente sensibili le cellule nervose. Questo è il motivo dell'elevata tossicità dell'ammoniaca per gli organismi superiori e quindi della necessità dell'evoluzione di sistemi efficienti per la sua pronta eliminazione o trasformazione in molecole meno tossiche (detossificazione) da eliminare successivamente.

Dunque, gli organismi devono neutralizzare l'ammoniaca non appena questa è stata prodotta. A seconda della forma in cui eliminano l'azoto degli amminoacidi, gli animali vengono classificati come *ammoniotelici*, *uricotelici* o *ureotelici*. Gli organismi *ammoniotelici* (pesci e altri organismi acquatici), eliminano l'azoto direttamente come ammoniaca attraverso la pelle, le branchie o i reni; gli animali *uricotelici* (uccelli e molti insetti) trasformano l'ammoniaca liberata dagli amminoacidi in acido urico il quale, a causa della limitata solubilità, viene eliminato con le urine, che si presentano dense per la limitata quantità di acqua presente; infine, gli animali *ureotelici* (mammiferi e anfibi) eliminano l'ammoniaca sotto forma di **urea**, meno tossica.

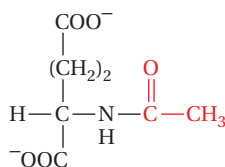
Negli animali ureotelici, tra cui l'uomo, l'ammoniaca prodotta viene inattivata in vari modi, per esempio attraverso la sintesi della glutammina per reazione con l'acido glutammico catalizzata dall'enzima *glutammina sintetasi*. Questa reazione è molto importante perché rifornisce l'organismo di glutammina, l'amminoacido maggiormente utilizzato a scopi biosintetici (basi puriniche e pirimidiniche, amminozuccheri, ecc.); inoltre nei reni e nella pelle e nel fegato la glutammina così formata libera nuovamente ammoniaca e acido glutammico per azione dell'enzima *glutamminalasi*.



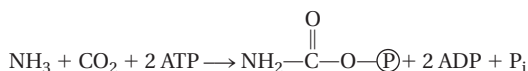
L'ammoniaca presente nelle urine contribuisce a ridurne l'acidità (pH 5,5–6,0). Tuttavia la maggior parte dell'ammoniaca liberata nel catabolismo degli amminoacidi viene neutralizzata per trasformazione in urea, che rappresenta il principale prodotto finale del metabolismo azotato. Data la notevole tossicità dell'ammoniaca, la conversione di questa in urea, che avviene nel fegato, rappresenta un processo biochimico di estrema importanza e assai dispendioso in termini energetici, come si può notare dalla stechiometria della reazione complessiva:



La trasformazione dell'ammoniaca in urea avviene attraverso una serie ciclica di reazioni (**ciclo dell'urea**) in cui il primo reagente e il prodotto ultimo sono rappresentati dalla stessa molecola. Queste reazioni, che avvengono in parte nei mitocondri e in parte nel citoplasma delle cellule epatiche, rappresentano una tappa importante per la biochimica, essendo stata questa la prima via metabolica completamente chiarita (1932). Per poter entrare nel ciclo dell'urea, l'ammoniaca deve essere attivata per trasformazione in un composto ad alta energia di idrolisi: il *carbamilfosfato*, un intermedio metabolico essenziale in quanto partecipa anche alla biosintesi delle basi azotate pirimidiniche. La biosintesi del carbamilfosfato utilizzato per la produzione dell'urea avviene nei mitocondri ed è catalizzata dall'enzima *carbamilfosfato sintetasi I*, la proteina mitocondriale più abbondante, il cui effettore allosterico positivo è l'*acido N-acetilglutammico*. Questa reazione è resa possibile dall'idrolisi di due molecole di ATP:



Acido N-acetilglutammico



Le reazioni del ciclo dell'urea sono localizzate in parte nei mitocondri e in parte nel citosol. Il ciclo ha inizio dentro i mitocondri con la reazione tra carbamilfosfato e una molecola di **ornitina**, l'accettore che viene rigenerato al termine di ogni ciclo, per dare citrullina; questa, grazie a uno specifico sistema di trasporto presente nella membrana mitocondriale interna, passa nel citoplasma, dove va incontro alle ulteriori trasformazioni del ciclo. La **figura 1** a pagina seguente mostra la sequenza delle reazioni catalizzate del ciclo. Si può notare in particolare che il secondo dei due atomi di azoto dell'urea è fornito da una molecola di acido aspartico, che può averla ricevuta da altri amminoacidi per transaminazione sull'acido ossalacetico, un altro importante accettore di gruppi amminici. Questa reazione richiede la rottura di due legami fosforici ad alta energia di una terza molecola di ATP.

Riassumendo, la biosintesi dell'urea nei mammiferi è un processo di fondamentale importanza biochimica e fisiologica collegato al metabolismo degli amminoacidi che richiede la rottura di quattro legami ad alta energia di tre molecole di ATP e a cui non esistono vie alternative. Occorre tuttavia tenere presente che l'acido fumarico prodotto nel ciclo viene successivamente trasformato in acido malico e quindi in acido ossalacetico in una reazione che produce $\text{NADH} + \text{H}^+$; questo, ossidato successivamente nella catena respiratoria, restituirà una parte dell'ATP consumato nel ciclo. Riassumendo, ogni molecola di urea contiene due atomi di azoto forniti direttamente da una molecola di acido glutammico e una di acido aspartico e, attraverso questi, da tutti gli amminoacidi per transaminazione sugli acidi α -chetoglutarico e ossalacetico.

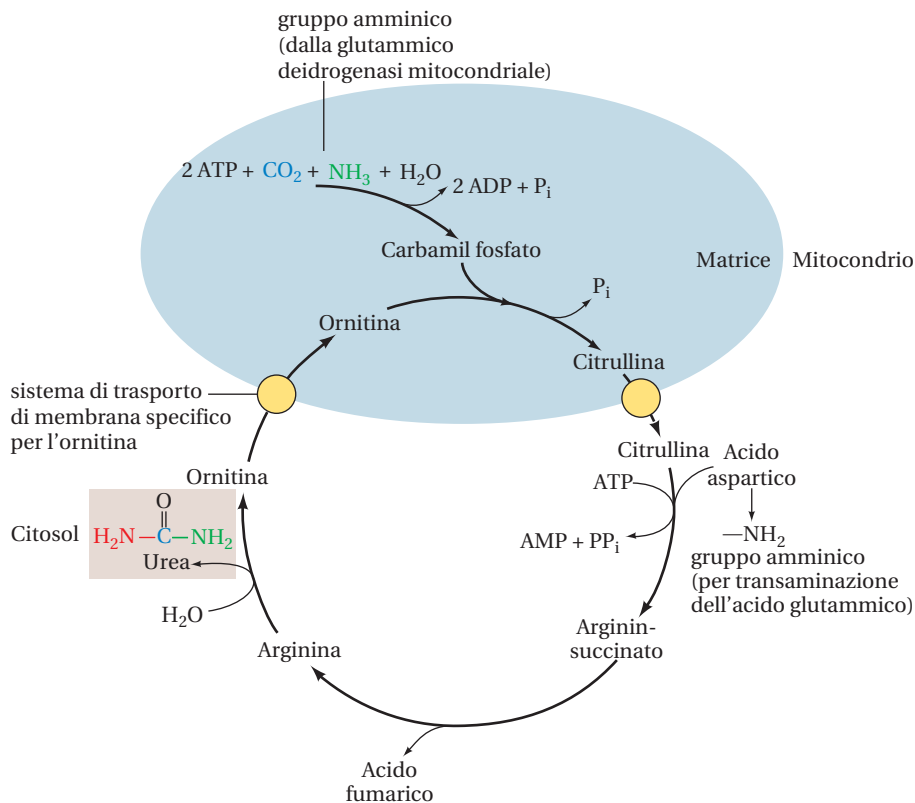


Figura 1 Le reazioni del ciclo dell'urea con la loro compartimentazione cellulare.

Il ciclo dell'urea è strettamente collegato al ciclo dell'acido citrico attraverso quello noto come **shunt aspartato-argininsuccinato**. Questo collegamento utilizza un intermedio del ciclo, il fumarato, per produrre ossalacetato le cui molecole, oltre a partecipare al ciclo dell'acido citrico, possono ricevere per transaminazione gruppi amminici generando aspartato che, a sua volta, può partecipare al ciclo dell'urea (figura 2 a pagina seguente).

Data l'importanza fisiologica del ciclo dell'urea, il blocco a livello di una qualsiasi delle sue reazioni è incompatibile con la vita per i gravi danni al sistema nervoso che provoca il conseguente accumulo di ammoniaca. Una anomalia meno drastica del ciclo porta invariabilmente all'aumento della quantità di ammoniaca presente nel sangue (*iperammoniemia*), con danni più limitati al sistema nervoso e con la possibilità di un parziale miglioramento limitando al massimo l'apporto alimentare di proteine. Infatti il flusso degli atomi di azoto attraverso il ciclo dell'urea varia con la composizione della dieta, e un massiccio contenuto di proteine alimentari costringe le cellule a metabolizzare pesantemente queste ultime con una massiccia produzione di ammoniaca e quindi di urea. Una condizione simile si verifica nel digiuno protratto, quando l'organismo è costretto a degradare le proteine muscolari per fornire glucosio ed energia soprattutto al cervello. Una situazione opposta si verifica in individui sottoposti a diete povere di proteine. In tutte queste condizioni, l'aumentata o diminuita attività del ciclo dell'urea è assicurata da una regolazione a lungo termine che si traduce nell'aumento o nella riduzione della velocità di espressione dei geni che codificano gli enzimi del ciclo stesso e la carbamilfosfato sintetasi I. Esiste anche una regolazione a breve termine del ciclo; essa prevede la regolazione allosterica della carbamilfosfato sintetasi I ad opera del suo principale attivatore allosterico, l'acido *N*-acetilglutammico, sintetizzato a partire da acido glutammico e acetyl CoA dall'enzima *N*-acetilglutammato sintasi (figura 3 a pagina seguente).

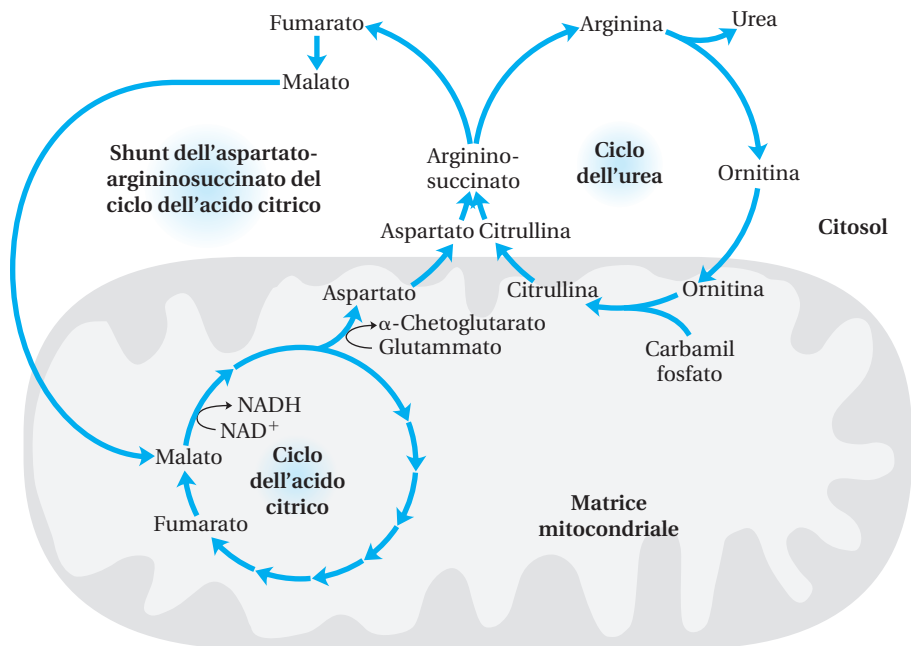


Figura 2 Collegamenti tra ciclo dell'urea e ciclo dell'acido citrico.

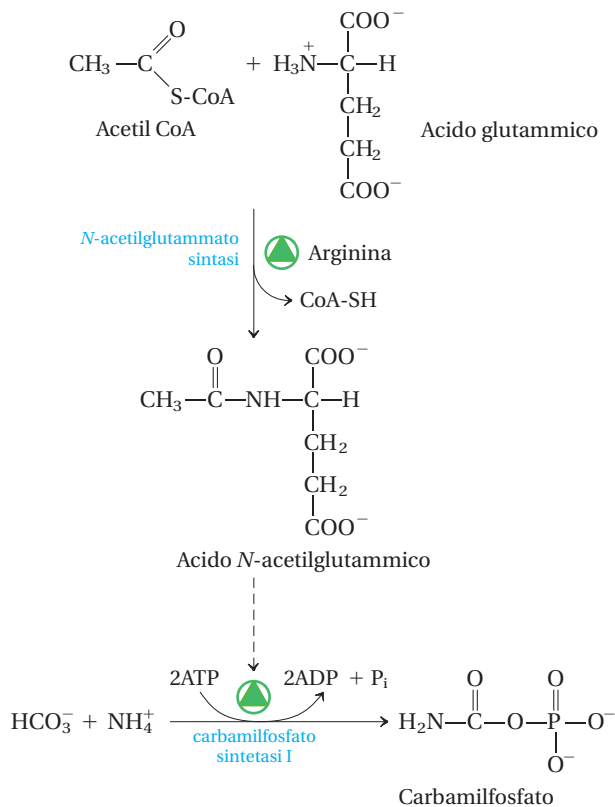


Figura 3 Sintesi dell'acido *N*-acetilglutammico e conseguente attivazione della carbamilfosfato sintetasi I.